

La toxicomanie, du grec : *toxikon*, « poison » et *mania*, « folie » est une dépendance psychologique voire physique d'une ou de plusieurs substances chimiques (psychotropes, drogues synthétiques, plantes, solvants) sans nécessité thérapeutique.

Selon l'OMS, la toxicomanie se traduit par une envie irrésistible de consommer un produit (addiction), une tendance à augmenter les doses (tolérance) avec le temps, une dépendance psychologique et parfois physique, et des conséquences néfastes sur la vie quotidienne (émotives, sociales, économiques).

Les substances toxicomanogènes peuvent être d'origine naturelle ou synthétique, elles sont classées en quatre catégories :

- Les perturbateurs
- Les stimulants
- Les Entactogènes
- Les Dépresseurs

Les perturbateurs sont un groupe de substances qui ont un double effet à la fois stimulant et dépresseur. Cette classe regroupe :

- Le cannabis.
- Les hallucinogènes vrais : psychédéliques (LSD, mescaline, psilocybine, dérivés amphétaminiques à propriétés hallucinogènes)
- Les producteurs d'ivresse (éthanol, solvants volatils)
- Les dérivés anticholinergiques : alcaloïdes de la belladone.

Sommaire

- [1 Le Cannabis](#)
- [2 LSD](#)
- [3 Phencyclidine : PCP](#)
- [4 Les champignons hallucinogènes](#)
- [5 Les psychostimulants](#)
 - [5.1 Cocaïne](#)
 - [5.2 Les Amphétamines](#)

- [6 13.3.3. La cathinone et les produits dérivés](#)
- [7 Entactogènes](#)
 - [7.1 L'Ecstasy : méthylène dioxy-méthamphétamine \(MDMA\)](#)
- [8 Dépresseurs](#)
 - [8.1 Opiacés](#)
 - [8.1.1 Mécanisme d'action des opiacés](#)

Le Cannabis

La plante s'appelle Chanvre indien ou Cannabis *sativa* originaire d'Asie centrale et occidentale. La Feuille du cannabis est appelée marijuana, elle contient 4 à 10 % du $\Delta 9$ Tétrahydrocannabinol ($\Delta 9$ THC). La résine (haschich, shit, kif) contient 10 à 40 % de $\Delta 9$ THC, tandis que l'huile du cannabis en contient 40-80%.

Le cannabis contient Plus de 60 cannabinoïdes, dont principalement le $\Delta 9$ -THC qui est le principal produit psychoactif chez l'homme. Le $\Delta 8$ - THC est moins psychoactif que le précédent. On y trouve aussi le cannabidiol et le cannabinol qui ne sont pas psychoactifs, mais possèdent cependant, une activité anti-inflammatoire.

Le cannabis peut être inhalé ou digéré, il passe par le cycle entérohépatique, et à travers la barrière placentaire.

Métabolisme

Le THC est oxydé par le CYP450 2C9 en 11-OH $\Delta 9$ -THC qui sera ensuite oxydé une deuxième fois en THC-COOH inactif, pour subir une glucuronoconjugaison. La première étape oxydative donne aussi le 8,11-dihydroxy, $\Delta 9$ -THC et le 8 α -hydroxy, $\Delta 9$ -THC qui sont inactifs.

Élimination

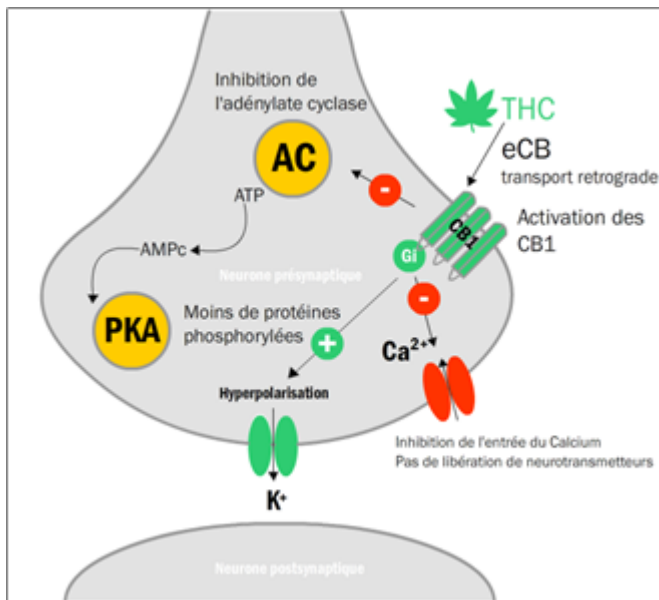
A côté de l'élimination urinaire sous forme inchangée, le cannabis est fortement éliminé dans la bile, mais aussi dans la sueur et le lait maternel.

Mécanisme d'action du $\Delta 9$ -THC

En absence du THC, les récepteurs cannabinoïdes couplés à la protéine G inhibitrice CB₁ et

CB₂ fixent l'Anandamide. Cette fixation entraîne l'activation de l'adénylate cyclase et la synthèse de l'AMPc qui active une protéine kinase responsable du maintien de la fermeture des canaux de potassium.

En présence de THC, la protéine G inhibitrice est « larguée », elle se fixe sur l'adénylate cyclase inhibant ainsi la synthèse de l'AMPc, et active par conséquent de la PK (protéine kinase), le canal K étant ainsi ouvert, ceci entraîne une fuite du K⁺ vers l'extérieur du neurone, ce phénomène est responsable de dysfonctionnements neuronaux et de l'inhibition du relargage de certains neurotransmetteurs comme le glutamate, en diminuant les capacités d'exocytose.



Mécanisme d'action du Δ^9 -THC

Toxicité du cannabis

Intoxication aiguë : l'ivresse cannabique est caractérisée par une phase d'excitation au cours de laquelle le consommateur éprouve une sensation de bien-être physique et morale. Au cours de la phase d'exaltation sensorielle, une modification de la notion de temps et d'espace se produit. Les deux phases qui suivent sont la phase d'extase ou repos, puis la phase de dépression.

L'usage fréquent et prolongé du cannabis influence le comportement (effets réversibles), Il cause un affaiblissement des facultés mentales, des troubles de mémoire et d'attention, une humeur changeante, une perturbation de la perception temporelle et visuelle, et une dépression respiratoire.

Au niveau du système endocrinien, chez l'homme il y a une baisse de la testostérone, chez la femme, il y a des perturbations du cycle menstruel.

L'usage prolongé de Cannabis engendre des phénomènes de tolérance et de dépendance.

Certaines substances du Cannabis ont des utilisations thérapeutiques telles que le dronabinol, qui est utilisé comme anti-nauséeux, analgésique, myorelaxant, et anticonvulsivant.

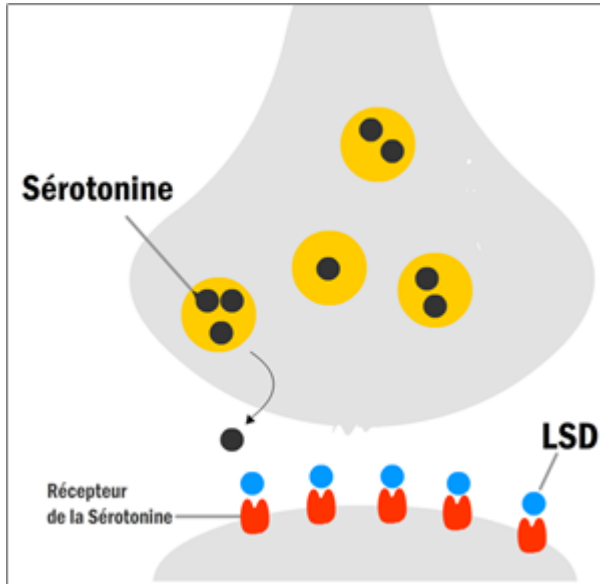
LSD

L'acide diéthylamide lysergique ou lysergamide (dérivé indolique) est une drogue hémisynthétique obtenue à partir de l'ergot de seigle. On la retrouve sous forme de poudre cristalline ou de gouttes. Elle est consommée par voie orale, par inhalation ou par voie intraveineuse, la dose active est de 40 à 500 microgrammes.

Le métabolisme du LSD est essentiellement hépatique, l'élimination est urinaire dont 1% sous forme inchangée et 1% sous forme de métabolite déméthylé et de dérivés glucuroconjugés du 13 et 14-OH-LSD.

Mécanisme d'action du LSD et des autres hallucinogènes à structure indolique

Le LSD bloque les R-5HT postsynaptiques et crée un état dépressif des neurones postsynaptiques en diminuant les taux de sérotonine dans le système nerveux central, cela est responsable du fonctionnement anarchique des récepteurs postsynaptiques.



Mécanisme d'action du LSD

Le LSD agit aussi sur les récepteurs dopaminergiques D1 par agonisme.

Effets pharmacologiques

L'isomère dextrogyre du LSD est de loin le plus puissant hallucinogène dans le monde. Il agit par action sympathomimétique provoquant une mydriase, une tachycardie, des sueurs, et une hyperthermie à partir de la 2^e heure. Dès la 5^e heure et jusqu'à la 8^e heure, le consommateur expérience une période de voyage ou « trip » caractérisée par des troubles psychiques (euphorie, extase, anxiété, troubles visuels, troubles de la perception, et une reviviscence d'anciens souvenirs). Après la 8^e heure et jusqu'à la 12^e heure, le retour et atténuation des symptômes précédents.

Toxicité

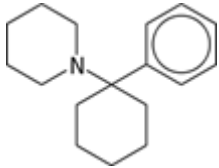
En cas de prise de doses massives, le consommateur expérience un Bad Trip caractérisé par des crises de panique, des troubles de comportements, et une altération temporo-spatiale pouvant aller jusqu'au suicide suite à une récurrence des troubles psychiques appelés Flash-back. Un effet tératogène est aussi souvent évoqué.

Traitement

Accompagnements psychoaffectifs des patients par des spécialistes. Les benzodiazépines et les neuroleptiques sont rarement administrés.

L'usage prolongé du cannabis engendre des phénomènes de tolérance et de dépendance psychique.

Phencyclidine : PCP



Structure
chimique de
la
Phencyclidine
PCP

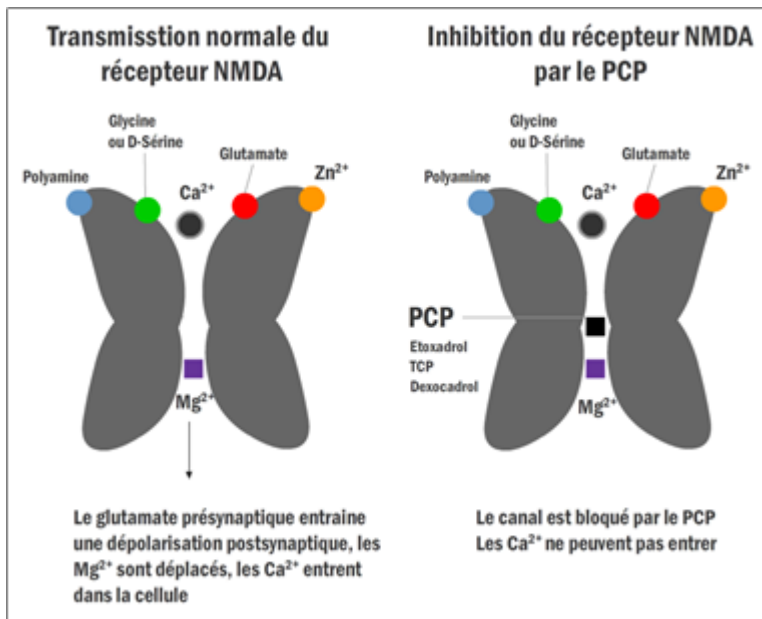
La Phencyclidine est consommée par inhalation, mais aussi par voie orale et intraveineuse sous forme de poudre ou fumée avec le tabac ou le cannabis. Une dose de 1 à 5 mg est suffisante pour rendre euphorique.

La Phencyclidine est stockée au niveau des graisses, elle est métabolisée au niveau du foie par oxydation puis sulfo et glucuronoconjugaison.

L'élimination est rénale (95%), elle est très lente (10 à 15 jours) elle est aussi faite par voie fécale (5%).

Mécanisme d'action

La PCP est un antagoniste non compétitif des récepteurs du glutamate de type N-méthyl-D-Aspartate (NMDA). Elle agit en se fixant sur un site situé à l'intérieur du canal qui n'est accessible que quand le canal est ouvert, entraînant une modulation présynaptique du relargage des catécholamines par fixation sur les récepteurs morphiniques sigma, conséquence : effets psychomimétiques.



Mécanisme d'action du PCP

Intoxication

L'intoxication à la PCP entraîne des troubles psychiques allant d'une simple sensation d'euphorie à une dépersonnalisation, impression d'irréalité, hallucination et parfois : agitation, agressivité, délire, avec un syndrome dépressif, une schizophrénie, jusqu'aux troubles neurologiques : ataxie, convulsion, coma.

Les signes cliniques généraux évocateurs d'une intoxication à la PCP sont : hyperthermie, hypertension artérielle, et rhabdomyolyse.

La PCP provoque une tolérance et une dépendance.

Les champignons hallucinogènes

Amanite tue mouche ou Amanita muscaria. Les principaux principes actifs de ce champignon sont la muscarine et la muscimol. Ils ont des effets analogues de la choline en agissant par action parasymphomimétique provoquant ainsi une agitation, et par action agoniste du GABA.

Psilocybe ou Stropharia cubensis : le principe actif est la psilocybine. Elle possède un pouvoir hallucinogène identique mais 100 fois moins intense que celui du LSD.

La psilocybine est métabolisée en psylocine par déphosphorylation, cette réaction est catalysée par la phosphatase alcaline (PAL).

La psylocibine entraîne une dépendance psychique, mais pas de dépendance physique. Les plantes hallucinogènes

Peganum harmala : c'est une plante d'Afrique du Nord et de Russie. Les principes actifs font partie de la famille des β -carbolines : diméthyltryptamine, harmine, tétrahydroharmine, et harmaline.

Les effets hallucinogènes sont comparables à ceux provoqués par le LSD, de plus, ces alcaloïdes sont responsables de l'inhibition des monoamines oxydases (MAO) et la tryptophane-hydroxylase, enzyme de dégradation de la diméthyltryptamine. Ceux sont aussi des inhibiteurs GABAergique.

Peyote et mescaline : Le peyotl, également appelé peyote (*Lophophora williamsii*) est une espèce de petits cactus sans épines de la famille des Cactaceae, originaire du sud de l'Amérique du Nord, appelée aussi big chief, elle est fumée ou consommée en infusion. Le principe actif principal est la mescaline (triméthoxyphényléthylamine).

Les effets hallucinogènes sont comparables à ceux du LSD, mais d'une intensité 400 fois moindre. La mescaline n'entraîne pas une pharmacodépendance, mais une faible tolérance et une dépendance psychique réelle.

Les solanacées : Belladone, Jusquiame, datura. Les principaux principes actifs rencontrés sont : l'atropine, l'hyoscyamine et la scopolamine.

Les psychostimulants

Cocaïne

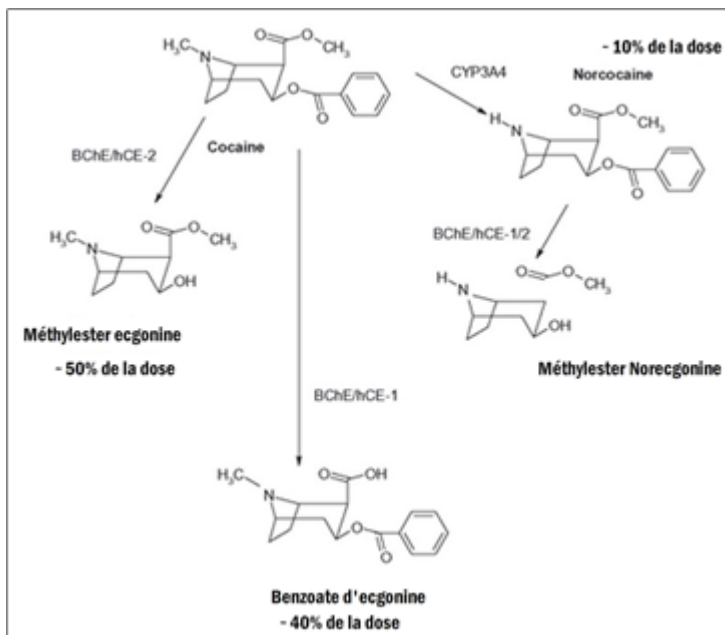
La coca est une plante d'Amérique du Sud de la famille des Érythroxyllacées. La cocaïne est un « Ester méthylique de la benzoylecgonine » : principal alcaloïde de la feuille de coca. Le terme 'cocaïne' désigne plusieurs formes de drogues dérivées telles que la coca (feuilles séchées et mastiquées), La Pasta (la pâte de coca, sulfate de cocaïne), le chlorhydrate de cocaïne (cocaïne base, cocaïne cristalline), Crack (cocaïne base (free-basing) consommée dans des pipes à eau ou fumée dans des cigarettes).

L'absorption est variable selon les sujets et la voie d'administration. La cocaïne ne traverse

pas la barrière intestinale, mais traverse la barrière placentaire elle se diffuse dans tous les tissus de l'organisme puis s'accumule dans le système nerveux central et dans le tissu adipeux grâce à sa liposolubilité. Le volume de distribution est de 1 à 3 l/kg.

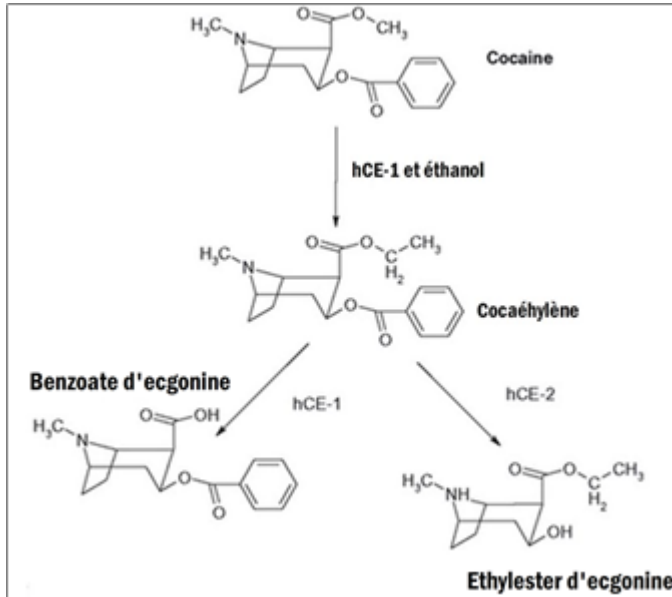
Métabolisme : La cocaïne est métabolisée dans le foie et le plasma.

En absence d'alcool :



Métabolisme de la cocaïne en absence d'alcool

En présence d'alcool la cocaïne forme avec l'éthanol la cocaéthylène (plus toxique).



Métabolisme de la cocaïne en présence d'alcool

Élimination

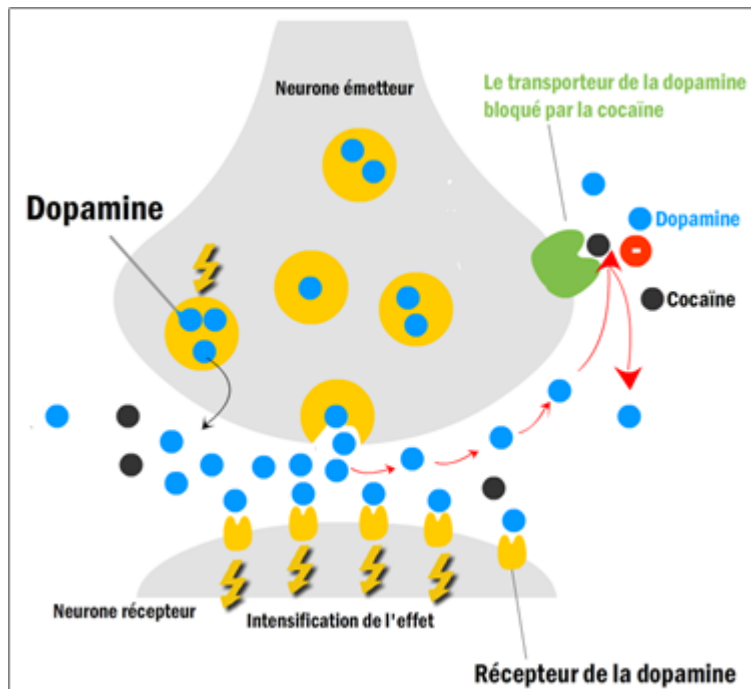
La cocaïne est éliminée essentiellement par voie urinaire, mais aussi dans les selles et la salive à raison de 20% sous forme inchangée, 40 % sous forme de Benzoate d'ecgonine et 40% sous forme de Méthylester ecgonine.

Le $T_{1/2}$ d'élimination peut aller de 30 à 90 minutes.

Mode d'action

La cocaïne agit par stimulation de la libération et blocage de la recapture des neurotransmetteurs Dopamine (DA), Noradrénaline (NA), et la sérotonine (ST) dans la fente synaptique, ce qui est responsable d'une hyperactivation du système de récompense ou du phénomène de flash.

La perturbation du rétrocontrôle (feed-back) conduit à un épuisement de la dopamine, c'est le crash (descente).



Mécanisme d'action de la cocaïne

La succession flash-clash encourage l'usage de la cocaïne, c'est la dépendance.

La cocaïne possède des effets sympathomimétiques par libération de la noradrénaline et blocage de sa recapture, mais aussi un effet stabilisant de membrane par blocage des canaux sodiques (effet inotrope (-)).

Toxicités de la cocaïne

La cocaïne provoque une tachycardie puis une bradycardie avec une hypertension artérielle accompagnée d'une vasoconstriction responsable de thromboses cérébrales (AVC) ou coronariennes, en plus, des sueurs et mydriase et des troubles de comportement allant d'une agitation à des convulsions à dose élevée.

La cocaïne provoque aussi une dépression respiratoire et une acidose respiratoire et métabolique par hyperglycémie.

Dépendance : pas de dépendance physique, mais une forte dépendance psychique. La cocaïne produit une sensation d'euphorie et une amélioration de la performance, elle stimule aussi l'éveil, la vivacité, la sensation de confiance et de bien-être, procure des poussées d'énergie et d'exaltation, cette phase représente « la rush » (la course). Ensuite, il y a passage à une période d'anxiété avec un grand malaise accompagné de crises de

panique, cette phase dépressive est « le crash » (la chute ou la descente).

Traitement

Le traitement est symptomatique par correction de l'agitation par administration d'une Benzodiazépine. La restauration de l'hémodynamie se fait par administration de bêtabloquants tels que le propranolol pour traiter la tachycardie, ou l'adrénaline en cas de bradycardie, des stabilisateurs de membrane peuvent aussi être indiqués.

Chez les passeurs clandestins, on administre des laxatifs doux tels que l'huile de paraffine pour accélérer l'évacuation du toxique.

Les Amphétamines

L'amphétamine est une substance sympathicomimétique possédant des effets anorexigènes et psychoanaleptiques. Dans la plupart des pays du monde, l'amphétamine est classée comme un stupéfiant. Cette famille comprend : l'amphétamine, dextroamphétamine, métamphétamine, MDMA (ecstasy), MDA (méthylène dioxyamphétamine), MDEA, MBDB, cathinone, metcathinone, éphédrine, pseudoéphédrine.

Amphétamine

Les effets de l'amphétamine apparaissent 30-60 min après ingestion et durent 4 à 6 heures.

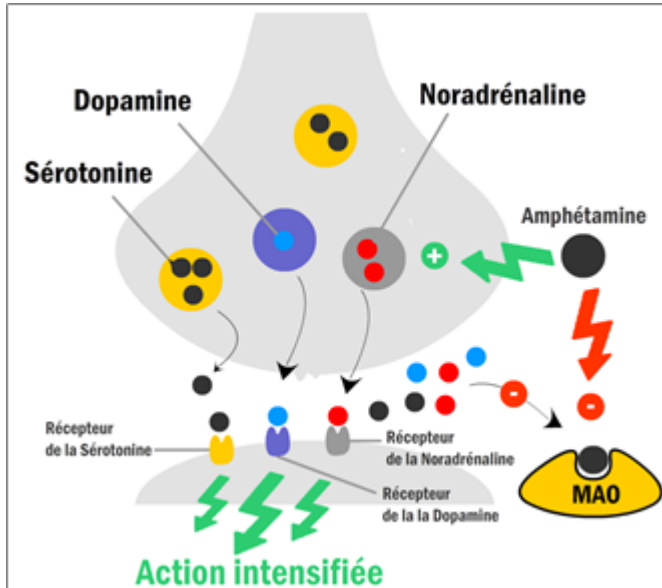
Le métabolisme est principalement hépatique par transformation en acide hippurique et des métabolites glucurono et sulfo conjugués.

L'élimination urinaire est pH-dépendante : 30% sous forme inchangée, 30% sous forme d'acide hippurique, le reste sous forme de glucuronide, noréphédrine, p-hydroxynoréphédrine, p-hydroxyamphétamine. Elle se fait aussi dans le lait maternel.

Mode d'action

Les amphétamines agissent par analogie structurale avec la dopamine, noradrénaline, la sérotonine ; ceux sont des sympathomimétiques indirects par inhibition de la recapture des neurotransmetteurs sympathomimétiques et inhibition de la monoamine oxydase (MAO), ce phénomène est responsable de l'activation psychomotrice et de la sensation d'euphorie.

Les amphétamines créent une dépendance psychique sévère responsable d'asthénie, trouble du sommeil, et de dépression.



Mécanisme d'action des amphétamines

Le démarche thérapeutique est identique à celle de la cocaïne.

13.3.3. La cathinone et les produits dérivés

Le khat est un composé de la tige et des feuilles fraîches d'un arbuste appelé « *Catha edulis* ». Principe actif est benzykétamphétamine ou cathinone. Cette plante est consommée fraîche ou préparée sous forme d'une décoction. Séché, le khat perd ses propriétés, car la cathinone est dégradée en cathine (norpseudoéphédrine), substance peu active.

Les effets psychoactifs de la cathinone : état d'euphorie, anxiété, insomnie, hyperactivité, les complications adrénergiques relatives aux amphétamines sont rarement observées.

La méthyl-cathinone ou methcathinone appelée également éphédronne est un produit synthétique dont le profil d'activité est semblable à celui de la méthamphétamine.

Les alcaloïdes mineurs : caféine, nicotine, théine, cathine ont pour effets : excitation, stimulation. Cependant, les signes distinctifs de ces substances sont : tremblements, nervosité, accélération du rythme cardiaque. À fortes doses, la caféine perturbe le sommeil.

Entactogènes

Les termes Entactogène et empathogène sont utilisés pour décrire une classe de médicaments psychoactifs qui produisent des effets émotionnels et sociaux distinctifs similaires à ceux de la MDMA. Le terme « empathogène » a été inventé en 1983 par Ralph Metzner pour désigner des agents chimiques induisant des sentiments d'empathie. Le terme " entactogène " a été inventé par David E. Nichols comme une alternative à "empathogène", afin d'éviter la possibilité d'une mauvaise association de ce dernier avec des connotations négatives liées à la racine grecque « pathos » (la souffrance).

Les entactogènes sont des dérivés de l'amphétamine, 'en' signifie : dedans, 'tact' : contact ; 'gen' : engendrer, cela veut dire, des substances qui induisent un puissant contact avec son propre intérieur.

L'Ecstasy : méthylène dioxy-méthamphétamine (MDMA)

La MDMA (pour 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine) est une amine sympathicomimétique, un psychostimulant de la classe des amphétamines.

La MDMA est métabolisée dans le foie par le CYP2D6 en 8 métabolites dont les plus importants sont : [3,4-Dihydroxymethamphetamine](#), (HHMA) et HHMA conjugué (4-hydroxy, 3-méthoxyamphétamine), et la MDA.

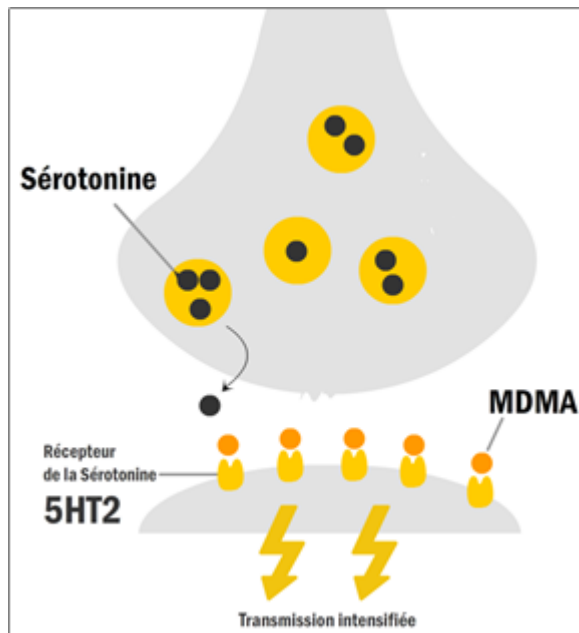
Mécanisme d'action

La MDMA a une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT₂, elle augmente le relargage et inhibe la recapture de ces neurotransmetteurs. Deux phases sont décrites :

1^{ère} phase : augmentation de la transmission sérotoninergique.

2^e phase (qui dure 3 à 6 heures max) : diminution de la synthèse de la sérotonine par inhibition de la tryptophane-hydroxylase, puis retour à la normale en 24 heures.

La MDMA possède aussi une affinité pour les récepteurs adrénérgiques responsable des effets cardiovasculaires, mais aussi pour les récepteurs histaminiques H₁, et muscariniques M₁.



Mécanisme d'action de la MDMA

Les effets engendrés par les amphétamines sont divers, parmi eux, la facilité de contact, élévation de l'humeur, hypertonie musculaire, hypersudation, et tachycardie.

Toxicité

Hyperthermie, convulsion, tachycardie, troubles neuropsychiatriques, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, et œdème aigu pulmonaire (OAP).

Dépresseurs

Opiacés

Les opiacés regroupent les substances qui dérivent de l'Opium, suc épais obtenu par incision avant maturité du fruit, des capsules du pavot à opium (*Papaver somniferum*).

Les dérivés de la morphine sont la codéine, la pholcodine, et l'héroïne.

Les dérivés de la mépéridine sont le fantanyl, le lopéramide, et la péthidine.

Les dérivés de la Méthadone sont le dextromoramide, le dextropropoxyphène.

Autres dérivés : la buprénorphine (tamgésic, subutex), la pentazocine (fortral).

L'Opium contient à peu près 30 alcaloïdes dérivés du phénanthrène (morphine, codéine) ou de l'isoquinoléine (papavérine, narcotine).

Mécanisme d'action des opiacés

Les morphiniques agissent sur les récepteurs membranaires morphiniques mu, kappa, sigma, et delta par une action agoniste ou antagoniste vis-à-vis des opiacés endogènes (enképhaline, endorphine).

L'effet euphorisant est médié par les récepteurs mu et delta, tandis que les troubles de l'humeur sont dus à l'activation des récepteurs kappa.

Toxicités des opiacés

Aiguë : Dépression respiratoire et cyanose, myosis punctiforme, trouble de conscience voire coma profond, œdème aigu pulmonaire (OAP).

Chronique : Le consommateur régulier est très maigre, son regard est fixe, il est las, il a des insomnies et son organisme, affaibli, peut développer de nombreuses maladies telles que l'endocardite, une infection de la membrane interne et des valves du cœur.

Les utilisateurs chroniques peuvent avoir des troubles pulmonaires en raison des effets secondaires des opiacés sur la respiration.

Traitement

Traitement symptomatique : on administre des anxiolytiques, antidépresseurs, régulateurs de l'humeur, neuroleptiques sédatifs, dans certains cas des antihistaminiques.

Traitement substitutif : La méthadone et la buprénorphine pour le cas de l'héroïne.

Morphine

C'est l'alcaloïde le plus abondant de l'opium (10 %), elle existe sous forme intraveineuse IV, intramusculaire IM, et sous-cutanée SC, rarement per os. Elle possède des propriétés analgésiques utilisées contre les douleurs post-traumatiques, et pour atténuer les douleurs des maladies cancéreuses.

Le volume de distribution est de 2-5 l/kg. La morphine traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Métabolisme

La morphine est métabolisée dans le foie, par oxydation en morphine-N-oxyde, Normorphine. Puis glucurono; sulfoconjugaison, et O-méthylation. Il se forme : la morphine-3- et 6-glucuronide, la morphine-3-sulfate et la codéine.

La morphine est faiblement éliminée par voie fécale.

Dose thérapeutique : 0,01- 0,1 µg/ml.

Dose toxique : 0,1 à 0,5 µg/ml.

Codéine

Appelée aussi méthylmorphine, c'est un antalgique narcotique et antitussif issu de l'opium, mais aussi produite par O-méthylation de la morphine.

Métabolisme

La codéine est métabolisée dans le foie, elle est transformée en morphine par O-déméthylation ayant un effet analgésique, en norcodéine par N-déméthylation, ces dérivés vont suivre ensuite une sulfo et glucuronogonjugaison.

Élimination : urinaire.

Héroïne

Appelée aussi diacétylmorphine ou diamorphine, l'héroïne possède un effet plus rapide et plus intense sur le système nerveux central (SNC) que la morphine. L'héroïne est fortement toxicomanogène. Le pic plasmatique est atteint dans les 3 minutes qui suivent l'ingestion.

Métabolisme

Le métabolisme de l'héroïne est 85% hépatique et 15% extrahépatique. L'héroïne est transformée en 6-monoacétylmorphine puis en morphine, dont 5% se transforment en codéine et en morphine 3-glucuronide inactif ou 6-glucuronide très actif.

Élimination : rénale, le $T_{1/2}$ est de 3 - 10 minutes.

GHB Gamma Hydroxy Butyrate

Appelé aussi Ecstasy liquide, dissout dans un verre de boisson alcoolisée, le GHB n'a ni odeur ni saveur (léger goût salé savonneux).

Mode d'action

Le GHB est un agoniste du GABA ayant des effets déprimeurs rapides (lipothymies, troubles visuels, coma, dépression respiratoire).

Le GHB est aussi un agoniste dopaminergique responsable d'agitation et des hallucinations. Il produit une ivresse semblable à celle produite suite à la consommation d'alcool. Les rapports humains paraissent aussi devenir plus faciles. Les effets durent de 10 à 20 minutes et disparaissent après 4 heures.

Les traces du GHB dans l'organisme disparaissent au bout de 12 à 48 heures.

Toxicité

La sensibilité est très variable : généralement de 4 à 8 g, parfois moins de 2g, elle se manifeste par une sédation profonde, dépression respiratoire, hypothermie modérée, myosis, bradycardie, hypotension, nausées et vomissements fréquents, convulsions ou secousses musculaires.

Alcool et le GHB causent une amnésie d'où le risque dans certains cas de soumission chimique à but criminel.