



**HAL**  
open science

# Complications cardiovasculaires chez le jeune adulte en lien avec la consommation de stupéfiants : étude rétrospective de 2018 à 2020

Marie Roland

► **To cite this version:**

Marie Roland. Complications cardiovasculaires chez le jeune adulte en lien avec la consommation de stupéfiants : étude rétrospective de 2018 à 2020. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04032379

**HAL Id: dumas-04032379**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04032379>**

Submitted on 16 Mar 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 3 MARS 2023

PAR

Madame Marie ROLAND

Née le 29 août 1995 à Grasse

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

## TITRE :

COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES CHEZ LE JEUNE  
ADULTE EN LIEN AVEC LA CONSOMMATION DE STUPÉFIANTS :  
ÉTUDE RETROSPECTIVE DE 2018 A 2020

## JURY :

Président : **Professeur Caroline SOLAS-CHESNEAU**, Laboratoire de Pharmacocinétique  
et de Toxicologie , Faculté de Pharmacie, Marseille

Membres : **Directeur - Docteur Nicolas FABRESSE**, Maître de conférences, Laboratoire  
de Pharmacocinétique et de Toxicologie , Faculté de Pharmacie, Marseille  
**Docteur Marjorie DIARD-THOMAS**, Pharmacien d'officine, Marseille



# THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 3 MARS 2023

PAR

Madame Marie ROLAND

Née le 29 août 1995 à Grasse

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

## TITRE :

COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES CHEZ LE JEUNE  
ADULTE EN LIEN AVEC LA CONSOMMATION DE STUPÉFIANTS :  
ÉTUDE RETROSPECTIVE DE 2018 A 2020

## JURY :

Président : **Professeur Caroline SOLAS-CHESNEAU**, Laboratoire de Pharmacocinétique  
et de Toxicologie , Faculté de Pharmacie, Marseille

Membres : **Directeur - Docteur Nicolas FABRESSE**, Maître de conférences, Laboratoire  
de Pharmacocinétique et de Toxicologie , Faculté de Pharmacie, Marseille

**Docteur Marjorie DIARD-THOMAS**, Pharmacien d'officine, Marseille

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

### MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

### ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

### A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

### DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

### PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

### MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

### A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

### MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

### DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

### PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDÉ Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Féliçia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI



**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BEROCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN  
F. DIGNAT-GEORGE**

*L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.*

## **REMERCIEMENTS**

### **Aux membres du jury**

À Madame le Professeur Caroline SOLAS-CHESNEAU :

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

Merci de votre réactivité et de votre disponibilité pour faire partie de cette aventure.

Votre bienveillance et vos précieux conseils m'ont marqué lors de mon passage au laboratoire en 5<sup>e</sup> année.

À Monsieur le Docteur Nicolas FABRESSE :

Merci d'avoir accepté de m'encadrer dans ce travail.

Merci de votre patience tout au long de cette étude, merci de vous être adapté à mon rythme.

Vous m'avez permis de travailler sur un sujet qui me tenait vraiment à cœur. J'espère pouvoir m'appuyer sur ces travaux afin d'enrichir mon avenir professionnel.

Merci de votre bienveillance, vous avez su me rassurer dans des moments de doute. Vos appréciations sur mon travail m'ont énormément touché.

À Madame le Docteur Marjorie THOMAS :

Merci d'avoir accepté de prendre de votre temps pour faire partie de ce jury.

Travailler pour et avec vous m'a redonné le sourire et a réussi à me faire oublier mes mauvaises expériences professionnelles passées. Je suis très reconnaissante des responsabilités que vous me déléguez au sein de l'équipe et de la confiance que vous me montrez au quotidien. J'espère continuer ainsi et vous seconder au mieux pour faire évoluer la Pharmacie d'Haïti.

À Robert GILLI, et Nadège NEANT, qui m'ont encadré lors de mon stage de 5<sup>e</sup> année dans le service et qui m'ont mis sur la voie de ce travail.

## REMERCIEMENTS

À ma maman et à mon papa : vous n'imaginez pas à quel point je suis fière d'être votre fille. Vous êtes des personnes extraordinaires, qui m'ont inculqué de vraies valeurs. Merci de m'avoir laissé commettre mes erreurs, d'avoir toujours été là pour me relever. Merci pour tous vos précieux conseils même quand je n'ai pas voulu les écouter. Je n'en serais pas là aujourd'hui si vous n'aviez pas autant donné pour moi. Merci de m'avoir accompagné depuis le début, de m'avoir soutenu pendant ces études supérieures, de me soutenir dans toutes les étapes de ma vie. Je vous aime le plus fort du monde.

À mon grand frère : merci de faire le voyage pour venir me voir en un jour aussi important pour moi. Merci d'avoir été le grand frère génial et protecteur que tu as toujours été. Je t'aime.

À ma mamie : merci pour ton aide, merci pour ton amour. Merci d'avoir pris soin de moi comme tu l'as fait. Tu es forte, tu es inspirante, et tu es la gentillesse incarnée. Je suis fière d'être ta petite fille et je suis touchée de ta présence en ce jour particulier. Je t'aime.

À mon papy : tu es là, dans mon cœur, je sais que tu veilles sur moi. Merci pour tout ce que tu m'as apporté de ton vivant. Profite de ce repos bien mérité, tu es pour moi la plus brillante des étoiles. Je t'aime.

À Thomas : mon amour merci de me supporter au quotidien, merci d'être dans ma vie. Ces années n'ont pas été de tout repos mais on n'a rien lâché, tu es là comme toujours et tu me soutiens dans tout ce que j'entreprends. Merci de prendre soin de moi comme tu le fais, tu es mon pilier. Je t'aime tellement, et j'ai hâte de m'engager à tes côtés dans nos projets.

À Mathilde : mon amie de toujours, ma sœur de cœur. Merci d'être toujours là pour moi. Merci d'être l'amie géniale que tu es, je t'aime et j'ai hâte de te retrouver pour une énième soirée saucisson et dessins animés.

À toutes mes amies : Naïs, Lou, Sonia, Salomé, Anouchka, Philomène, Zoé, Manon. Malgré les années, la distance, les projets, merci d'être toujours présentes. Je vous aime du fond du cœur.

À Lola : merci pour tout. À chaque fois qu'on se retrouve, même après beaucoup de temps rien n'a changé. Tu as été là pour moi dans des moments très durs, nos soirées en tête à tête ont été une échappatoire. Je t'aime du fond du cœur.

À Amandine : à toi aussi merci pour tout. Toujours aux petits soins pour moi, toujours prête à me balader dans ton taxi. À cette nouvelle saison de top chef qui recommence où on va juger des gens dont on n'a pas le talent tout en mangeant. Ces moments sont un régal pour moi, je t'aime fort.

À Ludivine : merci d'être entrée dans ma vie. Tu es un rayon de soleil pour moi. J'ai hâte de toujours juger les candidats de top chef en mangeant tes crêpes généreuses, je t'aime fort.

À François : une super rencontre, une amitié qui dure. Tu es quelqu'un d'extraordinaire, tu m'as laissé découvrir le vrai toi. Merci de ton soutien sans fail, de tes conseils. Tu es toujours présent pour Thomas et moi.

À Gauthier : merci de ta présence. Merci de ce mandat à tes côtés. Merci de me faire le taxi quand je me casse la cheville. Je te souhaite le meilleur pour cette nouvelle année d'internat.

À Bastien : malgré la distance, avec toi aussi rien ne change. Merci pour tout, pour ces années étudiantes d'enfer, et pour ces heures de rires.

À Josiane : ma marraine, tu es dans ma vie depuis toute petite, tu n'as jamais raté un seul de mes anniversaires, tu es toujours là pour notre famille. Je t'aime fort.

À mon autre patronne Valérie et à mes collègues : merci d'avoir fait de moi un membre à part entière dans l'équipe.

À vous tous, merci à d'avoir croisé mon chemin.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE 1 : DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES - PHARMACOCINÉTIQUE PHARMACOLOGIE DES DROGUES ÉTUDIÉES .....</b>	<b>5</b>
<b>I. LES DROGUES ANALYSÉES.....</b>	<b>6</b>
<b>A. LE CANNABIS .....</b>	<b>6</b>
1. Chiffres clés en France .....	6
2. Description chimique et métabolisme .....	7
3. Modes de consommation .....	8
4. Effets recherchés et conséquences .....	9
5. Aspects juridiques.....	10
<b>B. LA COCAINE .....</b>	<b>11</b>
1. Chiffres clés en France .....	11
2. Description chimique et métabolisme .....	11
3. Modes de consommation .....	13
4. Effets recherchés et conséquences .....	13
5. Aspects juridiques.....	15
<b>C. LES AMPHÉTAMINES.....</b>	<b>15</b>
1. Chiffres clés en France .....	15
2. Description chimique et métabolisme .....	16
3. Modes de consommation .....	20
4. Effets recherchés et conséquences .....	21
5. Aspects juridiques.....	23
<b>D. LES OPIACÉS .....</b>	<b>23</b>
1. Chiffres clés en France .....	23
2. Description chimique et métabolisme .....	24
3. Modes de consommation .....	28
4. Effets recherchés et conséquences .....	30
5. Aspects juridiques.....	32
<b>II. PHARMACOLOGIE DES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES .....</b>	<b>35</b>
<b>A. PHARMACOLOGIE DU CANNABIS .....</b>	<b>35</b>
<b>B. PHARMACOLOGIE DE LA COCAINE .....</b>	<b>38</b>
<b>C. PHARMACOLOGIE DES AMPHÉTAMINES.....</b>	<b>40</b>
<b>D. PHARMACOLOGIE DES OPIACÉS .....</b>	<b>42</b>
<b>E. PRISE EN CHARGE DES DIFFÉRENTS ÉVÈNEMENTS CARDIOVASCULAIRES .....</b>	<b>43</b>
<b>PARTIE 2 : TRAVAIL DE RECHERCHE – ÉTUDE DES DOSSIERS PATIENTS DU LABORATOIRE DE PHARMACOCINÉTIQUE ET DE TOXICOLOGIE DE 2018 À 2020.....</b>	<b>45</b>

<b>I. MATERIELS ET MÉTHODES .....</b>	<b>46</b>
<b>A. DESIGN DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>46</b>
<b>B. LES TECHNIQUES D'ANALYSE.....</b>	<b>46</b>
1. Dépistage urinaire en immunoanalyse .....	46
2. Quantification sang et urine en spectrométrie de masse .....	47
<b>C. LES DROGUES ANALYSÉES .....</b>	<b>49</b>
1. Le cannabis.....	49
2. La cocaïne.....	49
3. Les amphétamines .....	49
4. Les opiacés.....	50
<b>II. RÉSULTATS DES ANALYSES .....</b>	<b>51</b>
<b>A. STATISTIQUES GÉNÉRALES.....</b>	<b>51</b>
<b>B. PATIENTS POSITIFS.....</b>	<b>52</b>
1. Les drogues dépistées.....	52
2. Les complications cardiovasculaires .....	55
<b>III. DISCUSSION.....</b>	<b>60</b>
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>62</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>63</b>
<b>ANNEXE : LOI DU 31/12/1970 ET LOI DU 3/02/2003 SUR LA LUTTE CONTRE LES TOXICOMANIES - EXTRAITS .....</b>	<b>67</b>
<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>68</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>70</b>
<b>SERMENT DE GALIEN.....</b>	<b>72</b>



# INTRODUCTION

Les atteintes cardiovasculaires sont depuis des années un enjeu de santé publique majeur en France. Elles représentent la première cause de mortalité chez les femmes (1) (2), et la deuxième chez les hommes après les tumeurs malignes. En moyenne, cela représente environ 150 000 décès par année, soit près de 400 décès par jour (1).

Bien souvent ces atteintes sont associées au mode de vie des patients, et leur incidence augmente avec l'âge. L'Observatoire du cœur des Français de la Fédération Française de Cardiologie (FFC) rapporte dans son étude publiée en 2017 que plus d'un français sur deux n'a jamais abordé la question des facteurs de risque cardiovasculaire avec un professionnel de santé.

Les facteurs de risque décrits auprès du grand public sont les suivants : l'âge et le sexe ( $\geq 50$  ans chez l'homme,  $\geq 60$  ans chez la femme), les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires, l'obésité, la sédentarité, la consommation de tabac, la consommation d'alcool, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète (3).

Chez les patients âgés atteints de maladies cardiovasculaires, les campagnes de prévention, l'éducation thérapeutique, et un meilleur accès aux soins ont permis de diminuer la survenue de complication telles qu'un infarctus du myocarde (IDM) ou un accident vasculaire cérébral (AVC). Néanmoins, on observe un maintien de la survenue de ces complications dans la population plus jeune, moins ciblée par les campagnes de prévention, et dont les symptômes atypiques peuvent retarder le diagnostic (4).

Ces atteintes cardiovasculaires sont également observées chez les personnes consommatrices de substances psychoactives (cannabis, cocaïne, amphétamines et dérivés, opioïdes, nouveaux produits de synthèse [NPS]), qu'elles souffrent de comorbidités ou non. Souvent utilisées à des fins récréatives, ces substances ont un réel impact à court et long terme sur la santé des consommateurs. La prévention vis-à-vis de l'usage de drogues doit gagner du terrain, c'est pourquoi un nombre croissant d'études cherchent à mettre en évidence les répercussions de ces drogues sur l'organisme.

Le dernier rapport « Drogues, Chiffres Clés » de l'Observatoire Français de Drogues et Toxicomanies (OFDT) publié en Juin 2019 (5) fait état d'une tendance à l'augmentation de l'expérimentation de drogues chez les 18-64 ans, avec des produits de plus en plus concentrés. Bien qu'illégales, ces substances sont aujourd'hui encore très accessibles, comme en témoigne par exemple l'augmentation de l'auto-culture de plans de cannabis chez les consommateurs. On estime à 350 000 en France le nombre « d'utilisateurs problématiques »

(« usagers de drogues par voie intraveineuse ou usagers réguliers d'opioïdes, cocaïne, ou amphétamines durant l'année passée parmi les 15-64 ans », définition de l'OFDT »).

Depuis 2002, les CEIP-A ont mis en place l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments ET de Substances) et en publie annuellement les résultats (6) (7) (8). Cette enquête à grande échelle recueille les décès dus à l'usage abusif de substances psychoactives, identifie ces substances, évalue leur niveau de danger, et estime l'évolution du nombre de décès. Les publications de 2017, 2018 et 2019 montrent une légère augmentation des décès par an (472 en 2017, 506 en 2018, 551 en 2019) liés directement ou non à une consommation de drogues. Elles mettent également en avant les morts d'origine cardiovasculaires causées par la consommation de cannabis. La France a la prévalence de consommation de cannabis la plus élevée en Europe (5). Le cannabis est souvent décrit comme une drogue « douce » par les consommateurs, qui n'ont pas conscience des réels dangers de dépendance, de décompensation de maladies psychiatriques, ou de répercussions délétères sur le système cardiovasculaire.

L'incidence des atteintes cardiovasculaires augmente avec l'âge, néanmoins on observe ces mêmes atteintes (à tendance ischémique) dans une population plus jeune consommant des substances psychoactives.

En ce qui concerne les patients atteints de troubles cardiovasculaires, les jeunes adultes (moins de 50 ans) représentent une population sous-évaluée (9).

Après 55 ans, les plaques d'athérosclérose et la fibrillation auriculaire jouent bien souvent un rôle prépondérant dans la survenue de complications cardiovasculaires (10). Néanmoins, une étude sur 10 ans rapporte que l'éducation thérapeutique et la diminution des comorbidités dans cette population âgée engendre une diminution des hospitalisations pour un infarctus aigu du myocarde (IAM) (4), alors que pour les jeunes adultes, les taux d'hospitalisation suite à un IAM restent sensiblement les mêmes.

La Société Française Neuro-Vasculaire décrit un AVC du sujet jeune comme un AVC survenant avant 55 ans (11). Il est donc primordial de détecter les causes de ces troubles cardiovasculaires chez le jeune adulte, qui présente à priori moins de comorbidités, afin de diminuer leur incidence. Les maladies cardiovasculaires représentent 10% de la mortalité chez les moins de 50 ans. (12)

Afin de définir l'étiologie de ces événements cardiovasculaires, il est important de rechercher systématiquement les comorbidités et la prise de stupéfiants.

Une étude de la littérature permet de mettre en lumière des cas de jeunes adultes dont les complications cardiovasculaires sont consécutives à la prise de certaines drogues :

- Une revue de littérature parue en 2006 met en évidence des cas d'IDM, après un spasme de l'artère coronaire, induit par des substances psychoactives chez des adolescents et

des jeunes adultes (13). La population examinée présente peu de facteurs de risques coronariens. Sur une centaine de cas, 12 substances ont été mises en cause : cocaïne, cannabis, alcool, butane, amphétamines, et tabac (souvent associé à d'autres substances, ce qui aggrave les risques). La cocaïne reste la substance la plus retrouvée chez ces patients, et 20% des patients ont été victimes d'un IDM avant 35 ans, sans présenter d'athérosclérose.

- Un cas rapporté en novembre 2021 décrit une insuffisance cardiaque (IC) sévère chez un jeune anglais de 27 ans (14) : ce jeune homme présentait des antécédents de consommation en cocaïne et un asthme sévère. Il a été hospitalisé à Tokyo suite à d'extrêmes difficultés respiratoires. Il était en voyage dans le Sud-Est et l'Est de l'Asie. Pendant l'interrogatoire, il a reconnu avoir consommé de la cocaïne étant plus jeune (vers 17 ans) et a expérimenté des drogues illicites pendant son voyage en Inde. Ce jeune homme a présenté pendant son hospitalisation une tachycardie et une diminution sévère de la pression systolique. Des examens d'imagerie ont démontré une hypokinésie diffuse sévère du ventricule gauche (VG), une VG aminci, et des zones de fibrose du myocarde.
- Une thèse soutenue en 2020 à la faculté de médecine de Marseille a porté sur les accidents coronaires aigus chez le jeune adulte (12). Les patients inclus dans l'étude avaient entre 18 et 45 ans.

Bien que la consommation de tabac et l'obésité augmentent ces dernières années, il existe des facteurs de risques chez le jeune adulte moins usuels comme la prise de stupéfiants. Ils sont mis en cause dans des cas d'IDM avant 50 ans.

- Une revue de littérature de 2016 fait état de l'usage du cannabis et de complications cardiaque et/ou neuro-vasculaires (15). Parmi toutes les études exposées, les populations décrites restent très jeunes
  - Exemple n°1 : les données françaises d'addictovigilance témoignent de 35 cas déclarés, entre 2006 et 2010, d'usagers de cannabis avec complications cardiovasculaires, âgés en moyenne de 34 ans ;
  - Exemple n°2 : une revue de 2013 stipule que les complications vasculaires (en particulier l'IDM) liées au cannabis sont décrites dans la littérature depuis les années 1960. Elle resseme 147 cas d'IDM suite à une consommation de cannabis. Les patients d'en moyenne 42 ans étaient en majorité des fumeurs réguliers (consommation mensuelle) avec possible consommation concomitante de tabac et de possibles facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension artérielle [HTA], obésité, diabète, thrombose des artères coronaires) ;

- Exemple n° 3 : Une enquête prospective cas-témoin néo-zélandaise de 2013 décrit, sur 160 cas d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) et témoins entre 18 et 55 ans, 35 cas et 13 témoins étaient positifs au delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) dans les urines. Ce résultat montre une possible influence du THC sur la survenue d'AVC et/ou d'AIT.
- Entre 2000 et 2016 aux Etats-Unis, une étude sur 2097 patients de moins de 50 ans victimes d'un premier IDM a cherché à mettre en évidence l'influence de la consommation de cocaïne et de cannabis chez ces patients (16). Sur tous les patients positifs à l'une des deux ou aux deux drogues (10,7 % cocaïne et/ou cannabis, 4,7% cocaïne, 6% cannabis), leurs taux de diabète et d'hyperlipidémie étaient significativement bas, mais leur taux de consommation de tabac était plus élevé. Les résultats de cette étude rapportent que la consommation de cocaïne et/ou de cannabis augmente le risque de mortalité d'origine cardiovasculaire.

Ce travail a pour objectif de présenter dans une première partie un état des lieux des connaissances actuelles sur les 4 principales classes de stupéfiants ainsi que les mécanismes pharmacologiques/toxicologiques à l'origine des événements cardiovasculaires. La deuxième partie est dédiée à une étude rétrospective réalisée de 2018 à 2020 au laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie du CHU La Timone à Marseille. Celle-ci vise à décrire la population ayant eu un dépistage de stupéfiant positif en lien avec l'existence d'une pathologie cardiovasculaire aiguë.

**PARTIE 1 : DONNÉES  
BIBLIOGRAPHIQUES -  
PHARMACOCINÉTIQUE  
PHARMACOLOGIE DES  
DROGUES ÉTUDIÉES**

# I. LES DROGUES ANALYSÉES

## A. LE CANNABIS

### 1. Chiffres clés en France

En 2020, chez les 11-75 ans on estime à 18 millions le nombre de français qui ont expérimenté l'usage du cannabis, dont 5 millions sont des usagers dans l'année, 1,3 millions des usagers réguliers, et 850 000 des usagers quotidiens (17). En termes de proportions, cela indique que 46% des adultes (entre 18 et 64 ans) ont déjà expérimenté une fois dans leur vie le cannabis, et 11% des adultes sont des usagers à l'année.

**N.B. :** *l'expérimentation d'une drogue correspond à sa consommation au moins une fois dans la vie, un usager dans l'année consomme une drogue au moins une fois dans l'année en cours, et un usager régulier consomme une drogue au moins dix fois dans le mois (17).*

En 2019, le cannabis est le deuxième produit le plus consommé chez les 15-75 ans et chez les adolescents de 16 ans, cependant on observe une tendance à la diminution de la consommation chez les élèves de troisième entre 2010 et 2021 (17).

#### Evolution des teneurs en THC dans les saisies de stupéfiants et des prix au gramme (17)

	Teneur en THC dans les produits saisis		Prix au g	
	2011	2020	2011	2020
Résine de cannabis	12,3%	26,7%	5€	8€
Herbe de cannabis	10,4%	13%	7,5€	10€

En dix ans, on constate que les prix ont augmenté avec la concentration en THC dans les préparations.

En 2019, 20% des motifs de consultation en Centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) sont dus à une addiction au cannabis.

## 2. Description chimique et métabolisme

### a. Origine botanique

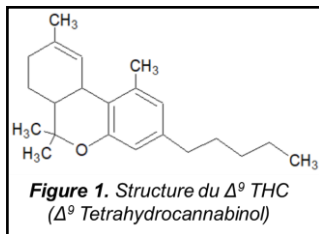
Le THC se retrouve naturellement dans le chanvre, dont il existe plusieurs espèces : *Cannabis sativa* (chanvre cultivé), *Cannabis indica lamarck* (chanvre indien), et *Cannabis ruderalis* (chanvre sauvage).

Le chanvre cultivé et le chanvre indien sont les plus concentrés en THC, donc les plus utilisés (18).

En floraison, la plante femelle produit au niveau des fleurs des structures particulières : des trichomes glandulaires. Ces glandes sécrètent les résines chargées en substances psychoactives et en huiles dont l'odeur est très caractéristique. Ce sont donc surtout les fleurs séchées qui sont fumées, ainsi que les feuilles bien qu'elles soient moins fournies en THC. Le taux de substances psychotropes est très bas dans les graines, elles sont donc plutôt utilisées pour la culture.

En culture, on cherche à sélectionner des variétés avec des concentration en THC de plus en plus élevées (18).

### b. Propriétés physiques et chimiques



Description physique : on retrouve le THC sous forme d'huile de couleur jaune à marron.

Solubilité : avec un LogP de 5,648, le THC est liposoluble (19).

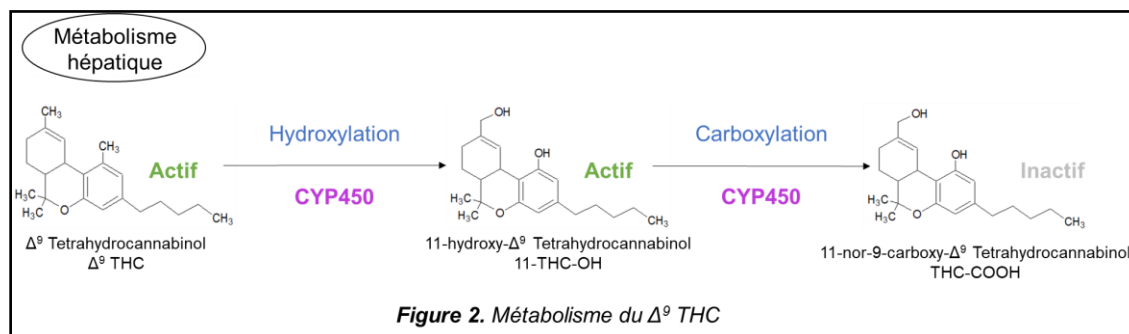
### c. Pharmacocinétique

Absorption (18) : Pour la majorité des consommateurs, le cannabis est pris par voie inhalée, mais il peut aussi être ingéré dans des préparations types « space cakes ».

Le temps de demi-vie est d'environ une heure maximum après l'inhalation, le pic de concentration en THC est atteint en 30 minutes à 4 heures, puis diminue lentement sur plusieurs jours.

Distribution (19) : Le THC est liposoluble, il se distribue donc facilement dans les tissus graisseux. On estime son volume de distribution à 10L/kg. Il passe la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme (19) : Le métabolisme du THC est hépatique et se fait via le CYP450. Il est d'abord transformé en 11-THC-OH puis en THC-COOH.



Élimination (18) (19) : Le THC est excrété par voie biliaire et est donc en majorité éliminé via les selles, même si une partie est éliminée via les urines.

On estime la demi-vie d'élimination à 24 à 36h, ce qui explique que l'on puisse détecter le THC-COOH dans les urines plusieurs jours après la consommation.

### 3. Modes de consommation

Il existe trois types de préparation pour deux grands modes de consommation (18) :

Marijuana/Fleurs de cannabis : Les consommateurs utilisent les sommités fleuries séchées plus ou moins mélangées à du tabac, roulées dans du papier à cigarette puis fumées. La drogue est donc absorbée par inhalation.

Résine/Haschich : La résine retrouvée dans les glandes des fleurs est très riche en THC. La résine est compressée en plaquettes puis coupée en morceaux et mélangée à du tabac, à nouveau roulée dans du papier en cigarette ou insérée dans des pipes spéciales pour être fumée. Les consommateurs inhalent la drogue.

Il existe un autre moyen de consommer cette résine en la mélangeant à de la graisse alimentaire (souvent du beurre) et intégrée à un mélange pour faire des pâtisseries appelées « space cakes ».

Huile de cannabis : C'est la forme la plus rarement consommée, qui est un concentré de cannabinoïdes. Les consommateurs l'ingèrent le plus souvent.



Les effets du THC sous soumis à une grande variabilité inter et intra-individuelle.

Par voie inhalée, les effets sont dépendants de l'environnement, de la perception subjective du consommateur, des autres substances consommées s'il y a lieu, mais aussi de la concentration en THC contenue dans le produit fumé.

Par ingestion, les effets se manifestent plus tardivement, mais se maintiennent plus longtemps, l'intoxication est ainsi plus marquée.

## **4. Effets recherchés et conséquences**

### **a. Effets psychiques**

L'état d'ivresse cannabique est observable pour des doses de THC entre 10 et 20 mg (bien que remarquable chez certaines personnes dès 3 à 5 mg) (18). On observe également des expériences psychotiques de plus en plus marquées pour des doses supérieures à 20 mg.

Après inhalation, l'ivresse apparaît très rapidement, immédiatement pour certains voire jusqu'à 30 minutes pour d'autres. Elle dure environ 3h.

Après ingestion, l'ivresse s'installe moins vite, entre 30 minutes et deux heures. Elle évolue par vagues, et peut durer jusqu'à 10 à 12h.

Pendant la consommation, l'utilisateur peut ressentir un état de bonheur, de calme, de détente, d'euphorie, de béatitude. Cependant, il peut aussi être victime d'hallucinations à hautes doses.

Le consommateur perd la notion du temps, son activité spontanée baisse, il est plus irritable, sa sensorialité est augmentée (stimuli acoustiques, visuels, et érotiques, c'est une substance aphrodisiaque), la pensée formelle se trouble, la mémoire la concentration et l'attention diminuent. Certains utilisateurs peuvent vivre des expériences spirituelles particulières, ou sentir monter une anxiété, une psychose si les doses sont élevées et/ou répétées.

### **b. Effets physiques**

On observe pendant cet état d'ivresse plusieurs signes physiques (18) : une rougeur oculaire, un myosis, de la tachycardie, une sécheresse buccale, parfois des nausées, la marche est instable, la sensation de faim s'accroît. En fonction de l'environnement et de l'état d'esprit de la personne, il va y avoir une tendance à l'envie de dormir, ou au contraire une tendance à l'agitation, à l'hyperactivité.

### c. Conséquences d'une consommation prolongée

Dès l'adolescence la consommation de cannabis peut être un vrai problème : cela peut perturber la maturation cérébrale, et provoquer chez l'adolescent une manifestation d'indifférence, de passivité face au monde qui l'entoure. La consommation peut également déclencher des pathologies psychiatriques sous-jacentes (18).

Syndrome amotivationnel (18) : on constate chez les consommateurs réguliers et de fortes doses ce syndrome qui se traduit par la perte d'intérêt pour tous les aspects de leur vie sociale, professionnelle, et quotidienne.

Dépendance (18) : la dépendance se traduit par des symptômes aussi bien psychiques (envie incontrôlable de consommer, négligence dans les tâches de la vie quotidienne, professionnelle et sociale) que physiques (accoutumance).

Bien que moins marqués qu'avec les autres drogues décrites dans ce document, les symptômes de sevrage existent : la personne peut souffrir de troubles du sommeil, de stress, d'irritabilité, de bouffées de chaleur, de sueurs froides, d'hypersudation, ou encore de diminution de l'appétit.

Psychose schizophrénique (18) : une consommation régulière est un vrai facteur de risque de décompensation schizophrénique. C'est à ajouter à de possibles prédispositions génétiques, un contexte de passé trouble, ou encore à un environnement psycho-social actuel défavorable pour la personne.

Troubles cardiovasculaires : le THC peut troubler le rythme cardiaque. Sa consommation avec le tabac augmente les risques du tabac seul. De plus, THC et tabac ont une action opposée sur le système veineux, ils sont respectivement vasodilatateur et vasoconstricteurs, ce qui peut aboutir à des vasospasmes et donc de gros incidents de circulation.

## **5. Aspects juridiques**

À l'inverse de plusieurs pays, dont certains en Europe, en France le cannabis est illégal quel que soit son usage, récréatif ou médicinal.

Le cannabis est classé selon la loi du 31/12/1970, inscrite au Code Pénal et au Code de la Santé Publique, comme stupéfiant, son usage est interdit (20).

Depuis Mars 2021 en France : dans plusieurs pays, l'usage du cannabis est autorisé dans des indications médicales. C'est ainsi qu'a été mis en place en France un essai clinique d'utilisation du THC dans cinq indications thérapeutiques jusqu'en 2023 (douleurs neuropathiques réfractaires au traitement, épilepsies sévères et/ou résistantes aux

médicaments, symptômes rebelles en oncologie, situations palliatives, et spasticité douloureuse dans certaines maladies du système nerveux central).

**N.B. – Loi du 31/12/1970 et Loi du 3/02/1970 – Voir Annexe**

## **B. LA COCAÏNE**

### **1. Chiffres clés en France**

En 2020 chez les 11-75 ans, on observe 2,1 millions d'expérimentateurs, dont 600 000 sont des usagers dans l'année (17).

Evolution des teneurs en cocaïne dans les saisies de stupéfiants et des prix au gramme (17)

	Teneur en cocaïne dans les produits saisis		Prix au g	
	2011	2020	2011	2020
Cocaïne	45,8%	63,5%	60€	66€

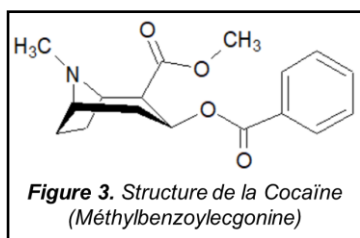
L'augmentation des prix en 10 ans est assez faible, en revanche l'augmentation de la concentration en cocaïne est importante.

### **2. Description chimique et métabolisme**

#### a. Origine botanique

La cocaïne est obtenue à partir des feuilles de cocaïer (*Erythroxylon coca* / *Erythroxylon novogranatensis*) (18).

#### b. Propriétés physiques et chimiques



Description physique : on retrouve la cocaïne sous forme de poudre cristalline blanche à transparente.

Solubilité : avec un LogP de 2,3, la cocaïne est liposoluble (21).

### c. Pharmacocinétique

Absorption (21) : l'absorption de la cocaïne se fait à partir de tous ses sites d'application (voie orale, muqueuses). Elle est améliorée si le site est enflammé, et si le milieu est alcalin (la cocaïne est ionisée en milieu acide et passe donc moins bien les membranes ). On estime le temps de demi-vie de 1h à 1h30.

Par voie orale, il y a très peu d'effet de premier passage hépatique, la détection dans le sang peut se faire 30 minutes après ingestion. La concentration maximale est atteinte en 50 à 90 min, 60 à 80% de la dose est absorbée.

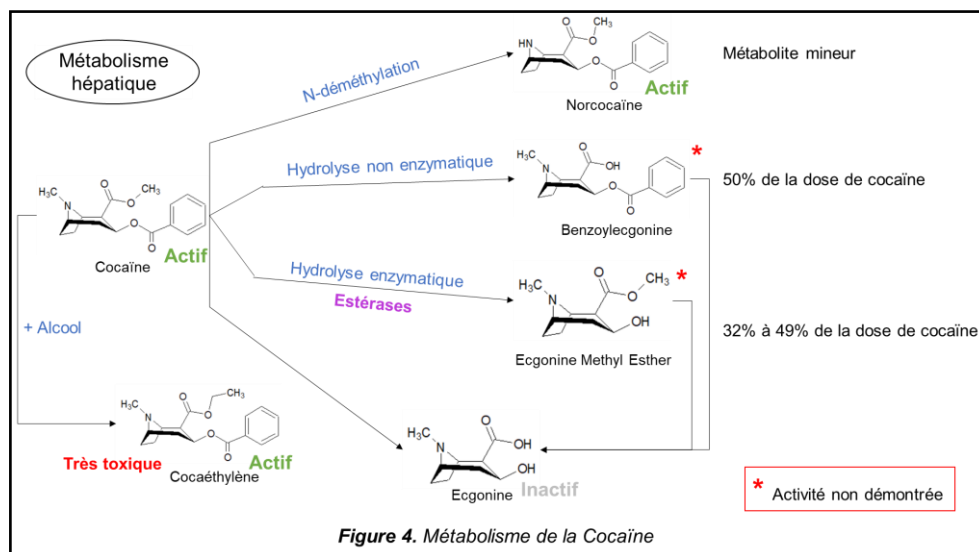
Par voie intranasale, on observe les effets en 3 minutes après l'administration, ils durent entre 30 minutes et 1h. La concentration maximale est atteinte en 15 minutes, 60 à 80% de la dose est absorbée.

Par voie inhalée, l'absorption de la cocaïne va être liée à la vasoconstriction de la muqueuse nasale. On atteint une concentration plasmatique de 1 à 2 mg/mL de manière immédiate. Les effets apparaissent en une dizaine de secondes et durent 5 à 10 minutes. 20 à 60% de la dose est absorbée.

Distribution (18) (21) : la cocaïne étant liposoluble, elle se distribue dans la plupart des tissus, et passe la barrière hémato-encéphalique. Elle passe également la barrière placentaire par phénomène de diffusion.

On estime son volume de distribution à 1 à 3 L/kg.

Métabolisme (21) : le métabolisme de la cocaïne est principalement hépatique et se fait via trois grandes voies de biotransformation : une N-déméthylation, une hydrolyse non enzymatique, et une hydrolyse enzymatique. Il existe une quatrième voie de biotransformation de la cocaïne si elle est consommée avec de l'alcool. Celle-ci aboutit à la formation de cocaéthylène, un composé bien plus toxique que la cocaïne elle-même.



Elimination (21) : elle se fait en grande majorité via les urines, les métabolites y sont ainsi détectables pendant plusieurs jours. La cocaïne est très peu éliminée par les selles ou la salive.

### **3. Modes de consommation**

Il existe trois types de préparation à base de cocaïne pour des modes de consommation très diverses (18).

Feuilles de coca : elles sont mélangées à de la poudre de calcium pour une meilleure dissolution dans la salive et mastiquées plusieurs heures. On retrouve souvent ce mode de consommation dans les pays d'Amérique latine comme le Pérou ou la Bolivie.

Poudre cristalline : la poudre se consomme de deux manières

- La première consiste à inhaler de la poudre par voie nasale. Les effets se manifestent en quelques secondes à quelques minutes et durent pendant 30 à 45 minutes. Ces effets sont très stimulants.
- La seconde consiste en une injection de cocaïne (éventuellement mélangée à de l'héroïne) par voie intra-veineuse (IV). Les effets sont alors plus intenses mais régressent plus vite.

« Crack » : c'est un mélange de cocaïne et de bicarbonate d'ammonium couplé avec de l'eau et chauffé, on obtient ainsi des cristaux. Ces cristaux sont introduits dans une pipe spéciale que le consommateur chauffe, le produit est alors fumé.

### **4. Effets recherchés et conséquences**

#### a. Effets psychiques

La cocaïne agit au niveau du cerveau par blocage de la recapture de noradréline, sérotonine et dopamine. Ces neurotransmetteurs s'accumulent alors dans la fente synaptique.

Augmentation de la concentration en dopamine : le système de récompense est activé, le consommateur est dans un état d'euphorie, l'addiction se développe.

Augmentation de la concentration en noradréline et sérotonine : la sensation de fatigue diminue, le consommateur est en hyperkinésie. Il se sent en pleine forme, plus fort, plus performant, plus intelligent. Il est totalement désinhibé, plus social avec l'entourage, plus enthousiaste. La libido s'accroît et l'orgasme est plus tardif ce qui fait de la cocaïne une

substance considérée comme aphrodisiaque. La phase de redescende est vécue de manière assez pénible : l'épuisement des concentrations en neurotransmetteurs provoque un fort besoin de reprendre une dose pour se sentir mieux (18).

#### b. Effets physiques

La noradrénaline active le système nerveux sympathique et provoque un effet sympathomimétique avec accélération de la fréquence cardiaque, augmentation de la pression artérielle, augmentation de la température corporelle, vasoconstriction, mydriase, augmentation de la force physique et de l'endurance (18).

#### c. Conséquences de la consommation

Les conséquences sur l'état de santé psychique et physique surviennent dans la plupart des cas dès la première consommation.

Dépendance (18) : après l'ivresse, la baisse des neurotransmetteurs induit une sensation désagréable de mal-être, un état de stress, de la fatigue, voire une humeur dépressive. Le consommateur ressent donc un besoin irrésistible de reprendre une dose de produit pour améliorer son état mental.

L'accoutumance oblige les utilisateurs à prendre des doses toujours plus élevées pour ressentir à nouveau les effets de la cocaïne.

Il n'existe pas à ce jour de traitement substitutif pour la cocaïne, les personnes dépendantes doivent uniquement passer par une prise en charge psychologique.

Psychose cocaïnique (18) : cette psychose ressemble à une psychose schizophrénique avec des délires paranoïaques et hallucinations visuelles (entités agressives), auditives (insultes, menaces), ou tactiles (sensation de morceaux de verres ou d'insectes qui grouillent sous la peau).

Si la personne a des prédispositions génétiques et/ou psychiatriques, il est possible qu'elle fasse une décompensation schizophrénique à terme.

Autres complications (18) : les utilisateurs peuvent également souffrir d'anorexie, négliger leur hygiène corporelle, ou ne pas percevoir de lésions de la muqueuse nasale à cause de l'effet anesthésiant de la cocaïne.

Troubles cardiovasculaires : la cocaïne provoque vasoconstriction, augmentation de la pression artérielle ainsi qu'une accélération de la fréquence cardiaque. En conséquence on rencontre des patients qui souffrent de tachycardie, d'IDM, ou d'AVC ischémiques ou hémorragiques.

## **5. Aspects juridiques**

Utilisation en médecine (18) : au 19<sup>e</sup> siècle, la cocaïne était un médicament universel utilisé aussi bien contre le toux que contre la dépression. Son action anesthésique locale était appréciée surtout pour les opérations des yeux. Elle a également servi pendant un certain temps comme traitement de la dépendance à la morphine, où l'on a découvert son potentiel addictif.

Additif alimentaire (18) : la cocaïne était utilisé comme additif dans certaines boissons comme le vin Mariani® ou le Coca-Cola®.

Changement de cadre légal : au 20<sup>e</sup> siècle l'utilisation de la cocaïne comme drogue est de plus en plus importante. La cocaïne est alors classée comme stupéfiante et son usage devient interdit (Loi du 31/12/1970).

## **C. LES AMPHÉTAMINES**

### **1. Chiffres clés en France**

En 2020 chez les 11-75 ans, on estime à 1,9 million le nombre d'expérimentateurs de MDMA, dont 400 000 sont des usagers dans l'année (17).

Evolution des teneurs en MDMA dans les saisies de stupéfiants et des prix au gramme (17)

	Teneur en MDMA dans les produits saisis		Prix au g
	2010	2017	Depuis 2015
MDMA en comprimé		128 mg/cp	10 €
MDMA en poudre ou cristaux	21%	72%	40 à 60 €

On observe depuis une dizaine d'année des prix relativement stables sur le marché, mais des produits de plus en plus concentrés.

## 2. Description chimique et métabolisme

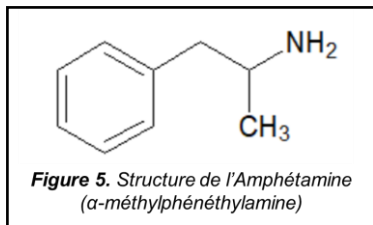
### a. Origine chimique

La substance précurseur de cette grande famille de molécules est l' $\alpha$ -méthylphénylamine, également appelée amphétamine.

L'amphétamine et ses dérivés sont complètement synthétique, sa première synthèse date de 1887 (18).

### b. L'amphétamine

#### Propriétés physiques et chimiques



Description physique : on retrouve l'amphétamine sous forme de poudre cristalline blanche.

Solubilité : avec un logP de 1,76, l'amphétamine est liposoluble (22).

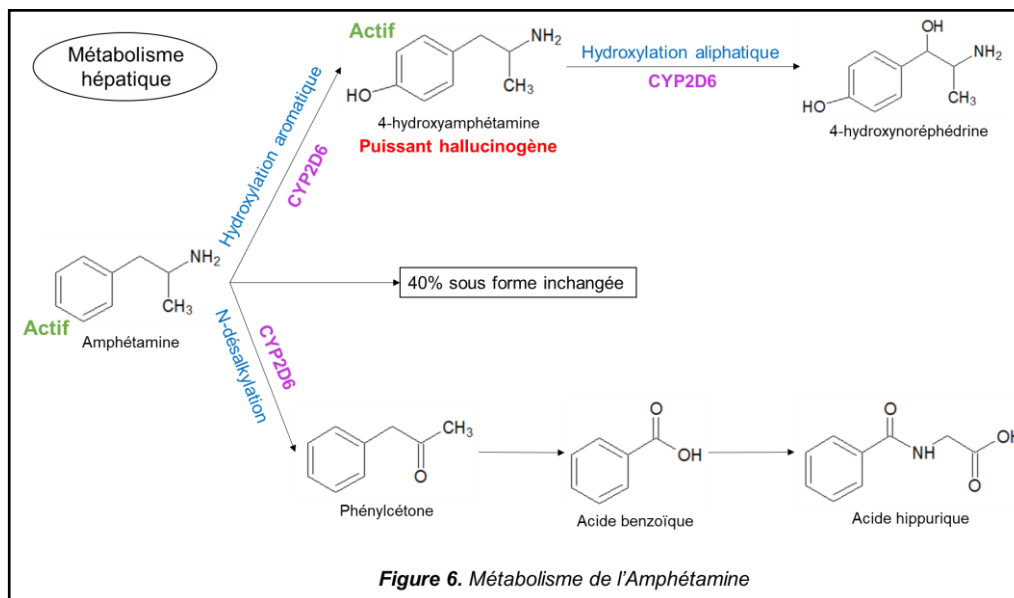
#### Pharmacocinétique

Absorption (22) : l'absorption de l'amphétamine par voie orale se fait au niveau de l'intestin puis traverse les membranes cellulaires riches en lipides. Sa biodisponibilité est d'environ 75%. Les effets apparaissent en 1 à 3h, l'absorption complète peut prendre 4 à 6h, et les effets peuvent durer jusqu'à 24h. En injection, les effets apparaissent en 15 minutes.

Distribution (22) : grâce à sa liposolubilité, l'amphétamine se distribue dans la plupart des tissus, elle passe la barrière hématoencéphalique. On la retrouve en concentration élevée dans le cerveau et dans le liquide céphalo-rachidien. Son volume de distribution est d'environ 4L/kg.



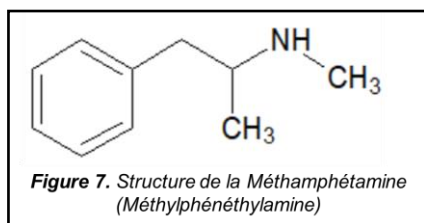
Métabolisme (22) : bien qu'une partie importante soit éliminée sous forme inchangée, l'amphétamine est métabolisée par le foie via le CYP2D6. Trois réactions entrent en jeu : une hydroxylation aromatique, une hydroxylation aliphatique, et une N-désalkylation. L'hydroxylation aromatique produit du 4-hydroxyamphétamine qui est un hallucinogène très puissant.



Élimination (22) : l'élimination se fait principalement par voie urinaire, d'autant plus si l'urine est acide. Elle peut prendre jusqu'à trois jours après une prise par voie orale.

### c. La métamphétamine

#### Propriétés physiques et chimiques



Description physique : on retrouve la méthamphétamine sous forme de poudre cristalline blanche.

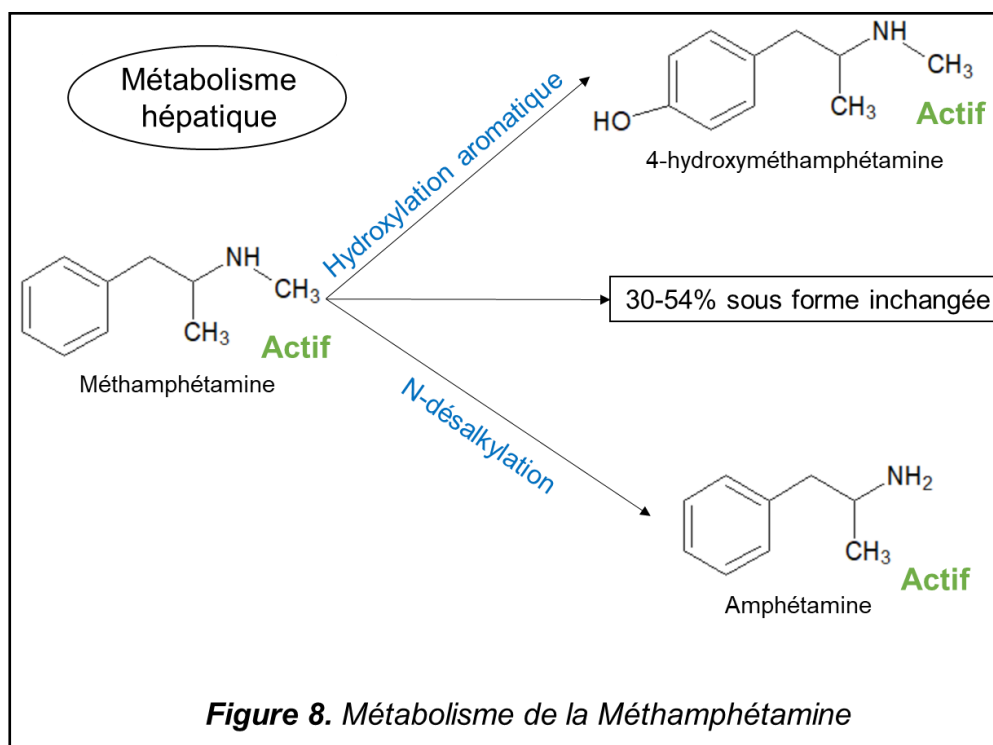
Solubilité : avec un logP de 2,07, la méthamphétamine est liposoluble (23).

#### Pharmacocinétique

Absorption (23) : l'absorption orale de la méthamphétamine est similaire à celle de l'amphétamine, elle est rapide et se fait via les intestins. Les concentrations maximales sont atteintes en 3 à 6h, et les effets durent pendant 6 à 12h, voire 24h si les doses ingérées sont fortes. Si la prise se fait par voie nasale ou par inhalation, l'absorption est alors décuplée.

Distribution (23) : la méthamphétamine est également liposoluble, elle se distribue donc dans la plupart des tissus, passe la barrière hématoencéphalique, ainsi que le placenta.

Métabolisme (23) : le métabolisme de la méthamphétamine est fait par le foie via 2 voies : une hydroxylation aromatique qui donne un premier composé actif, et une N-désalkylation qui aboutit à la formation d'amphétamine.

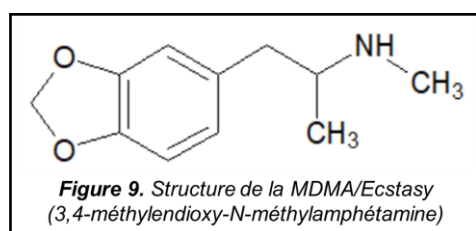


Élimination (23) : l'élimination de la méthamphétamine est principalement urinaire, et elle est également dépendante de son pH.

Une importante fraction est éliminée sous forme inchangée, mais on estime à 10 à 23% sa fraction éliminée sous forme d'amphétamine.

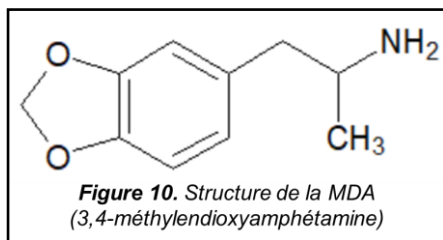
#### d. La MDMA et la MDA

##### Propriétés physiques et chimiques



Description physique : on retrouve la MDMA/Ecstasy sous forme de cristaux blancs.

Solubilité : avec un logP de 2,15, la MDMA/Ecstasy est liposoluble (24).



Description physique : on retrouve la MDA sous forme de cristaux blancs

Solubilité : avec un logP de 1,64, la MDA est liposoluble (25).

Pharmacocinétique :

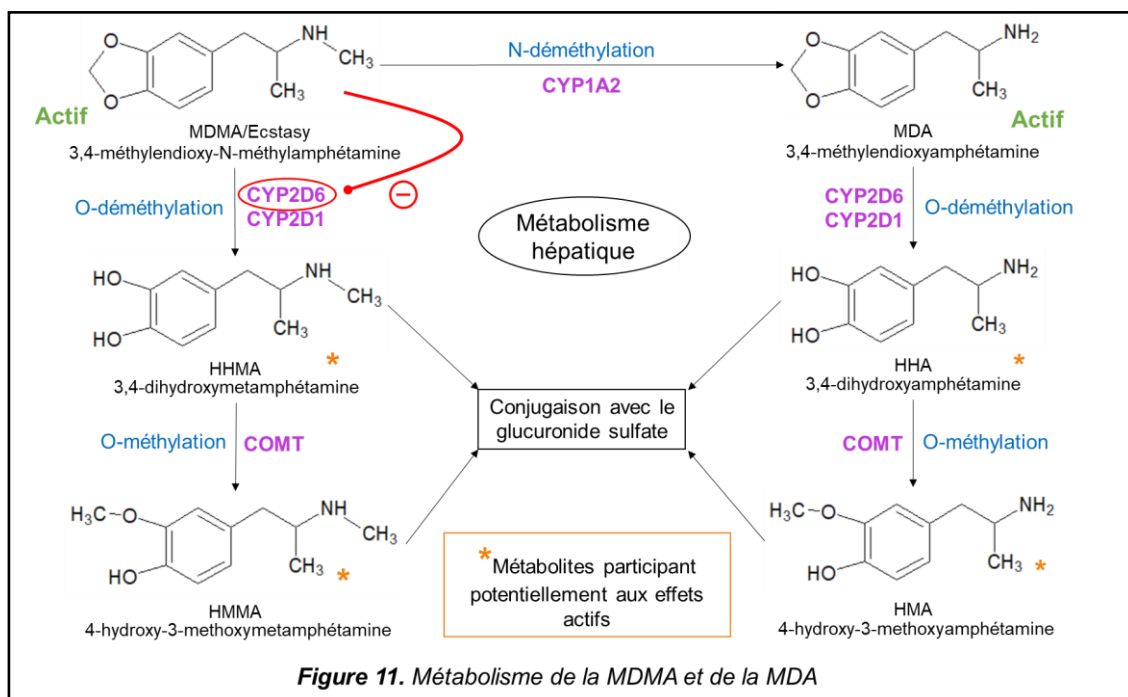
Le devenir de la MDMA et de la MDA subit une grande variabilité inter et intra-individuelle, leur modèle pharmacocinétique est par conséquent difficile à étudier.

Des données expérimentales faites sur des rats ont démontré que la cinétique de ces produits n'est pas linéaire, provoquant une altération de leur métabolisme (24) (25).

Absorption (26) : l'absorption de MDMA et de la MDA par voie orale est rapide : le pic de concentration et les effets sont atteints en 1h (maximum 3h).

Distribution (26) : ces deux drogues sont lipophiles, elles passent la barrière hémato-encéphalique. La MDMA a un volume de distribution d'environ 6L/kg.

Métabolisme (24) (25) (27) : la MDMA est métabolisée dans le foie, et paradoxalement elle inhibe une des sous-unités du cytochrome qui la prend en charge. Ainsi elle peut s'accumuler dans l'organisme au fil des prises et sa toxicité augmente.



Elimination (24) (25) (26) : ces drogues sont éliminées en majorité par voie urinaire. On estime qu'environ 20% de la MDMA est excrétée sous forme inchangée.

### **3. Modes de consommation**

#### **a. Amphétamine et Méthamphétamine**

Ces drogues sont appelées les « amines de l'éveil », dès les années 1930 les étudiants en consommaient pour rester en forme lors de la préparation de leurs examens. Les pilotes de la 2<sup>e</sup> Guerre Mondiale les utilisaient lors des raids aériens. Elles sont aussi retrouvées dans les milieux sportifs (cyclisme, course de fond) comme substances dopantes, chez les chauffeurs de camion pour rester éveillé sur les longs trajets, dans le milieu de la nuit dans les boîtes ou les festivals. Des travailleurs en consomment également pour booster leurs performances au quotidien (18).

Il existe plusieurs formes sur le marché : de la poudre, des pâtes, des comprimés, des « sels de bain ». Elles sont souvent ingérées, mais inhalées les effets sont plus rapides et plus intenses. La forme « Crystal Meth » est fumée dans des pipes en verre (18).

Chez le consommateur le sommeil est souvent inhibé, s'ajoute alors la prise de substances sédatives pour en contrecarrer les effets comme de l'alcool, des benzodiazépines, du cannabis, ou encore de l'héroïne (18).

#### **b. MDMA et MDA**

Dans les années 90 elles émergent comme drogues de la fête, et elles sont souvent prises en cocktail avec d'autres substances telles que l'alcool, les amphétamines, la cocaïne, le cannabis ou des hallucinogènes.

Il existe un autre contexte de consommation : les utilisateurs se réunissent en groupe restreint et cherchent à travers la prise une expérience pour approfondir les relations, pour vivre un événement intense et collectif.

De même, la prise par voie orale de poudre ou de comprimés est la plus fréquente, mais la voie inhalée procure des effets plus intenses et plus rapides (18).

## **4. Effets recherchés et conséquences**

### a. L'amphétamine et la méthamphétamine

Effets psychologiques (18) : elles provoquent une libération de dopamine et de noradrénaline dans la fente synaptique, ainsi les systèmes de récompense et sympathique sont activés.

Par voie orale les effets de l'amphétamine surviennent en 30 à 45 minutes, et durent selon les personnes de 3 à 12h. En conséquence, des effets retardés de stress et de troubles du sommeil peuvent persister chez la personne pendant longtemps. Si elle est fumée ou injectée, les effets de la méthamphétamine apparaissent en 5 à 15 minutes, voire en quelques secondes, et durent plus longtemps que ceux de l'amphétamine, entre 6 à 48h. Pour les deux drogues, les effets sont dose-dépendants.

À titre d'exemple, un modèle dose-réponse pour l'amphétamine a été établi :

- 5 à 15 mg par voie orale = le consommateur ne ressent plus la fatigue ni le besoin de sommeil, il a la sensation que ses performances physiques et psychiques sont décuplées, il est dans un état d'euphorie, et n'est plus capable d'auto-critique ;
- 15 à 20 mg par voie orale = le consommateur est dans un état d'euphorie très prononcé, est en logorrhée, en agitation motrice, en désinhibition totale. Il peut souffrir d'insomnie, ne pas contrôler ses pulsions sexuelles ou son agressivité, et peut entrer dans un état de grand stress ;
- Plus de 30 mg par voie orale, ou consommation par voie IV = le consommateur peut subir une décompensation psychiatrique, une grande anxiété, voire des hallucinations paranoïaques.

Effets physiques (18) : ces deux substances augmentent les capacités de réflexe, la production d'énergie. La force physique est mobilisée, la température corporelle augmente, la soif est permanente (muqueuses asséchées). La personne est agitée, est en mydriase, sa libido est accentuée, elle ne ressent pas la faim. La pression artérielle du fait de leur action vasoconstrictrice, la fréquence cardiaque diminue, les voies respiratoires se dilatent.

Conséquences de la consommation (18) :

- Dépendance et accoutumance : le consommateur est en permanence en hyperactivité, en manque de sommeil, en perte de poids. Cela peut provoquer chez lui une agressivité et une dépression qui l'obligent à reprendre des doses de plus en plus fortes pour se soulager. Il existe un état de « crash » dans lequel la personne, après une forte intoxication, va souffrir d'un effondrement psychologique et physique. Les symptômes de sevrage sont violents, et le risque de suicide est prépondérant. Ces effets sont plus importants chez les consommateurs de méthamphétamine ;

- Psychose amphotaminique : elle survient en cas de prise de grosses doses, par voie IV, ou si la consommation est prolongée. La personne a la sensation d'être poursuivie, menacée, voire empoisonnée. Elle peut également souffrir d'hallucinations visuelles et/ou auditives. La décompensation en psychose schizophrénique est possible ;
- Polytoxicomanie : elle survient en cas de consommation concomitante de substances sédatives comme les benzodiazépines ou l'alcool ;
- Perte de poids : la sensation de faim ayant disparue, la personne peut perdre beaucoup de poids en peu de temps, et peut également tomber dans l'anorexie ;
- Déficit cognitif : l'amphétamine et surtout la métamphétamine sont neurotoxiques ;
- Autres effets indésirables : la crispation de la mâchoire et la sécheresse buccale peuvent induire une dégradation de la dentition avec des caries ou des bris. La prise par injection augmente le risque de maladies infectieuses comme le VIH ou l'hépatite C ;
- Troubles cardiovasculaires : ces drogues ont une action de vasoconstriction, la pression artérielle est augmentée, des troubles du rythme et des AIT peuvent apparaître.

#### b. La MDMA et la MDA

Effets psychologiques (18) : les effets de ces deux drogues sont très dépendants de l'environnement et de l'état d'esprit du consommateur. Elles provoquent une libération et une diminution de la recapture de la sérotonine : la personne ressent alors une empathie accrue pour l'entourage, de l'amour, de l'affection. Elles augmentent également la disponibilité de la noradrénaline et de la dopamine dans la synapse : on retrouve alors des effets semblables à ceux de l'amphétamine. Elles peuvent être à l'origine d'hallucinations à des doses très élevées.

Pendant la phase de redescende, la baisse de sérotonine va induire un sentiment d'anxiété, voire de dépression, et un sentiment d'épuisement. Le consommateur va souhaiter reprendre une dose afin de faire disparaître ces sensations désagréables.

Effets physiques (18) : ces deux substances provoquent une mydriase et nystagmus, une contracture musculaire de la mâchoire, une élévation de la température corporelle avec sudation extrême et bouche sèche. La pression artérielle et la fréquence cardiaque augmentent, et la personne peut souffrir de douleurs musculaires et de nausées.

#### Conséquences de la consommation (18) :

- Dépression post-intoxication : les taux neurotransmetteurs s'effondrent, la sensation d'euphorie et de bien être avec. La phase de redescende peut être très mal vécue par le consommateur ;

- Hyperthermie maligne : avec l'augmentation de la température corporelle et l'agitation, et malgré l'hypersudation, la personne peut se retrouver en état d'hyperthermie maligne avec rhabdomyolyse et possible défaillance rénale ;
- Hépatotoxicité : l'augmentation de la concentration de MDMA à cause de l'inhibition du CYP2D6 peut provoquer une défaillance hépatique aiguë.
- Troubles cardiovasculaires : la diminution de l'hormone anti-diurétique peut provoquer une hyponatrémie et induire un œdème cérébral, voire des conséquences cardiaques en cas d'IC. Ces deux drogues peuvent aussi être responsables de troubles de la coagulation (coagulation intravasculaire disséminée), de troubles du rythme sévères, de crises hypertensives, d'hémorragies cérébrales, ou de convulsions.

**N.B.** – *Coagulation intravasculaire disséminée : excès de coagulation dans tout le système vasculaire*

## **5. Aspects juridiques**

L'amphétamine a d'abord été développée comme médicament pour traiter la somnolence, mais également comme coupe-faim.

Aujourd'hui des dérivés sont utilisés dans le traitement de la narcolepsie, mais il existe, à l'instar des benzodiazépines, un vrai problème quant à leur prescription (18).

Selon la loi du 31/12/1970 sur la lutte contre les toxicomanies, l'amphétamine, la métamphétamine, la MDMA, et la MDA sont toutes les quatre classées comme stupéfiants, leur usage est interdit (28).

## **D. LES OPIACÉS**

### **1. Chiffres clés en France**

En février 2019, l'ANSM publie un rapport sur la consommation des antalgiques opioïdes en France et leurs usages problématiques (29). La consommation des médicaments est évaluée en dose définie journalière (dose moyenne de médicament par jour pour une adulte de 70kg) pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000 habitants/j).

En 2015, on estime que la consommation d'opioïdes faibles (tramadol, codéine associée, extrait d'opium) représente 25 DDJ/1000 habitants/j, et la consommation d'opioïdes forts (morphine, oxycodone, fentanyl) représente 4 DDJ/1000 habitants/j.

La même année, l'ANSM stipule que 17,1% des Français sont sortis des officines avec un remboursement d'antalgique opioïdes.

L'étude DANTE (Décennie d'Antalgiques en France) (29) a mis en avant sur 10 ans (entre 2006 et 2015) l'utilisation des antalgiques et son évolution chez des patients majeurs. Elle a regroupé au départ 392 985 sujets, et l'ajout régulier de patients a finalement monté le nombre de sujets d'étude à 424 559. Les résultats ont montré en 10 ans une augmentation globale de la consommation d'opioïdes aussi bien faibles (même avec une légère baisse en 2011) que forts.

La consommation de codéine était en augmentation importante et constante entre 2006 et 2014, puis diminue entre 2016 et 2017 suite à son passage en prescription obligatoire après des accidents de détournement.

Les consommations de l'association opium-paracétamol, d'oxycodone, et de fentanyl ont fortement augmenté entre 2006 et 2017, au détriment de la consommation sous forme directe de morphine.

En 2020, chez les 11-75 ans, on estime le nombre d'expérimentateurs d'héroïne à 500 000 (17).

#### Evolution des teneurs en héroïne dans les saisies de stupéfiants et des prix au gramme (17)

	Teneur en héroïne dans les produits saisis		Prix au g	
	2011	2020	2011	2020
Héroïne	9,8%	20,3%	35€	33€

On constate en 10 ans une légère des prix pour une teneur en substance qui a doublé. L'héroïne représente en 2019 14% des demandes de prise en charge en CSAPA. En 2017 on estime à 180 000 le nombre de patients sous traitement de substitution aux opioïdes.

## **2. Description chimique et métabolisme**

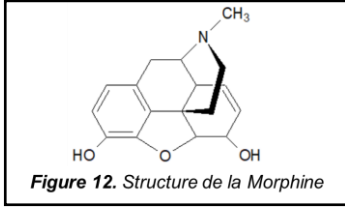
### a. Origine botanique

Les opiacés sont dérivés de l'opium, que l'on retrouve brut dans le latex contenu dans les bulbes de pavots non mûrs (*Papver somniferum*) (18).



## b. La morphine

### Propriétés physiques et chimiques



Description physique : on retrouve la morphine sous forme de prismes blancs ou de petites aiguilles blanches.

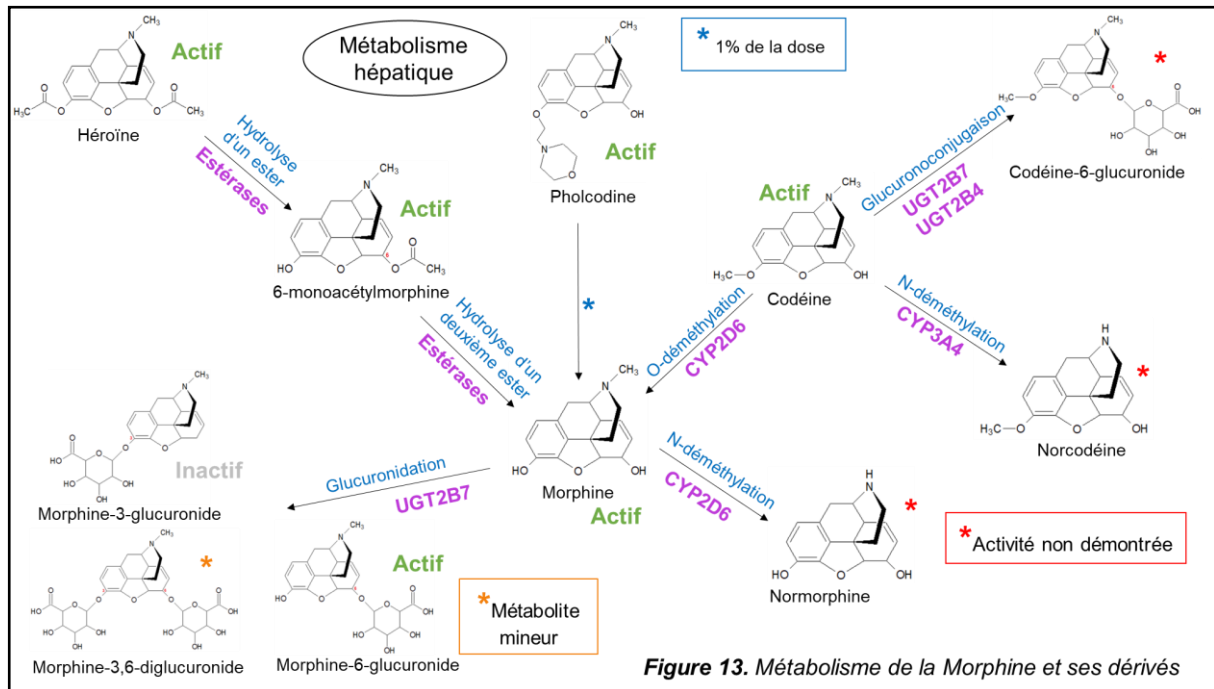
Solubilité : avec un LogP de 0,87, la morphine est lipophile (30).

### Pharmacocinétique

Absorption (30) : l'absorption de la morphine se fait plutôt en milieu alcalin, au niveau de l'intestin supérieur et de la muqueuse rectale. Elle subit un effet de premier passage hépatique, mais sa biodisponibilité est de 80 à 100%. L'analgésie maximale survient en 1h par voie orale, en 20 minutes à 1h par voie rectale, en 50 à 90 minutes par voie sous-cutanée, en 30 minutes à 1h par injection IM, et en 20 par voie IV.

Distribution (30) : la morphine est lipophile, elle se distribue dans une grande partie des tissus du corps humain. Elle passe la barrière hématoencéphalique, le placenta, et le lait maternel. On estime son volume de distribution à 5,31 L/kg.

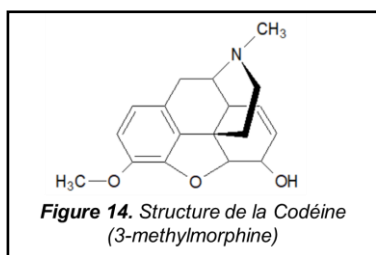
Métabolisme (30) (31) (32) (33) : la morphine est au centre du métabolisme des opiacés, à la fois produit de réaction et précurseur.



Élimination (30) : la morphine est éliminée en majorité par voie urinaire, dont 2 à 10% de la fraction sous forme inchangée. 7 à 10% de la dose administrée est éliminée par les selles. Il faut environ 48h à l'organisme pour éliminer 70 à 80% de la dose administrée.

### c. La codéine

#### Propriétés physiques et chimiques



Description physique : la codéine se trouve sous forme de solide cristallin ou de poudre blanche.

Solubilité : avec un LogP de 1,19, la codéine est lipophile (31).

#### Pharmacocinétique

Absorption (31) : la codéine a une bonne absorption par voie orale, elle se fait au niveau du tractus gastro-intestinal. Elle subit un effet de premier passage hépatique important. L'analgésie survient en 30 minutes à 1h, elle est maximale en 2 à 4h. L'effet antitussif intervient en 1 à 2h.

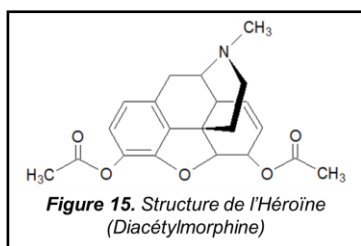
Distribution (31) : la codéine est lipophile, elle passe mieux la barrière hématoencéphalique que la morphine, et sa liaison protéique est minimale. On estime son volume de distribution entre 3 et 6 L/kg.

Métabolisme : CF figure 13. La codéine est métabolisée en morphine. Elle est également métabolisée en codéine-6-glucuronide et norcodéine dont l'activité n'est pas démontrée.

Élimination (31) : la codéine est éliminée principalement par voie rénale, dont 10% reste sous forme inchangée. On estime que dans les urines, 40 à 60% la fraction est sous forme de codéine libre ou conjuguée, 5 à 15% sous forme de morphine libre ou conjuguée, et 10 à 20% sous forme de norcodéine libre ou conjuguée.

#### d. L'Héroïne

##### Propriétés physiques et chimiques



Description physique : on retrouve l'héroïne sous forme de poudre cristalline blanche.

Solubilité : avec un LogP de 1,58, l'héroïne est lipophile (32).

##### Pharmacocinétique

Absorption (32) : par voie orale, la biodisponibilité de l'héroïne est inférieure à 35%. Elle est le plus souvent consommée par voie intraveineuse. Les taux sériques maximaux sont atteints en 5 à 10 minutes par injection sous-cutanée, en 3 à 5 minutes par voie intranasale ou injection intramusculaire, et en moins d'une minute par injection IV.

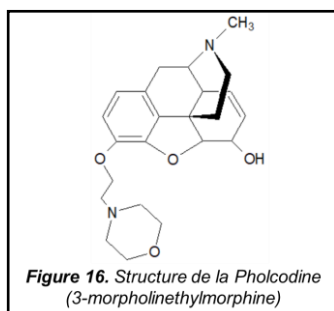
Distribution (32) : l'héroïne est lipophile, mais c'est aussi une prodrogue de la morphine, son passage de la barrière hématoencéphalique est meilleur que cette dernière. Son volume de distribution est assez dur à évaluer, mais on l'estime entre 1 et 6 L/kg.

Métabolisme : CF figure 13. L'héroïne est d'abord transformée en 6-monoacétylmorphine (6-MAM) puis en morphine.

Élimination (32) : l'héroïne est aussi principalement éliminée par voie rénale, en majorité sous forme d'espèces glucuronides, et en minorité sous forme de morphine. Une petite partie de la dose administrée (7 à 10%) passe par voie biliaire et finit dans les selles.

#### e. La pholcodine

##### Propriétés physiques et chimiques



Description physique : on retrouve la plupart du temps la pholcodine sous forme solide.

Solubilité : avec un LogP de 1,08, la pholcodine est lipophile (33).

## Pharmacocinétique

Absorption (33) : la pholcodine est souvent administrée par voie orale sous forme de sirop. Sa biodisponibilité est d'environ 88% de la dose administrée.

Distribution (33) : comme les autres opiacés présentés, la pholcodine est plutôt lipophile, elle se distribue dans un grand volume corporel et passe la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme : CF figure 13. La pholcodine est très peu métabolisée en morphine ( $\approx 1\%$ ).

Élimination (33) : en grande partie, la pholcodine est éliminée via les urines, dont 25 à 30% reste sous forme inchangée. Une petite partie est éliminée via les selles, dont 5% de la dose reste sous forme inchangée.

## **3. Modes de consommation**

### a. La morphine

Médicament : la morphine est utilisée pour traiter les douleurs intenses types post-opératoires ou cancéreuses. On va retrouver des gélules à base d'opium comme Lamaline®, Izalgi® ou Colchimax®.

La morphine telle quelle est retrouvée dans différentes formes galéniques :

- Par voie orale en comprimés ou gélules à libération immédiate ou prolongée = Actiskenan®, Skénan®, Moscontin®, Sevedrol® ;
- Par voie orale en gouttes = Oramorph®
- Par voie injectable = Morphine Aguetant®, Morphine Cooper®, Morphine Lavoisier®, Morphine Renaudin®

Le potentiel addictif de la morphine et le phénomène d'accoutumance pose un vrai problème lors d'une consommation prolongée, avec des patients réclamant des doses toujours plus élevées pour soulager leurs douleurs.

Conduite toxicomane : la morphine est l'alcaloïde principalement actif de l'opium. L'opium est fumé grâce à des pipes spéciales, ou chauffé sur une feuille d'aluminium et les vapeurs sont inhalées à l'aide d'une paille (« Chasing the dragon ») (18).

### b. La codéine

Médicament : la codéine est utilisée pour soulager les douleurs moyennes à intenses, mais est aussi utilisé comme antitussif. Nous la retrouvons sous plusieurs formes galéniques :

- Par voie orale en comprimé = Dicodin LP® (douleur), Neo-codion®/Tussipax®/Paderyl® (toux sèche) ;
- Par voie orale en comprimé, en association avec le paracétamol contre la douleur = Paracétamol/codéine Arrow®, Paracétamol/codéine Biogaran®, Paracétamol/codéine Cisters®, Codoliprane®, Dafalgan codéiné®, Klipal codéiné®, Lindilane®, Prontalgine® ;
- Par voie orale en comprimé, en association avec l'ibuprofène contre la douleur = Antarene codéiné® ;
- Par voie orale en sirop, contre la toux sèche : Euphon®, Neo-codion®, Polery®, Pulmoserum®, Tussipax®, Paderyl®.

Conduite toxicomane : avant 2017, la codéine était dans les officines en libre-service. Après constatation de nombreux abus aussi bien en automédication qu'en usage récréatif, la codéine devient en juillet 2017 un produit listé dont la délivrance ne peut se faire que sur prescription.

Chez les jeunes et les adolescents, la préparation « Purple drank » était en vogue comme psychoactif. Elle est à base de codéine, de sirop antitussif contenant du prométhazine (antihistaminique H1, Fluisedal® sirop, Phenegran® comprimé, Tussisedal® sirop), et de soda. Après multiplication des signalements depuis 2013, l'ANSM demande une grande vigilance de la part des professionnels de santé. Ces pratiques ont conduit en France au décès de deux adolescents, c'est pourquoi la codéine est passée en médicament listé en 2017 (29).

### c. L'héroïne (18)

Par voie orale : les effets sont assez tardifs et peu intenses, elle est peu utilisée.

Par voie intranasale : c'est le même mode de consommation que la cocaïne, à savoir de poudre inhalée avec une paille.

Par inhalation : c'est la méthode « Chasing the dragon » identique à celle utilisée pour l'opium. Le consommateur chauffe de la poudre d'héroïne sur un papier aluminium et inhale les vapeurs.

Par voie IV : c'est la méthode la plus utilisée car les effets sont les plus intenses. Un mélange d'eau et d'héroïne est chauffé puis filtré grossièrement avec un coton ou un filtre à cigarette. La solution est introduite en seringue puis injectée en IV.

### d. La pholcodine

La pholcodine est utilisée dans la prise en charge de la toux sèche. On la retrouve sous forme de sirop, elle est prise par voie orale : Biocalyptol®, Broncalene®, Dimetane®.

## **4. Effets recherchés et conséquences**

### a. La morphine

Effets psychiques (18) (34) : la morphine sert à prendre en charge les douleurs intenses et/ou cancéreuses. L'analgésie est dose-dépendante. En fonction de la dose administrée et du terrain psychique du patient, elle va avoir une action plutôt sédative, ou au contraire plutôt excitante. Le consommateur est en état d'euphorie, d'humeur plutôt gaie, et peut aussi avoir des hallucinations.

Effets physiques (18) : après administration de la dose de morphine, on constate chez le consommateur un myosis, une bradycardie, une perte d'appétit, une constipation, d'éventuels problèmes de miction, souvent des nausées et des vomissements, et une dépression respiratoire en cas de surdosage.

Conséquences de la consommation (18) : la morphine induit un phénomène d'accoutumance, qui oblige le consommateur à augmenter les doses pour ressentir à nouveau les effets sédatifs et surtout antalgiques.

### b. La codéine

Effets psychiques (29) : la codéine soulage la toux, mais aussi les douleurs, et peut être sédative. Son utilisation dans le « Purple drank » provoque selon la personne somnolence ou au contraire agitation, mais aussi des délires.

Effets physiques (35) : la codéine est un agoniste morphinique, elle a globalement les mêmes effets que la morphine bien que son action soit moins intense.

Conséquences de la consommation (18) : la codéine induit également un phénomène d'accoutumance, le consommateur doit augmenter les doses pour ressentir les mêmes effets.

### c. L'héroïne

Effets psychiques (18) : les effets psychologiques de l'héroïne sont marqués par des facteurs personnels. Le consommateur ressent un flash initial avec un état d'euphorie, une sensation de bien-être, de détente, de calme complet. Il passe vite à un état de somnolence, avec une sensation de satisfaction et d'indifférence face aux problèmes du quotidien. Il peut éventuellement faire des rêves plus ou moins désagréables.

Effets physiques (18) : l'héroïne provoque des nausées et des vomissements, une sécheresse buccale, une diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, une dépression

respiratoire à haute dose, un myosis, un désir sexuel réduit et un orgasme retardé, ainsi qu'un éventuel retard de règles chez les femmes.

#### Conséquences de la consommation (18) :

- Dépendance : pour l'héroïne elle est à la fois psychique et physique. De plus, l'accoutumance s'installe rapidement. Au début, l'utilisateur augmente les doses pour retrouver un état d'euphorie, mais rapidement cet état n'est plus atteignable. Le syndrome de manque est psychologique avec des malaises, une agitation, une irritabilité, et une sensation de faiblesse. Il est également physique avec des symptômes se rapprochant d'un état grippal (courbature, fièvre, encombrement de la sphère ORL, troubles du sommeil). L'aspect physique de ce syndrome se manifeste en 6 à 8h après la dernière prise, atteint son maximum en deux à trois jours, puis met 7 à 10 jours pour disparaître. L'aspect psychique quant à lui met des mois à disparaître, chez certaines il peut durer toute la vie.
- Inattention à cause de l'antalgie : les voies respiratoires sont irritées en cas d'inhalation, des caries avancées peuvent persister. La personne ne s'en rend pas compte à cause de l'effet antalgique de l'héroïne.
- Infections : la pratique par voie IV avec du matériel souillé augmente le risque d'infections cutanées au site d'injection. Mais surtout lors de réutilisation de seringues, le risque de contraction du VIH, des hépatites B et C, et d'endocardite est majoré.
- Surdosage : en cas de surdose, le consommateur peut souffrir d'une dépression respiratoire puis d'un arrêt cardiaque, surtout si la prise est concomitante avec de l'alcool ou des benzodiazépines.

#### d. La pholcodine

Effets psychiques : en calmant les symptômes de la toux, la pholcodine permet de calmer l'agacement et la fatigue des patients.

Effets physiques (36) : la pholcodine est antitussif opiacés. Elle agit sur le système nerveux central, son action dépressive sur le système respiratoire est assez moindre.

Conséquences de la consommation : un surdosage de pholcodine peut provoquer une intoxication de la personne, qui va surtout être sédaturée.

## 5. Aspects juridiques

### Règles de prescription et de délivrances des médicaments listés I, II, et des stupéfiants

Liste I : ordonnance obligatoire, délivrance du médicament seulement pour la durée du traitement indiqué sur la prescription.

Liste II : ordonnance obligatoire, délivrance possible plusieurs fois à partir de la même prescription sur 12 mois, sauf si indication contraire du prescripteur.

Stupéfiants : ordonnance sécurisée obligatoire, avec indication en toutes lettres du nombre d'unités thérapeutiques par prise, du nombre de prises, et du dosage. La durée maximale de traitement est de 28 jours (possibilité de prescrire par tranche de 3 jours, 7 jours, ou 14 jours également).

Lors de la délivrance, le pharmacien doit éventuellement fractionner le traitement, et inscrire en rouge et en toutes lettres les unités thérapeutiques, le nombre de prise, et la dose délivrés.

Le pharmacien doit conserver les ordonnances de stupéfiants pendant 3 ans.

Le patient a 3 jours à compter de la date de prescription pour venir chercher son traitement, sinon le pharmacien doit délivrer le traitement seulement pour les jours prescrits restants. Le patient doit respecter la durée de délivrance et ne peut pas venir chercher son renouvellement de traitement en avance, sauf mention d'autorisation de chevauchement de la part du prescripteur.

#### a. La morphine

Classification : la morphine est un analgésique opioïde, alcaloïde naturel de l'opium. Elle est classé comme médicament stupéfiant.

Liste des spécialités contenant de la morphine sur le marché en France avec règles de prescription et de délivrance (37)

FORME GALÉNIQUE	SPÉCIALITÉ	DURÉE MAXIMALE DE PRESCRIPTION	FRACTIONNEMENT
Comprimé ou Gélule	Actiskenan®	28 jours	Non
	Moscontin®	28 jours	Non
	Sevedrol®	28 jours	Non
	Skénan LP®	28 jours	Non
Gouttes	Oramorph®	28 jours	Non
Injection	Morphine Aguetant®	Sans système actif pour perfusion : 7 jours	Non
	Morphine Cooper®		Non
	Morphine Lavoisier®	Avec système actif pour Perfusion : 28 jours	Non
	Morphine Renaudin®		Non



## b. La codéine

Classification : la codéine est un antitussif et un analgésique opioïde, alcaloïde de l'opium. Les médicaments qui la contiennent peuvent être sur liste I ou II en fonction du dosage et/ou de l'association

Liste des spécialités contenant de la codéine sur le marché en France (35)

SPÉCIALITÉ	FORME GALÉNIQUE	LISTE
Antarene codéiné®	Comprimé	Liste I
Claradol codéine®	Comprimé	Liste I
Codoliprane®	Comprimé ou gélule	Liste I
Dafalgan codéiné	Comprimé	Liste I
Dicodin LP®	Comprimé	Liste I
Euphon	Sirop	Liste II
Klipal Codéiné	Comprimé	Liste I
Lindilane®	Comprimé	Liste I
Neo-codion®	Comprimé	Liste I
	Sirop	Liste II
Paderyl®	Comprimé	Liste I
	Sirop	Liste II
Paracétamol codéiné Arrow®	Comprimé	Liste I
Paracétamol codéiné Biogaran®	Comprimé	Liste I
Paracétamol codéiné Cristers®	Comprimé	Liste I
Polery®	Sirop	Liste II
Prontalgine®	Comprimé	Liste I
Pulmoserum	Sirop	Liste I
Tussipax®	Comprimé	Liste I
	Sirop	Liste II

## c. L'héroïne (38)

Selon la loi du 31/12/1970, l'héroïne est classé comme produit stupéfiant, son usage est interdit. En cas d'arrestation en possession d'héroïne et/ou sous son effet, il existe une alternative sanitaire aux poursuites pénale pour aider les patients dépendants : le juge peut prononcer une injonction thérapeutique. Il existe un antidote aux dérivés morphiniques, la naloxone. Cet antidote peut être distribué aux usagers :

- Nalscue® : par voie nasale, disponible depuis juillet 2016, distribution en CSAPA, ou en Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) ;
- Prenoxad® : par injection IM, disponible depuis juin 2019 en officine, en CSAPA, ou en CAARUD.

d. La pholcodine

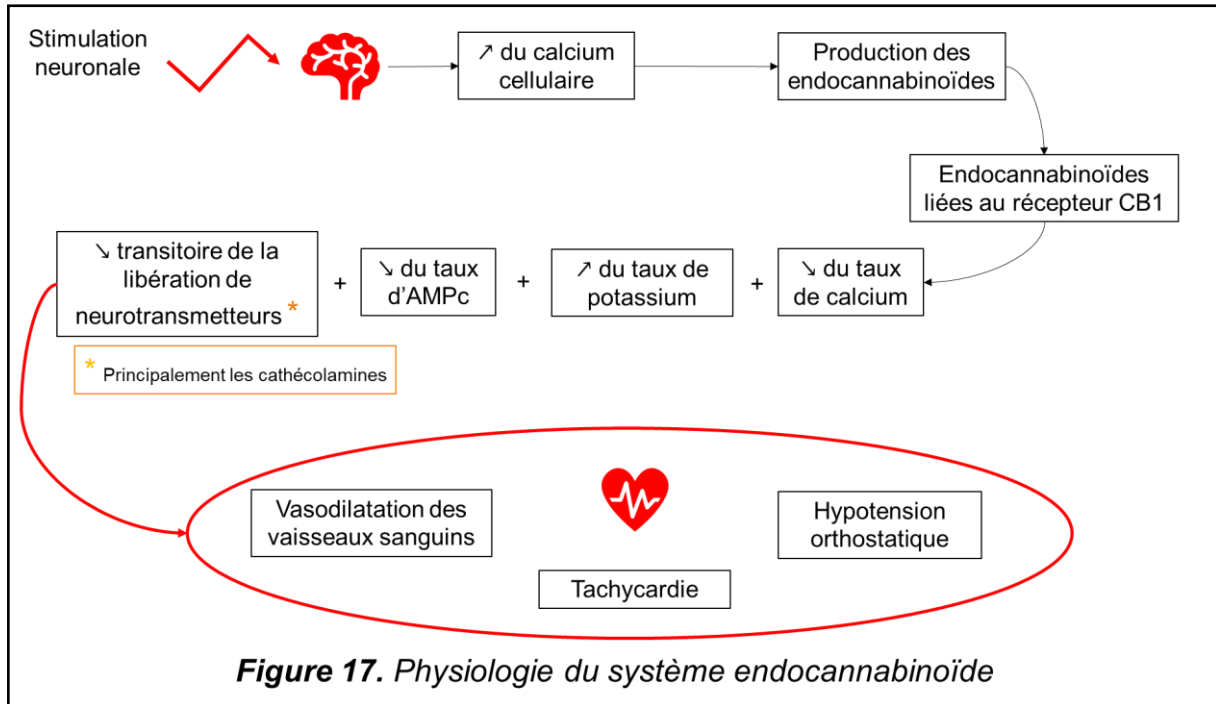
Classification : la pholcodine est un antitussif opioïde, appartenant à la classe des alcaloïdes de l'opium. Les médicaments qui la contiennent sont sur liste I.

Liste des spécialités contenant de la pholcodine sur le marché en France(36)

SPÉCIALITÉ	FORME GALÉNIQUE	LISTE
Biocalyptol®	Sirop	Liste I
Broncalene®	Sirop	Liste I
Dimetane®	Sirop	Liste I

## II. PHARMACOLOGIE DES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

### A. PHARMACOLOGIE DU CANNABIS



Il existe un système physiologique sur lequel le cannabis agit : le système endocannabinoïde (figure 17 ci-dessus).

Les endocannabinoïdes (anandamide et 2-arachidonylglycérol [2-AG]) sont des molécules lipidiques produites à la demande lors d'une stimulation neuronale. Elles agissent sur le système cardiovasculaire en provoquant vasodilatation des vaisseaux, tachycardie, et hypotension orthostatique (39).

Il existe deux types de récepteurs pharmacologiques impliqués dans le mécanisme d'action du cannabis :

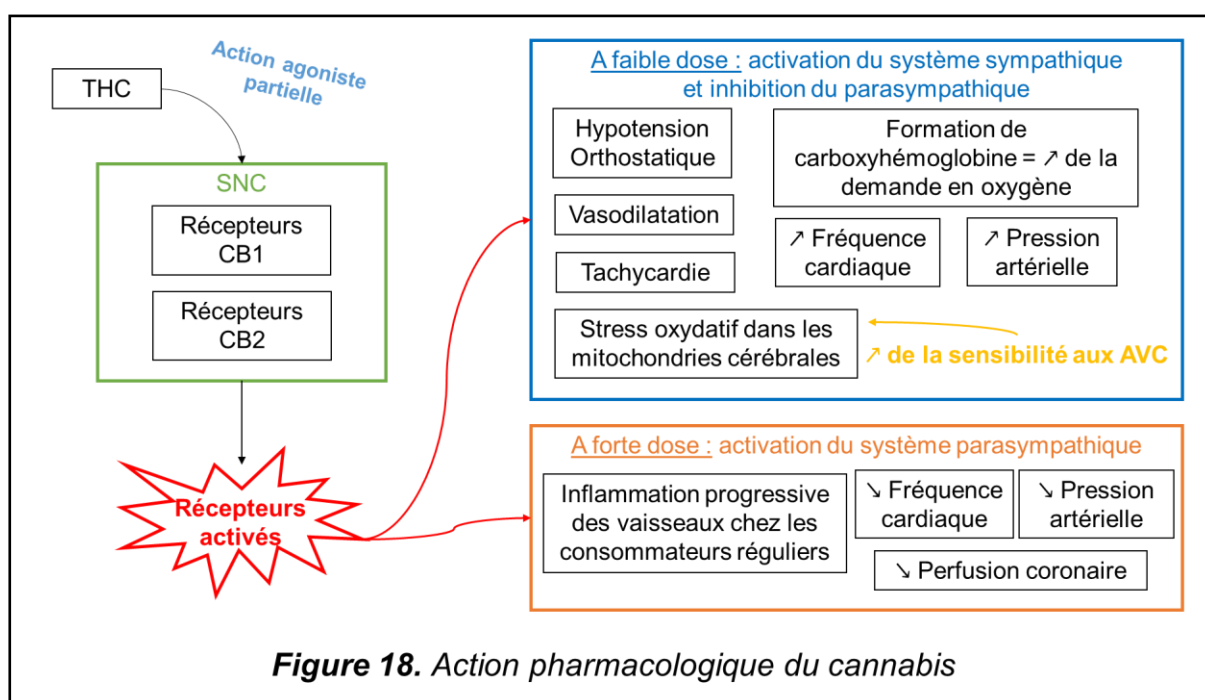
- Les récepteurs présynaptiques CB1, couplés aux protéines G (RCPG). Leur activation inhibe la libération de nombreux neurotransmetteurs (acétylcholine, dopamine, norépinéphrine, sérotonine, glutamate, GABA), diminue la formation d'AMPc, l'ouverture des canaux potassiques, la fermeture des canaux calciques.

Ils sont localisés à la fois dans les systèmes nerveux central et périphérique (SNC, SNP), principalement dans le cerveau et la moelle épinière (39) (40).

➤ Au niveau du SNC, on retrouve les récepteurs CB1 en forte densité au niveau de l'hippocampe (processus mnésique), du cervelet, des ganglions de la base, du système de récompense (potentiel addictif). Leur densité est plus faible au niveau du tronc cérébral, du thalamus, de l'hypothalamus (centre de la prise alimentaire, effet orexigène). On en retrouve également le long de la moelle épinière, où ils activent la voie des douleurs nociceptives.

➤ Au niveau du SNP, les récepteurs situés au niveau du système cardiovasculaire activent la vasodilatation des vaisseaux sanguins, ceux situés au niveau du système bronchique provoquent une bronchodilatation. On peut également les retrouver au niveau des glandes surrénales, de la prostate ou de l'utérus, ou encore des neurones périphériques.

- Les récepteurs CB2, également couplés aux protéines G, n'agissent pas de canaux ioniques. On va les retrouver dans les cellules hématopoïétiques et les cellules présentatrices d'antigènes (cellules du système immunitaire : LB, monocytes, LTCD4 et LTCD8). L'activation des CB2 inhibe ces cellules de l'immunité, elles auraient un potentiel anti-inflammatoire. Les CB2 sont en plus faible densité dans le SNC que les CB1, leur présence serait effective en fonction de l'état du tissu. Les CB2 seraient surexprimés en dans certains modèles de douleur.



Le delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) a une action d'agoniste partiel sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 (39) (40) (41). L'activation partielle des récepteurs provoque une action différente selon la doses et la fréquence de consommation du cannabis (15) (figure 18 ci-contre) : à faible dose le système sympathique est activé, le parasympathique est inhibé. À forte dose c'est l'inverse, le parasympathique est activé.

Le THC est également un déclencheur de stress oxydatif dans les mitochondries du cerveau, elles sont alors dysfonctionnelles. Le cerveau est donc plus vulnérable aux AVC (19).

Divers mécanismes de complications cardiovasculaires chez les consommateurs de cannabis sont bien décrits dans la littérature.

Vasospasme/Syndrome de Vasoconstriction Cérébrale Réversible (SVCR) : c'est un « dérèglement aigu et transitoire du tonus des artères cérébrales avec des zones de constriction et de dilatations segmentaires » (15). Certainement provoqué par les variations de pression sanguine et des troubles de la régulation sanguine (10), il est à l'origine d'AVC ou d'IDM avec syndrome coronarien aigu (SCA) (42) (43) (44) .

L'artérite cannabique : tableau particulier du syndrome de Buerger (thrombogéite oblitérante : inflammation des vaisseaux sanguins des petits et moyens calibres, principalement retrouvée chez les fumeurs), elle se traduit par une activation accrue des plaquettes par le THC, provoquant ainsi un thrombus sur des vaisseaux sains le plus souvent (45). Les patients subissant ce phénomène d'artérite cannabique peuvent souffrir de SCA (46), mais aussi d'infarctus rénal (47) (48), majoré en cas de poly intoxication par exemple avec la cocaïne. Ils peuvent également souffrir d'AVC le plus souvent ischémique (10) (49).

Les troubles du rythme et de la tension : le THC est responsable de tachycardie et de changement de pression artérielle. Ces variations sont à l'origines d'arythmie, le myocarde finit par en pâtir et s'enflammer, et les patients peuvent développer une myocardite (44) (50).

L'augmentation de la demande en oxygène du myocarde : la combustion du tabac et du cannabis expose le sang au monoxyde de carbone, créant ainsi la carboxyhémoglobine. L'oxygène est alors moins disponible pour le cœur, alors que celui-ci est déjà endommagé et inflammé comme vu au point précédent. L'association de cette augmentation de besoins en oxygène et de la diminution de l'oxygène disponible est responsable d'IDM (46) (51).

Les saignements : il arrive que les patients qui fument du cannabis souffrent d'épistaxis ou d'hémoptysies. Bien souvent ces saignements sont dus à des produits de coupe utilisés pour augmenter le poids des marchandises. Les produits utilisés sont du sable ou des microbilles de silice. Le très faible diamètre de ces particules favorise leur pénétration dans l'arbre bronchique, et les inhalations répétées finissent par provoquer des irritations des voies nasales et pulmonaires, et donc des saignements (52) (53).

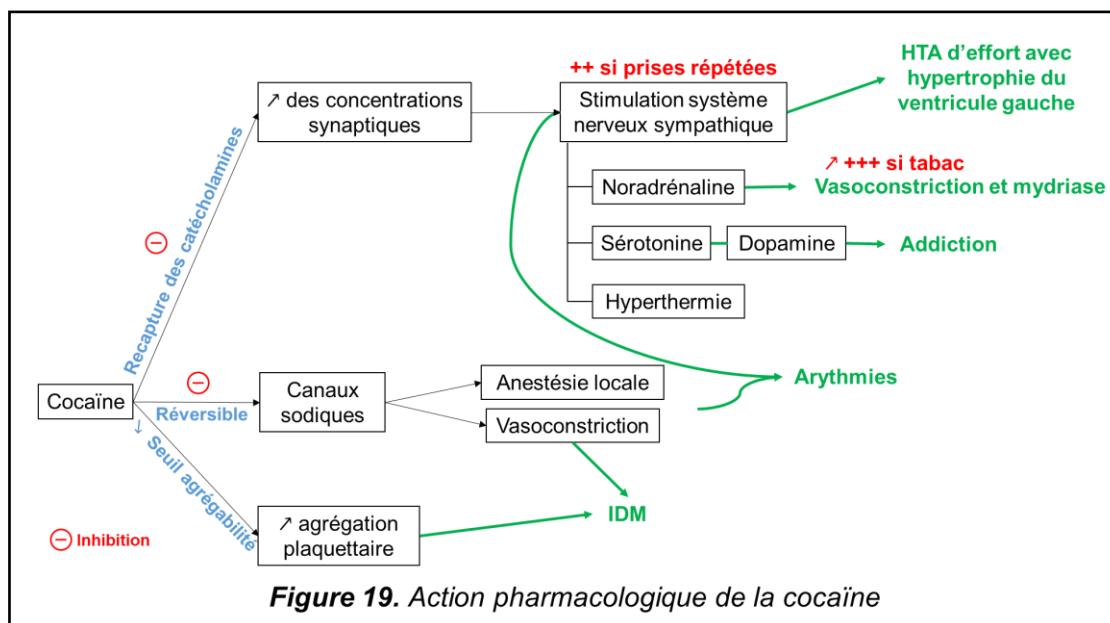
Il arrive également que l'utilisation d'autres modes de consommations que la cigarette cannabique classique soit à l'origine de problèmes, comme en témoigne un cas de création d'un « bang » en plastique avec une bouteille d'eau et un stylo (54). L'association du cannabis frelaté et des vapeurs toxiques dégagées par la combustion du plastique ont provoqué une hémorragie alvéolaire fatale chez un jeune homme de 19 ans.

### En résumé :

- Les AVC (en majorité ischémiques) dus au cannabis peuvent survenir suite à un SVCR, et /ou suite à un développement d'artérite cannabique ;
- Les IDM sont dus aux vasospasmes, aux troubles du rythme, et/ou au phénomène d'artérite cannabique.
- Les myocardites sont bien souvent induites par les arythmies.
- Les saignements de la sphère ORL type épistaxis ou hémoptysies sont dus aux produits de coupe (silice, sable) utilisé pour augmenter le poids de l'herbe de cannabis lors de la vente.

## **B. PHARMACOLOGIE DE LA COCAÏNE**

La cocaïne a trois grandes actions : inhibition de la recapture des catécholamines, inhibition réversible des canaux sodiques, et diminution du seuil d'agrégabilité des plaquettes (21) (55) (56). La combinaison des trois actions provoque une cardiotoxicité importante.



Les mécanismes impliqués dans les conséquences cardiovasculaires sont eux aussi bien décrits dans littérature.

Les atteintes vasculaires : la prise de cocaïne augmente la pression artérielle, engendrant une vasoconstriction et des vasospasmes. Elle provoque également une apoptose des cellules musculaires lisses des vaisseaux et une hyperviscosité sanguine (10). Les parois vasculaires sont également endommagées via des vascularites (57). L'association de cette hyperviscosité sanguine, de l'affaiblissement pathologique de la paroi vasculaire, et d'une perte d'autorégulation vasculaire est à l'origine de rupture de lésions des vaisseaux. La cocaïne est véritablement un facteur de risque de rupture précoce de petites lésions vasculaires.

Les troubles du rythme : son action sur les catécholamines rend la cocaïne inotrope positive et chronotrope positive. Cette augmentation de la fréquence et de la contractilité cardiaque liée à la vasoconstriction est à l'origine d'arythmies ventriculaire (13) (56). De plus, l'inhibition des canaux sodique procure à la cocaïne un effet stabilisateur de membrane, lui aussi impliqué dans les arythmies (10).

L'augmentation de la demande en oxygène du myocarde : les atteintes vasculaires et les troubles du rythme ont une conséquence directe sur le myocarde. Celui-ci fatigue à cause de l'hypertension, des vasoconstrictions et des arythmies. Ses besoins en oxygènes sont donc augmentés, mais les apports sont limités par un flux sanguin perturbé et un diamètre des artères diminué (58).

L'athérombose : la cocaïne active les plaquettes (10) (13), provoquant ainsi un phénomène thrombotique. Cette thrombose est de plus accéléré par les lésions endothéliales (10) dont nous avons précédemment parlé. Bien souvent on observe chez le jeune adulte ce phénomène d'agrégation sur des vaisseaux sains (47).

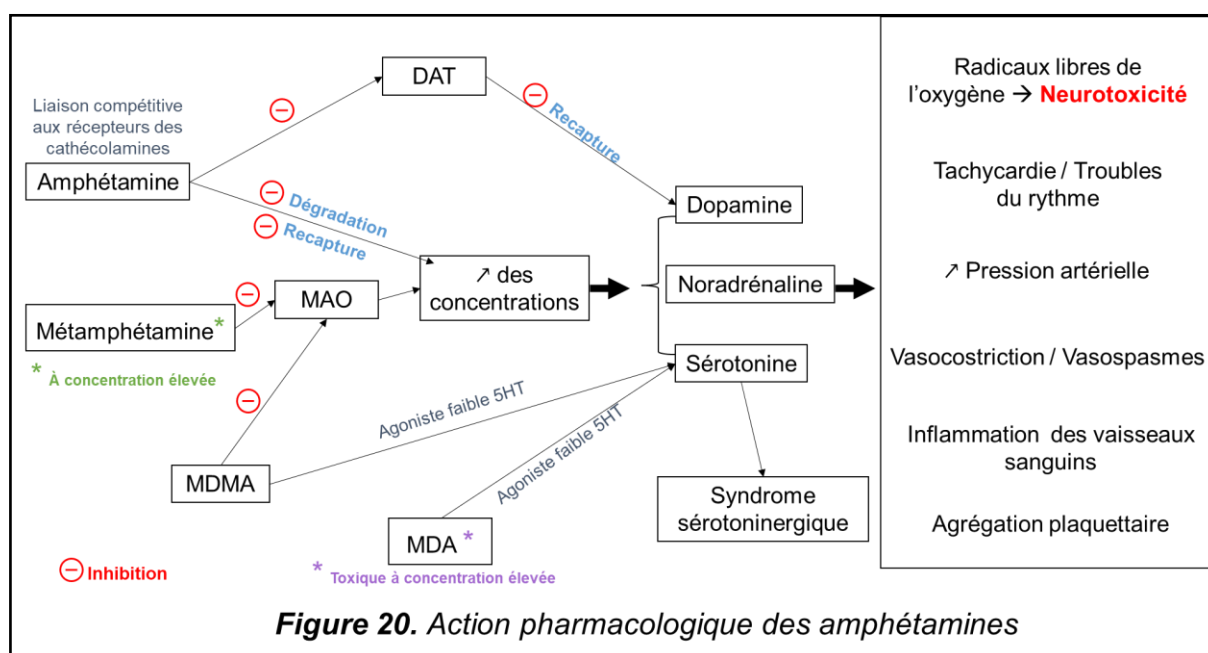
#### En résumé :

- Les AVC sont dus à une combinaison de contraintes vasculaires, de troubles de l'auto-régulation, et de troubles du rythme. Les AVCI trouvent leurs sources dans les vasospasmes et l'activité pro-agrégante de la cocaïne, alors que les AVCH sont plutôt dus à la rupture facilitée des vaisseaux pathologique sous les changements de pression, de rythme, et de viscosité sanguine.

*NB : de nombreux vaisseaux peuvent être touchés par ce phénomène de rupture, il n'est pas rare d'observer des cas de dissection carotidienne chez les consommateurs de cocaïne (57) ;*

- L'IDM résulte de la combinaison entre paroi vasculaire pathologique, augmentation de la demande du myocarde en oxygène avec baisse des ressources, et activation plaquettaire (57) ;
- La myocardite induite par la cocaïne trouve son origine dans l'association de la vasoconstriction coronaire, du phénomène de thrombose, et à nouveau de la demande en oxygène du myocarde fortement augmentée (59) ;
- L'arrêt cardiaque survient souvent chez les consommateurs chroniques. L'HTA d'effort induit une fatigue chronique du myocarde avec hypertrophie ventriculaire. Il en résulte des troubles de la fonction cardiaque (diminution du volume d'éjection notamment) qui mènent à l'arrêt total (57).

## C. PHARMACOLOGIE DES AMPHÉTAMINES



L'amphétamine et ses dérivés agissent par augmentation du taux de catécholamines dans les synapses cérébrales.

Ces différentes drogues vont inhiber les transporteurs des catécholamines ou les enzymes responsables de leur dégradation.

On va retrouver des actions similaires à la cocaïne, à la différence que les effets durent souvent plus longtemps du fait de leur demi-vie.



A nouveau, la littérature scientifique met en évidence des mécanismes précis de complications cardiovasculaires.

Les atteintes vasculaires : on rencontre chez les patients des phénomènes de vasospasmes et/ou de vasoconstrictions, mais aussi des inflammations des vaisseaux sanguins (10) (60) (61). Ces contraintes qui fragilisent les parois des vaisseaux sanguins augmentent la proportion d'AVCH par rapport aux AVC (10). De plus, les dérivés amphétaminiques agissent sur les récepteurs 5HT des myofibroblastes. Ils ont une action pro-mitotique sur les myofibroblastes, et leur surdéveloppement fragilise les vaisseaux, engendrant l'arrivée de valvulopathies (62).

Les troubles de la pression et du rythme : les amphétamines provoquent une augmentation de la pression artérielle (10) (notamment à cause des vasoconstrictions), à terme les utilisateurs peuvent souffrir de tachycardie ou d'HTA (61).

On retrouve surtout de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) (62) : la sérotonine agit sur les récepteurs 5HT des cellules musculaires lisses de l'artère pulmonaire, induisant ainsi leur prolifération intensive et un phénomène de vasoconstriction. Ces récepteurs 5HT sont exprimés en plus grande quantité chez les malades.

L'agrégation plaquettaire : tout comme le cannabis et la cocaïne, les amphétamines et ses dérivés sont aussi pro-agrégants (10) et provoquent de l'athérombose.

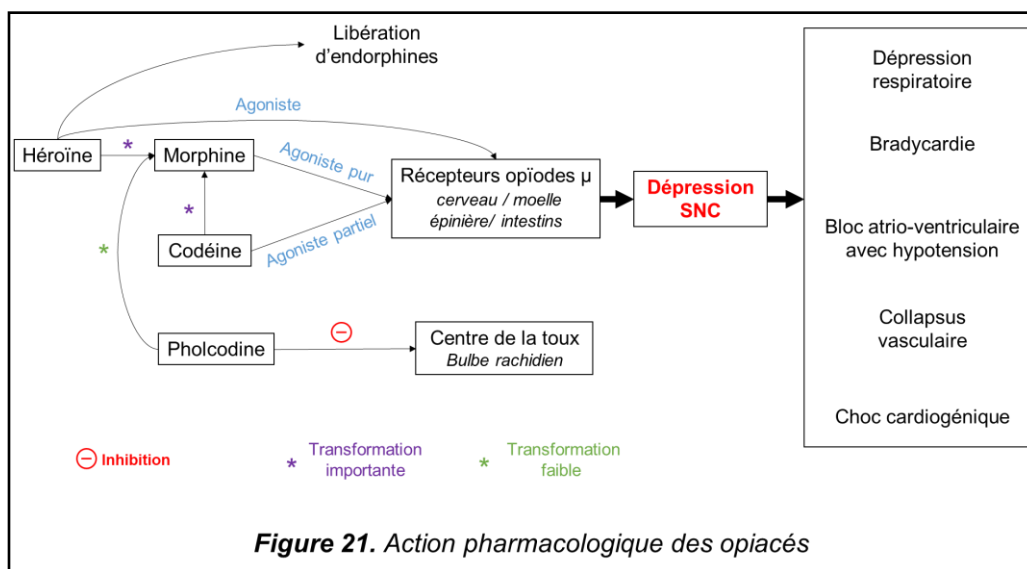
Le syndrome sérotoninergique : provoqué par une action prolongée et intense de la sérotonine, ce syndrome est fréquemment retrouvé chez les consommateurs d'ecstasy. Les consommateurs atteints souffrent d'anxiété, de délires, de spasmes et de rigidité musculaires, d'une augmentation de la fréquence cardiaque, d'une augmentation de la pression artérielle, de vomissements, et d'hyperthermie parfois maligne (61).

#### En résumé :

- Les AVC surviennent suite à des vascularites ou des valvulopathies, rendant les patients plus sensibles aux AVCH qu'aux AVC (57). On retrouve également l'implication de l'augmentation de la pression artérielle avec un phénomène de vasospasmes, de la suragrégation des plaquettes, ou encore de la libération de radicaux libres de l'oxygène qui fragilisent les mitochondries cérébrales (23) ;
- Il n'est pas rare de rencontrer les consommateurs réguliers une insuffisance cardiaque, due à la fatigue du cœur à cause des variations brutales de pression et de rythme cardiaque. Dans certains cas les patients développent suite à une ingestion un œdème aigu du poumon (60). À l'état chronique, cette cardiomyopathie peut aboutir à l'arrêt cardiaque (57) ;

- L'HTAP est due à l'action intense de la sérotonine dont la concentration est massive lors de l'ingestion d'une drogue amphétaminique. La sérotonine induit vasoconstriction et prolifération importante des cellules musculaires lisses de l'artère pulmonaire.

## D. PHARMACOLOGIE DES OPIACÉS



Les opiacés agissent principalement sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  que l'on peut retrouver au niveau du cerveau, de la moelle épinière, et des intestins.

L'activation de ces récepteurs induit une action de dépression sur le SNC.

A forte dose d'opiacés, la dépression du SNC peut entraîner des conséquences très graves sur l'organisme.

L'arrêt cardio-respiratoire : il survient en cas de surdosage de dérivés morphiniques (10). Un triade de symptômes cardiovasculaires caractéristiques entre en jeu lors de cet évènement. C'est la réunion entre une dépression respiratoire, une bradycardie et un bloc atrio-ventriculaire (55) ;

L'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) : la dépression du SNC est aussi impliquée dans la survenue d'ICA avec choc cardiogénique et collapsus (26).

Les endocardites infectieuses : en situation précaire, les addicts à l'héroïne peuvent s'injecter le produit avec du matériel souillé (10) (57). Les virus et bactéries ont alors directement accès au compartiment vasculaire du corps, et engendrent des complications infectieuses, notamment localisées au niveau du cœur ;

Les AVC : ils sont souvent dus à des cas d'angéites cérébrales (inflammation des vaisseaux sanguins cérébraux) dans le cadre de consommation d'héroïne. Ces inflammations apparaissent suite aux changements par à-coups de pression artérielle et de rythme cardiaque après l'absorption d'héroïne (10).

## **E. PRISE EN CHARGE DES DIFFÉRENTS ÉVÈNEMENTS CARDIOVASCULAIRES**

Les AVCI : l'imagerie médicale (IRM et/ou scanner) confirme le diagnostic. Le traitement de première intention consiste à donner au patient un bolus de traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine ou clopidogrel). Dans certains cas, une imagerie carotidienne est nécessaire afin de décider de la nécessité d'un traitement chirurgical. Les équipes soignantes utilisent ensuite le score ABCD<sup>2</sup> pour évaluer le risque d'infarctus cérébral post AIT (si score  $\geq 4$  alors risque important) (63).

Les AVCH : le diagnostic est aussi posé grâce à l'imagerie médicale. Souvent le traitement est neurochirurgical.

Les troubles du rythme : tachycardie et bradycardie sont souvent calmés par l'arrêt de la consommation et l'élimination des produits de l'organisme. Parfois, un traitement antiarythmique (amiodarone, flécainide) est nécessaire.

Les troubles de la tension artérielle : comme pour les troubles du rythme, l'arrêt de la consommation et l'élimination des substances peut suffire à calmer les changements de tension.

En cas d'urgence hypertensive, on administre au patient  $\beta$ -bloquants (labétalol, esmolol, aténolol), inhibiteurs calciques (nicardipine), ou encore  $\alpha$ -bloquants. En cas d'œdème pulmonaire, on pourra également administrer au patient des diurétiques de l'anse (furosémide) (64).

Dans le cas particulier d'HTAP, on utilise de l'oxygénothérapie couplée à un traitement anticoagulant et vasodilatateur (prostacycline en première intention) (65).

Les saignements : En cas d'épistaxis, il n'est pas rare d'utiliser le méchage. En cas d'hémoptysie, l'équipe soignante peut pratiquer un lavage alvéolo-bronchique. Dans les deux situations, ainsi qu'en cas d'hématémèse, bien souvent les saignements disparaissent à l'arrêt et l'élimination des produits dans l'organisme.

L'IDM/SCA : l'ECG montre un sus-décalage de l'onde ST. La prise en charge consiste en l'administration d'antalgiques morphiniques ajoutés à un traitement anti-agrégant (aspirine et clopidogrel ou prasurgel ou tricagrélor) et à un traitement anticoagulant (héparine non fractionnée ou énoxaparine). Ensuite on procède en à une angioplastie primaire ou une fibrinolyse si nécessaire. Une angioplastie de sauvetage est effectuée en cas d'échec du traitement par fibrinolyse.

Si le patient souffre d'un choc cardiogénique, l'équipe soignante effectue un remplissage vasculaire ajouté à un traitement vasopressif (épinéphrine) et inotrope positif (dopamine, dobutamine) (66).

Les infarctus hors myocarde et les sténoses artérielles : l'imagerie permet de détecter la lésion. Dans la plupart des cas l'arrêt de la drogue impliquée est vivement préconisé et un traitement anti-coagulant sur plusieurs mois est instauré (47). En cas de dyslipidémie, un traitement anticholestérolémiant peut être nécessaire.

Les atteintes vasculaires des membres inférieurs : le traitement consiste à administrer au patient des anti-agrégants ou des anticoagulants, plus ou moins conjugués à des statines en cas de dyslipidémie, ou encore à des  $\beta$ -bloquants (67).

L'ICA : il faut en premier lieu chercher des signes de gravité comme des signes de détresse respiratoire, d'épuisement ou de choc (cyanose, oligo-anurie, extrémités refroidies). L'ECG permet d'identifier des facteurs de cause de cette ICA (SCA, troubles du rythme). Les traitements médicamenteux utilisés sont des diurétiques par voie IV (furosémide, bumétanide) et un spray oral de dérivé nitré (trinitrine par voie sublinguale) (68).

**PARTIE 2 : TRAVAIL DE  
RECHERCHE – ÉTUDE  
DES DOSSIERS PATIENTS  
DU LABORATOIRE DE  
PHARMACOCINÉTIQUE  
ET DE TOXICOLOGIE DE  
2018 À 2020**

# **I. MATERIELS ET MÉTHODES**

## **A. DESIGN DE L'ÉTUDE**

Pour tous les patients ayant eu un examen toxicologique adressé au laboratoire entre 2018 et 2020 les informations collectées étaient les suivantes :

- Données démographiques (sexe, âge)
- Substance(s) dépistée(s)
- Unité fonctionnelle (UF) prescriptrice

Compte-tenu des écrits disponibles dans la littérature, et des patients dépistés dans cette étude, le sujet jeune est défini comme ayant moins de 50 ans. Ainsi, tout au long de ce travail, les données exploitées seront classées en trois grands groupes d'âge :

- Les patients âgés de moins de 18 ans
- Les patients dont l'âge est situé entre 18 et 50 ans inclus
- Les patients âgés de plus de 50 ans

Pour les patients ayant eu un dépistage positif, les données cliniques ont été recueillies dans le dossier patient informatisé (Axigate). Les éléments collectés sont les suivants : facteurs de risque cardiovasculaire, type d'évènement cardiovasculaire.

## **B. LES TECHNIQUES D'ANALYSE**

### **1. Dépistage urinaire en immunoanalyse**

Les dépistages urinaires ont été réalisés sur un automate Cobas 8000 (Roche®) avec une méthode KIMS (Kinetic Interaction of Microparticles in Solution). Les seuils de positivité étaient de 50 ng/mL pour le THC-COOH (principal métabolite du THC), 300 ng/mL pour la benzoylecgonine (principal métabolite de la cocaïne), 300 ng/mL pour les opiacés et 1000 ng/mL pour les amphétamines.

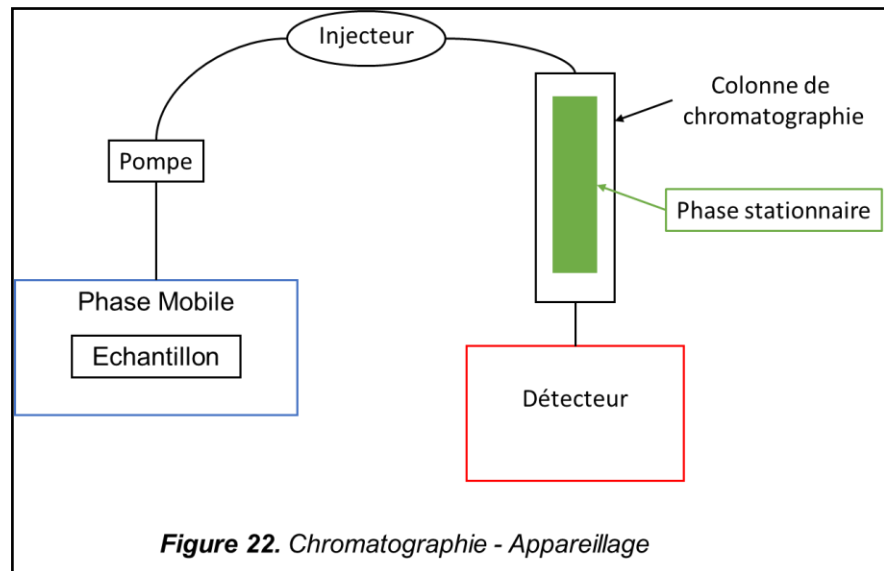
## 2. Quantification sang et urine en spectrométrie de masse

Les drogues recherchées sont quantifiées dans le sang et les urines par des techniques de chromatographie couplée à la spectrométrie de masse.

### La Chromatographie

La chromatographie est une méthode de séparation physico-chimique des molécules contenues dans un mélange complexe.

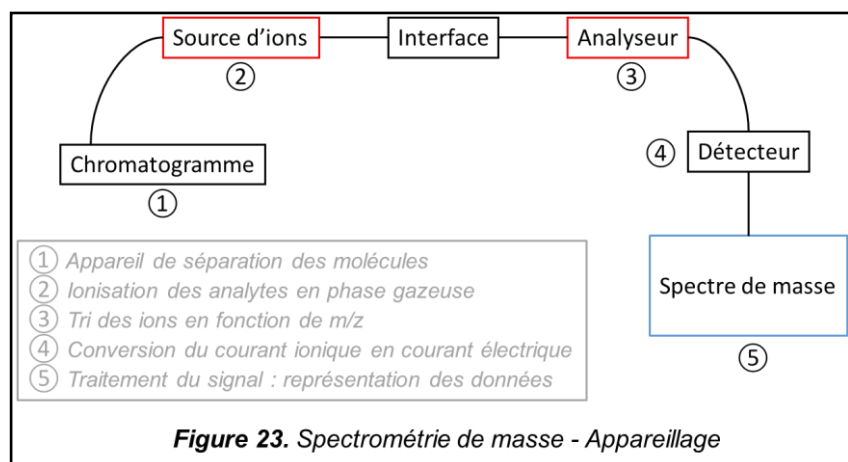
L'échantillon est entraîné par une phase mobile (liquide ou gazeuse) dans une colonne



chromatographique dans laquelle se trouve une phase stationnaire. L'échantillon migre le long de cette phase stationnaire et à la sortie de la colonne, les molécules présentes dans l'échantillon sont séparées selon leur affinité pour la phase stationnaire. Elles vont ensuite être amenées vers un détecteur, souvent un spectromètre de masse, et analysées afin de pouvoir les identifier et les quantifier.

### La spectrométrie de masse

Cette technique sert à identifier les molécules présentes dans un échantillon (ex : sang ou urines) via un procédé d'ionisation des analytes en phase gazeuse. Le spectromètre de masse va isoler les molécules en fonction du rapport masse/charge ( $m/z$ ), et permettre d'analyser les échantillons de deux manières :



- l'analyse qualitative apporte des informations sur la masse des molécules et de leurs fragments, leur procurant un spectre caractéristique. Cela permet d'identifier les médicaments ou les drogues ;
- l'analyse quantitative consiste à calculer le rapport hauteur/surface des pics sur spectre de masse. Cela permet de quantifier les médicament et/ou drogues présents dans l'échantillon

Parmi tous les éléments, il en figure deux dont la nature est essentielle afin de garantir la qualité des analyses demandées.

La source d'ions : elle est choisie selon les propriétés physico-chimiques des composés à analyser (volatilité, stabilité thermique ou chimique, taille). L'ionisation des analytes se fait en phase gazeuse, par conséquent si l'analyse se fait en chromatographie en phase gazeuse, la nature des analytes n'a pas à être modifiée. Cependant, si la chromatographie se fait en phase liquide, la technique devient incompatible avec l'ionisation, c'est pourquoi il faut développer des sources d'ionisation compatibles. Il existe deux méthodes d'ionisation, chacune adaptée à un type de chromatographie cité ci-dessus.

- L'impact électronique = le chauffage d'un filament métallique provoque une émission d'électrons accélérés par une différence de potentiel  $V$  ( $\approx 70V$ ), l'analyte est alors ionisé. La méthode est sensible, elle permet ainsi le dosage et l'identification des médicaments et/ou drogues par chromatographie en phase gazeuse. Elle nécessite néanmoins une dérivation des réactifs au préalable.
- L'électrospray = une solution de chromatographie liquide haute performance (HPLC) est nébulisée et soumise à une différence de potentiel élevée, les gouttelettes produites sont alors chargées. Le solvant est progressivement évaporé via chauffage d'un gaz inerte, les gouttelettes voient leur taille se réduire, et transfèrent leur charge vers l'analyte. Elle permet le dosage et l'identification des médicaments et/ou drogues par chromatographie en phase liquide. Cependant, un effet matrice peut venir perturber certaines analyses.

L'analyseur : il tri les ions en fonction de leur ratio  $m/z$  grâce à l'application et le balayage d'un champ magnétique ou électronique sur l'échantillon. Au laboratoire, les analyseurs utilisés sont de type quadripolaire : quatre électrodes parallèles sont soumises deux à deux à un potentiel électrique, ainsi les ions passent vers le détecteur les uns après les autres, un seul à la fois. La performance de l'analyseur est jugée via son pouvoir de résolution, les gammes de masses détectables, sa précision, son sens, et sa vitesse d'acquisition.



## **C. LES DROGUES ANALYSÉES**

### **1. Le cannabis**

Le cannabis est détecté grâce à la LC/MS-MS. On le retrouve sous forme de trois analytes : le THC, ainsi que ses métabolites, le THC Carboxylique (THC-COOH), le 11-hydroxy-THC (11-OH-THC). Il subit une extraction solide-liquide afin d'être détecté et analysé par LC/MS-MS. Son seuil de quantification est de 0,5 ng/mL, et son analyse nécessite une prise d'essai de 200 µL pour le sang et les urines. Le cannabis est donc la substance psychoactive la plus retrouvée chez les patients dont le sang et/ou les urines sont analysés.

### **2. La cocaïne**

La cocaïne est analysée en LC/MS-MS. On le retrouve sous forme de deux analytes : la cocaïne, et la benzoylecgonine, son principal métabolite. Elle subit une extraction liquide-liquide afin d'être analysée par LC/MS-MS. Le seuil de détection est de 5 ng/mL en LC-MS/MS.

### **3. Les amphétamines**

Les amphétamines ont d'abord été détectées par GC/MS, puis par LC/MS-MS depuis novembre 2019. Les quatre principales sont l'amphétamine, et ses métabolites, la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA), la 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA), et la métamphétamine. Elles sont extraites par extraction solide-liquide afin d'être analysées par GC/MS, et par sels QUECHERS en LC/MS-MS. Le seuil de détection en GC/MS est de 50 ng/mL, et à 5 ng/mL en LC-MS/MS. L'échantillonnage pour une analyse en GC/MS nécessite une prise d'essai de 1 mL dans le sang et de 2 mL dans les urines. L'analyse en LC/MS-MS nécessite une prise d'essai de 200 µL dans le sang et les urines.

## **4. Les opiacés**

Les opiacés ont initialement été détectés par GC/MS, puis par LC/MS-MS depuis novembre 2019. La méthode recherche quatre analytes : la morphine, la codéine, la 6-MAM, et la pholcodine. Ils sont extraits par extraction solide-liquide afin d'être détectés et analysés par GC/MS, et une extraction par sels QUECHERS en LC/MS-MS. Le seuil de détection en GC/MS est de 50 ng/mL, et à 5 ng/mL en LC-MS/MS. La prise d'essai pour une analyse en GC/MS est de 1 mL dans le sang et de 2 mL dans les urines. L'analyse en LC/MS-MS nécessite une prise d'essai de 200 µL dans le sang et les urines. Les données des dossiers patients n'étant pas toujours complètes, il est difficile de déterminer si la présence de morphine ou ses dérivés dans les échantillons analysés résulte d'une consommation d'héroïne, de mésusage de médicaments listés, ou du traitement administré au patient lors de son hospitalisation.

## II. RÉSULTATS DES ANALYSES

### A. STATISTIQUES GÉNÉRALES

Les résultats sont présentés en Figure 24. Nous observons une augmentation du nombre de patients ayant eu un examen toxicologique : on passe de 557 en 2018, à 862 en 2019, puis à 1126 en 2020. Le sex-ratio ainsi que la moyenne d'âge restent les mêmes sur les trois années.

Patients	Année 2018			Année 2019			Année 2020		
	557			862			1126		
		Hommes	Femmes		Hommes	Femmes		Hommes	Femmes
		355 (64%, n= 557)	202 (36%, n= 557)		546 (63%, n= 862)	316 (37%, n= 862)		754 (67%, n= 1126)	372 (33%, n= 1126)
< 18 ans	61 (11%, n= 557)	29 (8%, n= 355)	32 (16%, n= 202)	124 (14%, n= 862)	59 (11%, n= 546)	65 (20%, n= 316)	131 (12%, n= 1126)	77 (10%, n=754)	54 (14%, n= 372)
18 – 50 ans	356 (64%, n= 557)	230 (65%, n= 355)	126 (62%, n=202)	518 (60%, n= 862)	352 (64%, n= 546)	166 (53%, n= 316)	697 (62%, n= 1126)	486 (65%, n=754)	211 (57%, n= 372)
> 50 ans	140 (25%, n= 557)	96 (27%, n= 96)	44 (22%, n=202)	220 (26%, n= 862)	135 (25%, n= 546)	85 (27%, n= 316)	298 (26%, n= 1126)	191 (25%, n=754)	107 (29%, n=372)
Âge moyen	38,1 ans			38,2 ans			38,3 ans		

Figure 24. Statistiques générales de 2018 à 2020

Au quotidien, les demandes d'analyses toxicologiques parviennent de nombreux services hospitaliers au laboratoire. La liste ci-dessous présente les principaux services prescripteurs d'analyses toxicologiques (en moyenne plus de 30 prescriptions) par année :

**UF 3832 Service d'Urgences et de Soins intensifs de Neurologie Vasculaire de la Timone**  
525 en 2018, 396 en 2019, 244 en 2020

**UF 6100 Service de Réanimation de la Timone – Adultes**  
56 en 2018, 63 en 2019, 50 en 2020

**UF 6110 Service des Urgences de la Timone – Adultes**  
66 en 2018, 84 en 2019, 167 en 2020

**UF 0771 Service de Neurologie Vasculaire de la Timone – Adultes**  
218 en 2018, 170 en 2019, 66 en 2020

**UF 1108 Service d'accueil des Urgences Pédiatriques de la Timone**  
54 en 2018, 94 en 2019, 45 en 2020

**UF 1906 Service de Réanimation Polyvalente de la Timone – Adultes**  
115 en 2018, 68 en 2019, 52 en 2020

**UF 2380 Service des Urgences de l'Hôpital Nord – Adultes**  
5 en 2018, 47 en 2019, 61 en 2020

## B. PATIENTS POSITIFS

Patients dépistés	Année 2018		Année 2019		Année 2020	
	266 (48%, n= 557 patients étudiés)		433 (50%, n= 862 patients étudiés)		540 (48%, n= 1126 patients étudiés)	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
	186 (70%, n= 266)	80 (30%, n= 266)	285 (66%, n= 433)	148 (34%, n= 433)	385 (71%, n= 540)	155 (29%, n= 540)
< 18 ans	47 (18%, n= 266)	23 (12%, n= 186)	97 (22%, n= 433)	49 (17%, n= 285)	89 (17%, n= 540)	34 (22%, n= 155)
18 – 50 ans	193 (72%, n= 266)	143 (77%, n= 186)	284 (66%, n= 433)	208 (73%, n= 285)	369 (68%, n= 540)	100 (64%, n= 155)
> 50 ans	26 (10%, n= 266)	20 (11%, n= 180)	52 (12%, n= 433)	28 (10%, n= 285)	82 (15%, n= 540)	21 (14%, n= 155)
Âge moyen	31,1 ans		31,7 ans		33,7 ans	

Figure 25. Statistiques des patients dépistés de 2018 à 2020

De 2018 à 2020 le nombre de patients dépistés positifs aux différentes drogues croît de façon continue. En moyenne, la moitié des patients ayant fait un examen toxicologique sont dépistés positifs à au moins une drogue. Nous constatons une baisse des âges moyens chez les patients dépistés positifs par rapport au total des patients observés sur les trois ans.

### 1. Les drogues dépistées

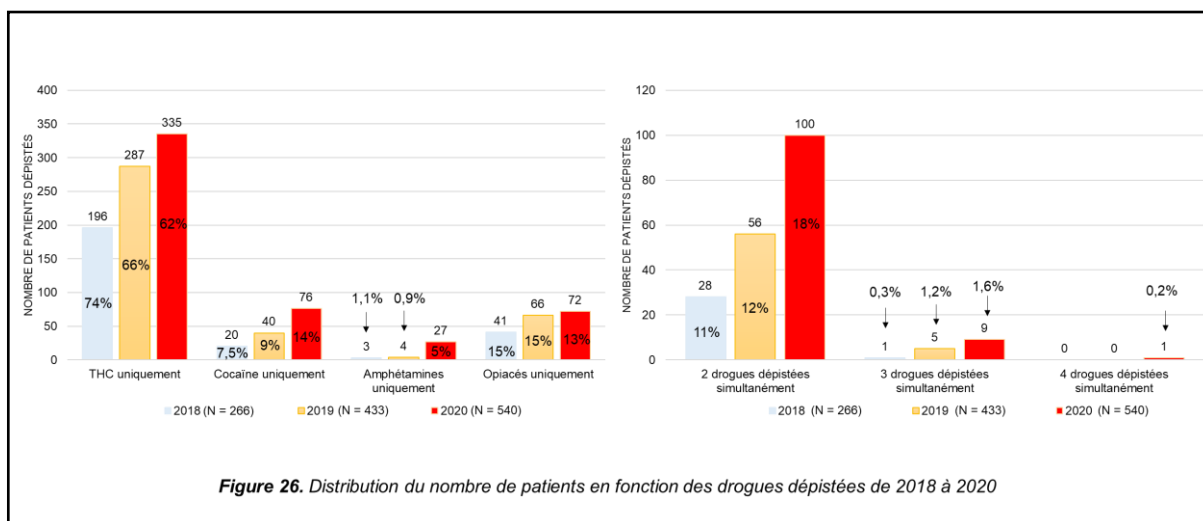


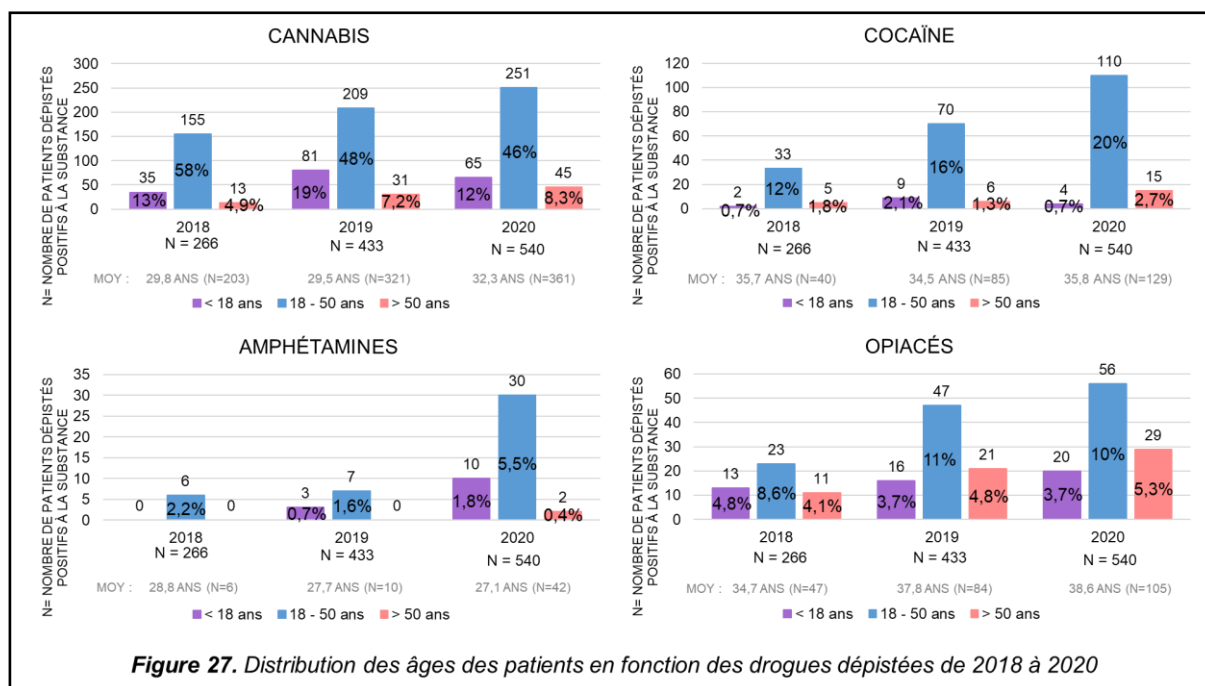
Figure 26. Distribution du nombre de patients en fonction des drogues dépistées de 2018 à 2020

La substance la plus fréquemment dépistée positivement toutes années confondues est le cannabis. C'est aussi celle que l'on retrouve le plus fréquemment lors d'une poly intoxication. La cocaïne et les opiacés arrivent en seconde position. Les amphétamines sont les substances les moins fréquemment retrouvées.

On constate une légère baisse de la proportion de patients dépistés positifs au cannabis entre 2018 et 2020, tandis que le dépistage de cocaïne a doublé. On constate également une hausse

du dépistage des amphétamines. La proportion de positifs pour les opiacés reste quant à elle stable.

De plus, on observe une augmentation de la consommation de plusieurs drogues simultanément en trois ans, l'association cannabis – cocaïne est la plus dépistée, aussi bien en 2018, qu'en 2019, et en 2020.



Le cannabis : les statistiques montrent une consommation assez stable pour le groupe de patients de moins de 18 ans et le groupe de patients entre 18 et 50 ans. Entre 2018 et 2020, on constate que le nombre de patients de plus de 50 ans a doublé.

La cocaïne : on constate que le nombre des 18-50 ans a été multiplié par deux entre 2018 et 2020, alors que le nombre des moins de 18 ans et des plus de 50 ans sont équivalents.

Les amphétamines : en 2020 on observe une nette augmentation du nombre de patients dépistés toutes tranches d'âge confondues par rapport aux deux années précédentes.

Les opiacés : pour les trois années, on constate un nombre de patients dépistés relativement similaire quel que soit leur âge.

<b>Taux moyens du cannabis et de ses métabolites retrouvés dans le sang et les urines</b>				
	$\Delta^9$ THC sang	THC-COOH sang	11-THC-OH sang	THC-COOH urines
2018	10,46 ng/mL	45,9 ng/mL	7,22 ng/mL	Non réalisé
	<i>n = 102 prélèvements positifs au cannabis</i>			
2019	16,77 ng/mL	68,92 ng/mL	7,19 ng/mL	70,8 ng/mL
	<i>n = 190 prélèvements positifs au cannabis</i>			<i>n = 27 prélèvements positifs au cannabis</i>
2020	6,004 ng/mL	54,96 ng/mL	4,21 ng/mL	45,8 ng/mL
	<i>n = 231 prélèvements positifs au cannabis</i>			<i>n = 204 prélèvements positifs au cannabis</i>

**Figure 28.** Taux moyens du cannabis et de ses métabolites de 2018 à 2020

Le métabolite présentant les taux dans le sang les plus élevés est le THC-COOH, métabolite final de la transformation du cannabis dans l'organisme. Les taux moyens de THC-COOH dans les urines n'ont été calculables qu'à partir de fin 2019. Avant cela, les résultats étaient rendus qualitativement sous les mentions « positif » ou « négatif » sans indication de la concentration urinaire.

<b>Taux moyens de la cocaïne et de ses métabolites retrouvés dans le sang et les urines</b>				
	Cocaïne sang	Benzoylécgonine sang	Cocaïne urines	Benzoylécgonine urines
2018	106,42 ng/mL	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé
	<i>n = 12 prélèvements positifs à la cocaïne</i>			
2019	24,35 ng/mL	379,17 ng/mL	Non réalisé	Non réalisé
	<i>n = 24 prélèvements positifs à la cocaïne</i>			
2020	39,82 ng/mL	260,19 ng/mL	231,6 ng/mL	461,8 ng/mL
	<i>n = 63 prélèvements positifs à la cocaïne</i>		<i>n = 34 prélèvements positifs à la cocaïne</i>	

**Figure 29.** Taux moyens de la cocaïne et de ses métabolites de 2018 à 2020

Les concentrations de benzoylécgonine sont bien plus élevées dans le sang et les urines que les concentrations de cocaïne. Les taux moyens de cocaïne et de benzoylécgonine urinaires n'ont été calculables qu'à partir de l'année 2020. Avant, les résultats étaient rendus qualitativement sous les mentions « positif » ou « négatif ».

Taux moyens des amphétamines et de leurs métabolites retrouvés dans le sang et les urines								
	Amphétamine sang	MDMA sang	MDA sang	Amphétamine urines	MDMA urines	MDA urines	Métamphétamine urines	MDEA urines
2018	53,5 ng/mL	82,57 ng/mL	7 ng/mL	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé
	<i>n = 4 prélèvements positifs aux amphétamines</i>							
2019		251,75 ng/mL	50 ng/mL	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé
	<i>n = 4 prélèvements positifs aux amphétamines</i>							
2020	37,1 ng/mL	446,66 ng/mL	29,86 ng/mL	465,33 ng/mL	448,31 ng/mL	401,6 ng/mL	500 ng/mL	18,2 ng/mL
	<i>n = 26 prélèvements positifs aux amphétamines</i>			<i>n = 19 prélèvements positifs aux amphétamines</i>				

**Figure 30.** Taux moyens des amphétamines et de leurs métabolites de 2018 à 2020

La quantification des amphétamines dans les urines n'a été possible qu'à partir de 2020. La MDMA est la drogue avec les taux moyens les plus élevés toutes années confondues.

Taux moyens des opiacés et de leurs métabolites retrouvés dans le sang et les urines								
	Morphine sang	Codéine sang	Pholcodine sang	6-MAM sang	Morphine urines	Codéine urines	Pholcodine urines	6-MAM urines
2018	37,5 ng/mL	57,83 ng/mL			Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé
	<i>n = 7 prélèvements positifs aux opiacés</i>							
2019	447,36 ng/mL	99,1 ng/mL	50 ng/mL		Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé
	<i>n = 7 prélèvements positifs aux opiacés</i>							
2020	79,6 ng/mL	51,275 ng/mL	6,63 ng/mL	42 ng/mL	371,1 ng/mL	258,8 ng/mL	90,96 ng/mL	159 ng/mL
	<i>n = 36 prélèvements positifs aux opiacés</i>			<i>n = 79 prélèvements positifs aux opiacés</i>				

**Figure 31.** Taux moyens des opiacés et de leurs métabolites de 2018 à 2020

De même que pour la cocaïne et les amphétamines, la quantification urinaire des opiacés n'a pu se faire qu'à partir de 2020. La morphine et la codéine sont les opiacés dont les taux moyens sont les plus élevés.

## 2. Les complications cardiovasculaires

### a. Les patients concernés

En 2018, sur 266 patients positifs, 36 ont présenté au moins une complication cardiovasculaire avant et/ou pendant leur séjour à l'hôpital. Parmi ces 36 patients (26 dont l'âge ≤ 50 ans), 25 n'ont pas de facteurs de risques cardiovasculaires connus.

En 2019, sur 433 patients positifs, 57 ont présenté au moins une complication cardiovasculaire avant et/ou pendant leur séjour à l'hôpital. Parmi ces 57 patients (39 dont l'âge ≤ 50 ans), 7 n'ont pas de facteurs de risques cardiovasculaires connus.

En 2020, sur 540 patients positifs, 94 ont présenté au moins une complication cardiovasculaire avant et/ou pendant leur séjour à l'hôpital. Parmi ces 94 patients (66 dont l'âge ≤ 50 ans), 7 n'ont pas de facteurs de risques cardiovasculaires connus.

<b>Patients dépistés positifs</b>	<b>2018 (n = 266)</b>	<b>2019 (n = 433)</b>	<b>2020 (n = 540)</b>
Complications cardiovasculaires	36	57	94
Patients ≤ 51 ans avec complications	26 soit <b>72% (n= 36)</b>	39 soit <b>68% (n=57)</b>	66 soit <b>69% (n= 94)</b>

**Figure 32.** Identification des patients jeunes avec au moins une complication cardiovasculaire de 2018 à 2020

La proportion de patients jeunes avec au moins une complication cardiovasculaire reste sensiblement la même pour les trois années étudiées.

#### b. Les facteurs de risques cardiovasculaires observés

<b>Facteurs de risques cardiovasculaires</b>	<b>2018 (n= 36)</b>	<b>2019 (n= 57)</b>	<b>2020 (n= 94)</b>
	Nombre de patients ayant présenté une complication cardiovasculaire		
Tabac	8 (22,2%)	42 (73,6%)	69 (73,4%)
Antécédents de maladie cardiovasculaire (hors HTA)	4 (11,1%)	15 (26,3%)	21 (22,3%)
Hypertension artérielle	1 (2,7%)	13 (22,8%)	11 (11,7%)
Obésité/Surpoids	Non renseigné	2 (3,5%)	7 (7,4%)
Toxicomanie (hors drogue dépistée pendant le séjour hospitalier étudié)	3 (8,3%)	6 (10,5%)	22 (23,4%)
Alcool	2 (5,5%)	12 (21,1%)	18 (19,1%)
Maladies métaboliques	2 (5,5%)	3 (5,2%)	6 (6,4%)
Antécédents familiaux	1 (2,7%)	3 (5,2%)	8 (8,5%)

**Figure 33.** Facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients ayant présenté au moins une complication cardiovasculaire entre 2018 et 2020

Parmi les facteurs de risques documentés chez les patients qui ont présenté une complication, le tabac, l'alcool, l'HTA, et les antécédents d'autres maladies cardiovasculaires sont les plus retrouvés. L'obésité/surpoids, les maladies métaboliques, et les antécédents familiaux sont moins fréquents. On constate également que la polytoxicomanie est de plus en plus décrite entre 2018 et 2020.

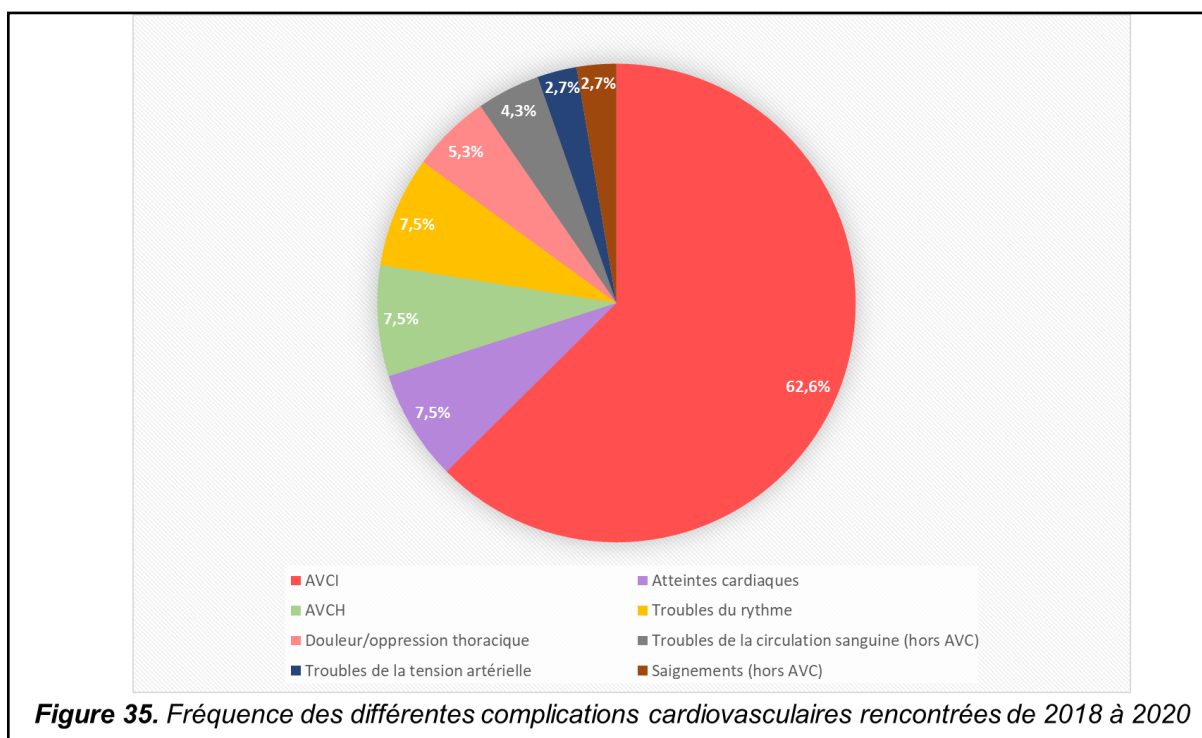


Facteurs de risques cardiovasculaires	2018 (n= 26)	2019 (n= 39)	2020 (n= 66)
	Nombre de patients ≤ 50 ans ayant présenté une complication cardiovasculaire		
Tabac	4 (15,3%)	31 (79,5%)	46 (69,7%)
Antécédents de maladie cardiovasculaire (hors HTA)	3 (11,5%)	9 (23,1%)	14 (21,2%)
Hypertension artérielle	0	7 (17,9%)	6 (9,1%)
Obésité/Surpoids	Non renseigné	1 (2,6%)	4 (6,1%)
Toxicomanie (hors drogue dépistée pendant le séjour hospitalier étudié)	3 (11,5%)	4 (10,3%)	13 (19,7%)
Alcool	2 (7,7%)	7 (17,9%)	10 (15,2%)
Maladies métaboliques	0	2 (5,1%)	4 (6,1%)
Antécédents familiaux	0	3 (7,7%)	7 (10,6%)

**Figure 34.** Facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients ≤ 50 ans ayant présenté au moins une complication cardiovasculaire entre 2018 et 2020

La même tendance se dessine si nous faisons un focus sur les patients ≤ 50 ans.

### c. Les complications rencontrées



Pour les trois années étudiées, la complication la plus fréquente est l'AVC I, toutes drogues confondues. Viennent ensuite les atteintes cardiaques, l'AVCH et les troubles du rythmes ex-æquo. Viennent après les douleurs et/ou oppressions thoraciques, puis les troubles de la circulation sanguine (hors AVC), et enfin les troubles de la tension artérielle et les saignements (hors AVC) ex-æquo.

Les AVCI : de 2018 à 2020, les AVCI ont été identifiés sous plusieurs formes. Les équipes soignantes ont diagnostiqué des AVCI multiples, des (SVCR), des vascularites, ou encore des embolies des veines cervicales.

Les AVCH : les patients avec AVCH ont pu présenter une rupture d'anévrisme, ou des hématomes localisés dans la sphère cérébrale.

Les troubles du rythme : les équipes soignantes ont identifiés des cas de tachycardie et de bradycardie.

Les troubles de la tension artérielle : les patients ont souffert d'hypotension orthostatique, d'hypertension artérielle, ou encore d'hypertension artérielle pulmonaire.

Les saignements : au cours des hospitalisations des saignements différents des hémorragies cérébrales ont été observées. Il y a eu une hémoptysie, une hématomérose, des épistaxis, des métrorragies, et une épigastralgie.

Les troubles de la circulation sanguine : les soignants ont fait face à des troubles de la circulation sanguine différents des ischémies cérébrales. On a observé des infarctus rénal ou pontique, une sténose aortique sévère, ou encore des crises vaso-occlusives du membre inférieur.

Les atteintes cardiaques : les patients avec atteinte cardiaque ont présenté une insuffisance cardiaque aiguë, des IDM/SCA, une myocardite, voire pour certains un arrêt cardio-respiratoire.

#### d. Les décès suite aux complications

En 2018, un homme de 63 ans ayant consommé du cannabis est décédé suite à une rupture d'anévrisme.

En 2019, parmi les patients ayant présenté des complications, trois sont décédés :

- Un homme de 35 ans, ayant consommé du cannabis et de la cocaïne, a décédé suite à une hypertension intracrânienne importante due à une hémorragie méningée ;
- Un homme de 45 ans, ayant consommé du cannabis, est décédé suite à un AVCI ;
- Une femme de 52 ans, ayant consommé du cannabis, est décédée suite à un AVCI compliqué d'une dissection carotidienne.

En 2020, six patients ont trouvé la mort :

- Un homme de 37 ans qui est décédé suite à un arrêt cardio-respiratoire après consommation de cocaïne ;

- Une femme de 47 ans est décédée suite à des lésions anoxo-ischémiques après avoir inhalé du cannabis ;
- Une femme de 50 ans a fait un œdème aigu du poumon après consommation de cocaïne ;
- Une femme de 51 ans a souffert d'un AVCI fébrile suivi d'une détresse respiratoire après intoxication par du cannabis et de la cocaïne ;
- Un homme de 52 ans ayant consommé du cannabis est décédé suite à une rupture d'anévrisme ;
- Un homme de 69 ans a souffert d'une intoxication à la morphine et à la codéine, provoquant des embolies cervicales iatrogènes et une insuffisance rénale aiguë.

Si on compare les trois années en termes de proportion de patients décédés par rapport aux patients ayant présenté au moins une complication, on constate une hausse du taux de décès de 2018 à 2020 : 3% de patients décédés en 2018, 5% en 2019, et 6% en 2020.

### III. DISCUSSION

Entre 2018 et 2020 le nombre de patients dépistés positifs à une ou plusieurs drogues a augmenté. Cette tendance peut s'expliquer via trois phénomènes :

- la hausse de la consommation de produits stupéfiants ;
- la hausse du nombre d'exams toxicologiques réalisés en trois ans ;
- le changement de technique d'analyse.

Depuis fin 2019 les seuils de détection de la cocaïne, des amphétamines, et des opiacés ont été abaissés. Des résultats rendus comme négatifs auparavant sont interprétés comme positifs après novembre 2019.

Les taux des différentes drogues et de leurs métabolites sont difficiles à comparer entre les années. Les prélèvements positifs à chaque substance diffèrent d'une année sur l'autre, et le seuil de quantification de la cocaïne, des amphétamines et des opiacés a diminué. Ces deux éléments ne permettent pas d'établir une tendance claire de variation des taux d'une année sur l'autre. Néanmoins, la hausse des concentrations de MDMA retrouvée chez les patients décrite dans la figure 30 pourrait trouver une explication dans la teneur toujours plus importante des produits distribués sur le marché (17).

Le point de départ de l'identification des patients de l'étude sont les données des examens toxicologiques et non les causes de l'hospitalisation. Le nombre des complications survenues entre 2018 et 2020 suite à la prise de drogue est peut-être sous-estimée.

Les dossiers patients informatisés sont incomplets, certaines informations sur les facteurs de risques, les pathologies et les traitements des patients manquent.

Les patients n'ont pas fourni les drogues consommées, elles n'ont pas été analysées. Il est difficile d'affirmer que les événements cardiovasculaires observés étaient dus à la drogue seule : l'implication des produits de coupe n'est pas évaluée.

De plus, l'étude se concentre sur la consommation de cannabis, de cocaïne, d'amphétamines et d'opiacés, mais ne prend pas en compte l'alcool, du tabac, de l'alimentation et d'autres facteurs de risque dans la population générale. Leur impact est certain, mais nous n'avons pas réalisé leur implication pharmacologique dans la survenue de ces complications cardiovasculaires.

Parmi toutes les complications rencontrées, l'AVC est la plus fréquente. En effet le protocole mis en place par le service de neurologie vasculaire et préconisé par la SFTA implique une recherche systématique des drogues dans le sang et/ou les urines des patients présentant un AVC avant 55 ans (11).

La recherche de stupéfiants chez les patients présentant un trouble cardiovasculaire est certes de plus en plus fréquente, surtout si le patient est jeune et à priori en bonne santé. Cependant, si la démarche n'est pas systématique, nous en venons à sous-estimer le nombre d'évènements imputables aux drogues.

La prise en charge des patients n'est pas simple : elle se fait dans l'urgence, et l'intoxication à la drogue elle-même n'est pas traitée directement. Les équipes soignantes doivent s'occuper en priorité des épisodes aigus, le sevrage intervient ultérieurement.

Sur les trois années étudiées, les patients décédés de suites cardiovasculaires sont en majorité des jeunes adultes. Cela confirme que la consommation de substances psychoactives n'est pas sans risques, même pour des individus considérés en bonne santé avec peu de facteurs de risques.

# CONCLUSION GÉNÉRALE

Cette étude sur la survenue de complications cardiovasculaires en lien avec la prise de drogues chez le jeune adulte reflète la dangerosité de ces consommations. Ces complications sont pour la plupart graves, et ont engendré chez les patients des séquelles à court et long terme, à l'instar de troubles neurologiques et moteurs post AVC ou d'HTA chronique.

L'apparition de ces événements cardiovasculaires est certes multifactorielle, néanmoins il est clair que la consommation de stupéfiants y tient un rôle prépondérant, dans la plupart des cas c'est le déclencheur de l'évènement.

Il est nécessaire aujourd'hui de renforcer la prévention dans cette jeune population, en bonne santé, souvent avec peu voire pas de facteurs de risques. La consommation est généralement à visée récréative, et si le risque de surdosage est dans la conscience collective le plus grand danger encouru, il ne fait que s'ajouter à la liste des complications aiguës comme l'AVC et l'IDM. Les complications chroniques sont quant à elles toutes aussi néfastes, mais les consommateurs ne réalisent pas leur possible survenue. Bien que la cocaïne et les amphétamines aient une moins bonne réputation, le cannabis est encore considéré comme une drogue « douce », pourtant la littérature mentionne bon nombre de complications qu'il engendre. Le renforcement de la prévention passe par la formation continue des différents professionnels de santé.

Le pharmacien d'officine peut être un véritable pilier pour informer au mieux les patients des risques encourus, pour les mettre en relation avec les professionnels dédiés dans le domaine de l'addictologie, de la psychiatrie, et de la cardiologie, et pour assurer le suivi thérapeutique en coopération avec les autres professionnels.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Observatoire-du-coeur-des-francais-01\_2017-Fédération Française de Cardiologie.pdf.
2. Maladies cardiovasculaires et accident vasculaire cérébral – Santé publique France - 26\_01\_2017-Page web.pdf.
3. Etat de santé de la population en France - Rapport 2017 - Chapitre 5 - Principales causes de décès et de morbidité.pdf.
4. Johnson S. Trends in Acute Myocardial Infarction in Young Patients and Differences by Sex and Race, 2001 to 2010. *J Emerg Med.* janv 2015;48(1):132.
5. OFDT-Drogues chiffres clés - publication de Juin 2019.pdf.
6. Drames-resultats-enquete-2017.pdf.
7. Drames-resultats-enquete-2018.pdf.
8. Drames-resultats-enquete-2019.pdf.
9. Singh A, Collins B, Qamar A, Gupta A, Fatima A, Divakaran S, et al. Study of young patients with myocardial infarction: Design and rationale of the YOUNG-MI Registry. *Clin Cardiol.* nov 2017;40(11):955-61.
10. Barbieux M, Véran O, Detante O. Accidents vasculaires cérébraux ischémiques du sujet jeune et toxiques. *Rev Médecine Interne.* janv 2012;33(1):35-40.
11. Bilan étiologique des infarctus cérébraux du sujet jeune - Proposition du groupe de travail de la Société Française Neuro-vasculaire - Décembre 2008.pdf.
12. Moyse P. Accidents coronaires aigus: particularités de l'adulte jeune. Étude rétrospective entre 2017 et 2019 au Centre Hospitalier Universitaire de la Timone. 2017;105.
13. El MAA. Drug-induced myocardial infarction secondary to coronary artery spasm in teenagers and young adults. 2006;52(1):6.
14. Bekki N, Hayama H, Ishii R, Awaya T, Horai T, Hara H, et al. Severe Heart Failure in a Young Cocaine User. *Int Heart J.* 29 nov 2021;62(6):1411-3.
15. Deborde T, Brisacier AC. Usage de cannabis et complications cardio-vasculaires et neuro-vasculaires: Psychotropes. 23 janv 2017;Vol. 22(3):157-83.
16. DeFilippis EM, Singh A, Divakaran S, Gupta A, Collins BL, Biery D, et al. Cocaine and Marijuana Use Among Young Adults With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* juin 2018;71(22):2540-51.
17. OFDT-Drogues et Addictions : Chiffres clés-Rapport 2022.pdf.
18. Norbet Scherbaum. Stupéfiants et psychotropes toxiques « Das Drogentaschenbuch, 6/e ». 6e édition allemande (originale par Ralph Parnefjord). Maloine; 2021. 280 p.
19. PubChem. Dronabinol [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16078>

20. Cannabis - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/>
21. PubChem. Cocaine [Internet]. [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/446220>
22. Amphetamine | C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N - PubChem [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3007>
23. Methamphetamine | C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N - PubChem [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10836#section=Solubility>
24. PubChem. 3,4-Methylenedioxyméthamphetamine [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1615>
25. PubChem. Tenamfetamine [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1614>
26. Estelle Menu, Maude Mehring. DeBoeck Supérieur Toxicologie. Louvain-la-Neuve; 2015. 107 p. (Prepapharma).
27. Baumann MH, Zolkowska D, Kim I, Scheidweiler KB, Rothman RB, Huestis MA. Effects of Dose and Route of Administration on Pharmacokinetics of (±)-3,4-Methylenedioxyméthamphetamine in the Rat. *Drug Metab Dispos.* nov 2009;37(11):2163-70.
28. MDMA/Ecstasy - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/amphetamine/>
29. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. :52.
30. PubChem. Morphine [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5288826>
31. PubChem. Codeïne [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284371>
32. PubChem. Heroin [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5462328>
33. PubChem. Pholcodine [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5311356>
34. Morphine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/morphine-5636.html>
35. Codéine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/codeine-1039.html>
36. Pholcodine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pholcodine-2753.html>
37. VIDAL-Informations pratiques : règles de prescription et de délivrances des stupéfiants et assimilés-MAJ février 2019 [Internet]. VIDAL. [cité 31 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id11095-id11095.html>
38. Héroïne et autres opiacés - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiaces/>



39. Scuvée-Moreau J, Pinto E, Seutin V. Chapitre 2. Neurobiologie et pharmacologie du cannabis: In: Regards croisés sur le cannabis [Internet]. Mardaga; 2010 [cité 17 janv 2023]. p. 37-56. Disponible sur: <https://cairn.info/regards-croises-sur-le-cannabis-2010--9782804700638-page-37.htm?ref=doi>
40. Lauwagie S. Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes - Cannabinoids and pharmacology of cannabinoid receptors. *Parmacologie*. 2006;20.
41. Ben Amar M. Pharmacologie du cannabis et synthèse des analyses des principaux comités d'experts. *Drogue Santé Société* [Internet]. 7 juill 2004 [cité 17 janv 2023];2(2). Disponible sur: <http://id.erudit.org/iderudit/008535ar>
42. Durandel L, Sanchez S, Amiot-Chapoutot F, Dacunka M, Raoul F, Chapoutot L, et al. Syndrome coronarien aigu et consommation de cannabis ; étude monocentrique rétrospective au Centre Hospitalier de Troyes. *Ann Cardiol Angéiologie*. nov 2022;71(5):252-8.
43. Berthelot JM. Causes systémiques ou originales de douleurs thoraciques. *Rev Rhum Monogr*. avr 2015;82(2):94-9.
44. Tso M, Kushneriuk DJ, Bree TL, Nosib SS. Incidental Acute ST Elevation Due to Cannabis-Induced Myocarditis After a Mechanical Fall. *CJC Open*. oct 2021;3(10):1303-6.
45. U. Michon-Pasturel. Manifestations cardiovasculaires des substances récréatives. *Serv Médecine Vasc Hôp Paris-St-Joseph 75014 Paris Fr*.
46. Ghannem M, Belhadj I, Tritar A, Moukala T, Amri N, Noury A, et al. Cannabis et syndromes coronariens aigus avec sus-décalage de ST. *Ann Cardiol Angéiologie*. déc 2013;62(6):424-8.
47. Le Guen PY, Gestin S, Plat E, Quéhé P, Bressollette L. Infarctus rénal et splénique après consommation massive de cannabis et cocaïne chez un homme jeune. *J Mal Vasc*. févr 2011;36(1):41-4.
48. Belbezier A, Bouillet L, Tetaz R, Franko B. Infarctus rénal chez des consommateurs de cannabis. *Rev Médecine Interne*. déc 2014;35:A134.
49. Wolff V, Lauer V, Rouyer O, Sabourdy C, Blanc F, Marescaux C. G - 67 Angiopathie cérébrale compliquée d'infarctus chez les patients consommateurs de cannabis : à propos de 4 cas. *Rev Neurol (Paris)*. avr 2007;163(4):49.
50. Tournebize J, Gibaja V, Puskarczyk E, Popovic B, Kahn JP. Myocardite et cannabis : une association inhabituelle. *Therapies*. févr 2017;72(1):161.
51. Chetty K, Lavoie A, Dehghani P. A Literature Review of Cannabis and Myocardial Infarction—What Clinicians May Not Be Aware Of. *CJC Open*. janv 2021;3(1):12-21.
52. Monfort M, Larakeb A, Gouraud F. Inhalation de cannabis frelaté, responsable d'une hémoptysie. *Arch Pédiatrie*. juin 2013;20(6):637-9.
53. Delourme J, Delattre C, Godard P, Steenhouwer F, Just N. Conséquences respiratoires de l'inhalation d'herbe de cannabis frelatée. *Rev Mal Respir*. mai 2009;26(5):552-6.
54. Grassin F, André M, Ralleg B, Combes E, Vinsonneau U, Paleiron N. Hémorragie alvéolaire fatale après bang de cannabis. *Rev Mal Respir*. sept 2011;28(7):919-23.
55. *Traité d'addictologie*. 2e éd. Paris: Lavoisier-Médecine sciences; 2016. (Traités).
56. John Libbey Eurotext - Sang Thrombose Vaisseaux - Effets pharmacologiques et complications cardiovasculaires liés à la cocaïne.pdf.

57. O'Keefe EL, Dhore-patil A, Lavie CJ. Early-Onset Cardiovascular Disease From Cocaine, Amphetamines, Alcohol, and Marijuana. *Can J Cardiol.* sept 2022;38(9):1342-51.
58. Lucyk SN. Acute Cardiovascular Toxicity of Cocaine. *Can J Cardiol.* sept 2022;38(9):1384-94.
59. Aboukhoudir F, Faugier JP, Rica O, Moussa K, Ben Ali Z, Najjar A, et al. Myocardite aiguë induite par la cocaïne. *Ann Cardiol Angéiologie.* nov 2019;68(5):367-70.
60. Gauthier J. Effets cardiovasculaires du dopage. *Ann Cardiol Angéiologie.* sept 2001;50(5):293-8.
61. Krolikowski AM, Koyfman A. Methamphetamine and MDMA: 'Safe' drugs of abuse. *Afr J Emerg Med.* mars 2014;4(1):34-8.
62. Yerly P, Vachiéry JL. Anorexigènes et maladies cardiovasculaires : les liaisons dangereuses. *Réanimation.* sept 2011;20(5):424-35.
63. Recommandations Accident ischémique transitoire [Internet]. VIDAL. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/accident-ischemique-transitoire-3756.html>
64. Recommandations HTA sévère et urgences hypertensives [Internet]. VIDAL. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hta-severe-et-urgences-hypertensives-3715.html>
65. Recommandations Maladies rares [Internet]. VIDAL. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/maladies-rares-2756.html>
66. Recommandations Syndrome coronarien aigu ST+ (Infarctus du myocarde) [Internet]. VIDAL. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/syndrome-coronarien-aigu-st-infarctus-du-myocarde-1505.html>
67. Recommandations Artériopathie des membres inférieurs [Internet]. VIDAL. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/arteriopathie-des-membres-inferieurs-1472.html>
68. Recommandations Insuffisance cardiaque aiguë - VIDAL [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/insuffisance-cardiaque-aigue-4061.html#prise-en-charge>
69. Journal officiel. J Off Répub Fr Lois Décrets Version Pap Numér N° 0002 03011971 - Texte En Accès Protégé. 1971;64.

# **ANNEXE : LOI DU 31/12/1970 ET LOI DU 3/02/2003 SUR LA LUTTE CONTRE LES TOXICOMANIES - EXTRAITS**

## **Loi du 31/12/1970 :**

« Art. L. 355-14. — Toute personne usant d'une façon illicite de substances ou plantes classées comme stupéfiants, est placée sous la surveillance de l'autorité sanitaire. » (69)

« [Quelle que soit la substance classée comme stupéfiante] en acheter, en consommer, en détenir, en donner, en revendre, en cultiver (chez soi ou à l'extérieur), en transporter ou conduire après en avoir consommé sont autant d'infractions à la loi, passibles de sanctions lourdes devant les tribunaux, quelle que soit la quantité de stupéfiant incriminée. (...) Le trafic de stupéfiants fait l'objet d'une pénalisation sévère qui s'est durcie depuis la fin des années 1980 : les peines encourues peuvent aller jusqu'à la réclusion criminelle à perpétuité et une amende de 7,5 millions d'euros » (20)

## **Loi du 3 février 2003 :**

« Toute personne ayant conduit après usage de substances classées comme stupéfiants est passible d'une peine de 2 ans d'emprisonnement et de 4 500 € d'amende. Si la personne se trouvait également sous l'emprise de l'alcool (plus de 0,5 g par litre dans le sang), les peines sont portées à 3 ans d'emprisonnement et à 9 000 € d'amende. Des contrôles avec un dépistage d'usage de stupéfiants peuvent être réalisés par les services de police ou de gendarmerie.

Depuis 2019, en vertu de l'article L.3421-1 du code de la santé publique, l'usage illicite de stupéfiants peut donner lieu à une amende forfaitaire délictuelle (...). Une personne majeure interpellée en situation d'usage d'un stupéfiant ou en possession de petites quantités, peut recevoir une amende forfaitaire de 200 euros délivrée immédiatement par les policiers ou gendarmes. » (20)

# ABREVIATIONS

11-THC-OH = 11-hydroxy- $\Delta^9$ Tetrahydrocannabinol

2-AG = 2-arachidonylglycérol

6-MAM = 6-monoacétylmorphine

AIT = Accident Ischémique Transitoire

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

AVCH = Accident Vasculaire Cérébral Hémorragique

AVCI = Accident Vasculaire Cérébral Ischémique

CAARUD = Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues

CEIP-A = Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance

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

DRAMES = Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments ET de Substances

FFC = Fédération Française de Cardiologie

GC/MS = Chromatographie en phase Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse

HPLC = Chromatographie Liquide Haute Performance

HTA = Hypertension Artérielle

HTAP = Hypertension Artérielle Pulmonaire

IAM = Infarctus Aigu du Myocarde

IC = Insuffisance Cardiaque

ICA = Insuffisance Cardiaque Aiguë

IDM = Infarctus Du Myocarde

IV = Voie intraveineuse

KIMS = Kinetic Interaction of Microparticles in Solution

LB = Lymphocytes B

LC/MS-MS = Chromatographie en phase Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse en tandem

m/z = rapport masse/charge

LTCD4 = Lymphocytes T CD4

LTCD8 = Lymphocytes T CD8

MDA = 3,4-méthylènedioxyamphétamine

MDMA = 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine

NPS = Nouveaux Produits de Synthèse

OEDT = Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanie

OFDT = Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie

SCA = Syndrome Coronarien Aigu

SNC = Système Nerveux Central

SNP = Système Nerveux Périphérique

SVCR = Syndrome de Vasoconstriction  
Cérébrale Réversible

THC = Tétrahydrocannabinol

THC-COOH = 11-nor-9-carboxy- $\Delta^9$ Tétrahydrocannabinol

UF = Unité Fonctionnelle

VG = Ventricule Gauche

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure du $\Delta^9$ THC ( $\Delta^9$ tétrahydrocannabinol).....	7
Figure 2 : Métabolisme du $\Delta^9$ THC.....	8
Figure 3 : Structure de la cocaïne (Méthylbenzoylecgonine).....	11
Figure 4 : Métabolisme de la cocaïne.....	12
Figure 5 : Structure de l'amphétamine ( $\alpha$ -méthylphénéthylamine).....	16
Figure 6 : Métabolisme de l'amphétamine.....	17
Figure 7 : Structure de la méthamphétamine (méthylphénéthylamine).....	17
Figure 8 : Métabolisme de la méthamphétamine.....	18
Figure 9 : Structure de la MDMA/ecstasy (3,4-méthylendioxy-n-méthylamphétamine).....	18
Figure 10 : Structure de la MDA (3,4-méthylendioxyamphétamine).....	19
Figure 11 : Métabolisme de la MDMA et de la MDA.....	19
Figure 12 : Structure de la morphine.....	24
Figure 13 : Métabolisme de la morphine et ses dérivés.....	25
Figure 14 : Structure de la codéine (3-méthylmorphine).....	26
Figure 15 : Structure de l'héroïne (diacétylmorphine).....	26
Figure 16 : Structure de la pholcodine (3-morpholineéthylmorphine) .....	27
Figure 17 : Physiologie du système endocannabinoïde.....	35
Figure 18 : Action pharmacologique du cannabis.....	36

<b>Figure 19 : Action pharmacologique de la cocaïne.....</b>	<b>38</b>
<b>Figure 20 : Action pharmacologique des amphétamines.....</b>	<b>40</b>
<b>Figure 21 : Action pharmacologique des opiacés.....</b>	<b>42</b>
<b>Figure 22 : Chromatographie – appareillage.....</b>	<b>47</b>
<b>Figure 23 : Spectrométrie de masse – appareillage.....</b>	<b>47</b>
<b>Figure 24 : Statistiques générales de 2018 à 2020.....</b>	<b>51</b>
<b>Figure 25 : Statistiques des patients dépistés de 2018 à 2020.....</b>	<b>52</b>
<b>Figure 26 : Distribution du nombre de patients en fonction des drogues dépistées de 2018 à 2020.....</b>	<b>52</b>
<b>Figure 27 : Distribution des âges des patients en fonction des drogues dépistées de 2018 à 2020.....</b>	<b>53</b>
<b>Figure 28 : Taux moyens du cannabis et de ses métabolites de 2018 à 2020.....</b>	<b>54</b>
<b>Figure 29 : Taux moyens de la cocaïne et de ses métabolites de 2018 à 2020.....</b>	<b>54</b>
<b>Figure 30 : Taux moyens des amphétamines et de leurs métabolites de 2018 à 2020.....</b>	<b>55</b>
<b>Figure 31 : Taux moyens des opiacés et de leurs métabolites de 2018 à 2020.....</b>	<b>55</b>
<b>Figure 32 : Identification des patients jeunes avec au moins une complication cardiovasculaire de 2018 à 2020.....</b>	<b>56</b>
<b>Figure 33 : Facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients ayant présente au moins une complication cardiovasculaire entre 2018 et 2020 .....</b>	<b>56</b>
<b>Figure 34 : Facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients <math>\leq 50</math> ans ayant présente au moins une complication cardiovasculaire entre 2018 et 2020.....</b>	<b>57</b>
<b>Figure 35 : Fréquence des différentes complications cardiovasculaires rencontrées de 2018 à 2020 .....</b>	<b>57</b>

# SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*



Marie ROLAND

Complications cardiovasculaires chez le jeune adulte en lien avec la consommation de stupéfiants : étude rétrospective de 2018 à 2020

Thèse de Pharmacie, Université d'Aix-Marseille 2023

---

**RÉSUMÉ :**

**Introduction :** les atteintes cardiovasculaires sont un enjeu de santé publique majeur en France. Elles sont souvent associées au mode de vie des patients, et leur incidence augmente avec l'âge. La hausse de la consommation de drogues associée à une teneur plus élevée en substance active a un véritable impact sur la santé des jeunes adultes. Ce travail fait l'état des lieux des connaissances actuelles sur les 4 principales classes de stupéfiants, et décrit les mécanismes pharmacologiques et toxicologiques à l'origine de complications cardiovasculaires. De plus, cette étude rétrospective de 2018 à 2020 décrit la population ayant eu un dépistage de stupéfiants positif (au CHU de la Timone) en lien avec l'existence d'une pathologie cardiovasculaire aiguë.

**Partie 1 – Données bibliographiques – pharmacologie des drogues étudiées :** le cannabis a une action agoniste partielle sur le système endocannabinoïde. À faible dose le système sympathique est activé, à forte dose c'est le système parasympathique qui est activé. La cocaïne agit en inhibant la recapture synaptique des catécholamines et les canaux sodiques, et en diminuant le seuil d'agrégabilité des plaquettes. Les amphétamines inhibent la recapture et la dégradation des catécholamines. Enfin, les opiacés provoquent une dépression du système nerveux central. Ces drogues peuvent provoquer des AVC, des infarctus du myocarde, des troubles du rythme, des troubles de la tension artérielle, des myocardites, ou encore des arrêts cardio-respiratoires. La prise en charge des patients se fait généralement dans l'urgence, et les traitements sont essentiellement symptomatiques.

**Partie 2 – Travail de recherche – étude des dossiers patients du laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie de 2018 à 2020 :** cette étude sépare les patients observés en trois groupes ( $\leq 18$  ans, 18 – 50 ans,  $> 50$  ans). L'analyse du sang et des urines de ces patients est faite par GC/MS puis par LC/MS-MS (méthode plus sensible et plus spécifique). Les antécédents et les facteurs de risque cardiovasculaires sont pris en compte dans l'analyse. Le nombre de patients admis pour un examen toxicologique a augmenté : 557 en 2018, 862 en 2019, et 1126 en 2020. Le sex-ratio ( $\approx 65\%$  d'hommes et  $35\%$  de femmes) ainsi que la moyenne d'âge ( $\approx 38$  ans) restent similaires pour les trois années. Le nombre de patients dépistés positif a doublé entre 2018 et 2020 (266 en 2018, 433 en 2019, 540 en 2020). En majorité, ces patients ont moins de 50 ans. Le cannabis est la drogue la plus fréquemment retrouvée, c'est aussi la plus impliquée dans les cas de poly-intoxication. On observe une augmentation des dépistages chez les plus de 50 ans pour le cannabis, chez les 18 – 50 ans pour la cocaïne, tous âges confondus pour les amphétamines. Les dépistages d'opiacés restent stables. Le mélange de plusieurs drogues est en hausse entre 2018 et 2020. Pour chaque année étudiée, environ 70% des patients ayant présenté une complication cardiovasculaire ont moins de 50 ans. Par fréquence d'apparition, les complications rencontrées sont les AVCI, les AVCH, les atteintes cardiaques les troubles du rythme, les douleurs/oppressions thoraciques, les troubles de la circulation sanguine, les troubles de la tension artérielle, et les saignements. En 2019, parmi les trois patients décédés, deux avaient moins de 50 ans, et en 2020 trois patients décédés avaient moins de 50 ans.

**Conclusion :** cette étude reflète la dangerosité de la consommation de drogues, qui engendre des séquelles à court et long terme sur la santé des expérimentateurs. L'apparition de complications cardiovasculaires est multifactorielle, cependant la consommation de stupéfiants y tient un rôle majeur. Il est important de sensibiliser cette population jeune aux risques qu'elle encourt. Le pharmacien peut être un véritable pilier dans cette démarche, et à travers sa coopération avec les professionnels de l'addictologie, de la psychiatrie et de la cardiologie.

---

**Mots clés :**

Drogue - Stupéfiants - Complications cardiovasculaires - Jeune adulte - Cannabis - Cocaïne - Amphétamines - Opiacés

---

**Jury** Président : Professeur Caroline SOLAS-CHESNEAU  
Membres : Directeur – Docteur Nicolas FABRESSE  
Docteur Marjorie THOMAS

---

**Date de soutenance :** Vendredi 3 mars 2023

---