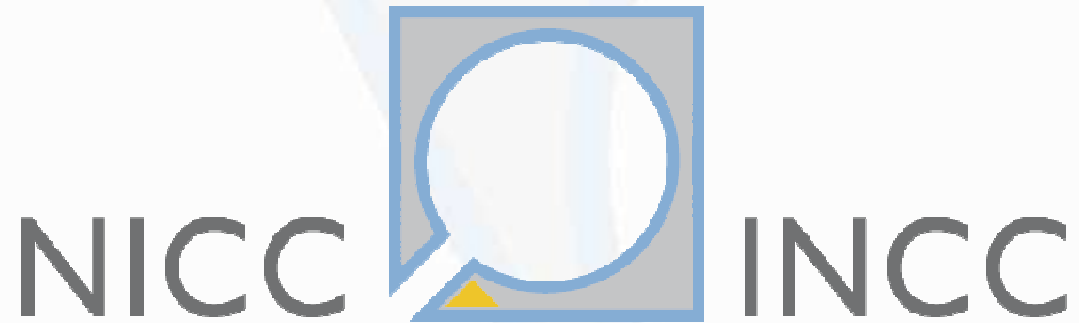


# LA TENTATION DE L'EUPHORIE



*Dr. Pharm. Nele Samyn*  
*Section Drogues & Toxicologie*

**21 septembre 2011**

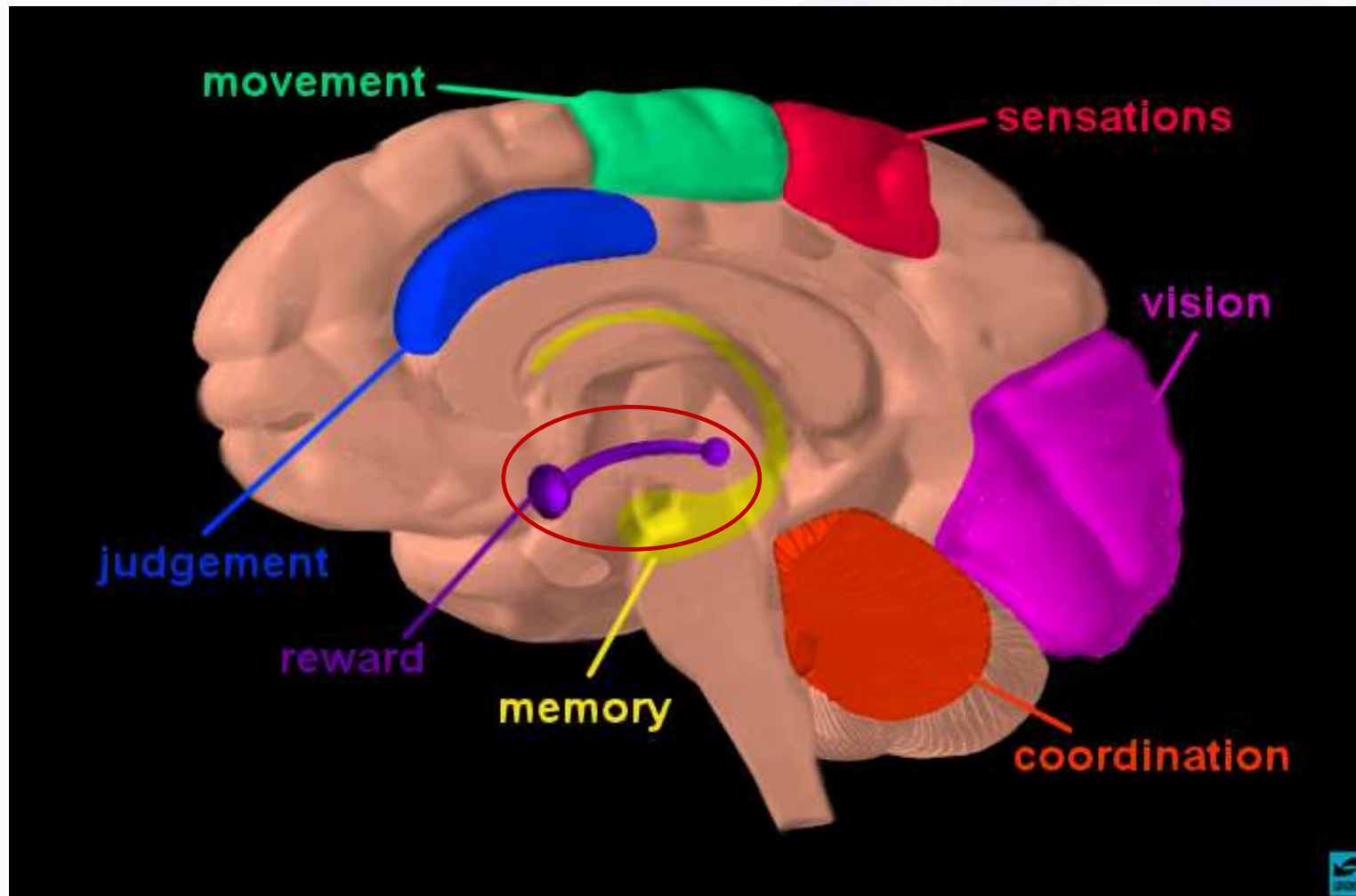
## Evaluation de l'utilisation des stupéfiants au cours de l'année dernière (millions)

	<b>EUROPE</b>	<b>MONDE</b>
Cannabis	23	129-190
Cocaïne	4	15-19
(Meth)amphetamines	2	14-53
MDMA (XTC)	2,5	10,5-26
Opiacés (heroïne)	1,2-1,5	13-22

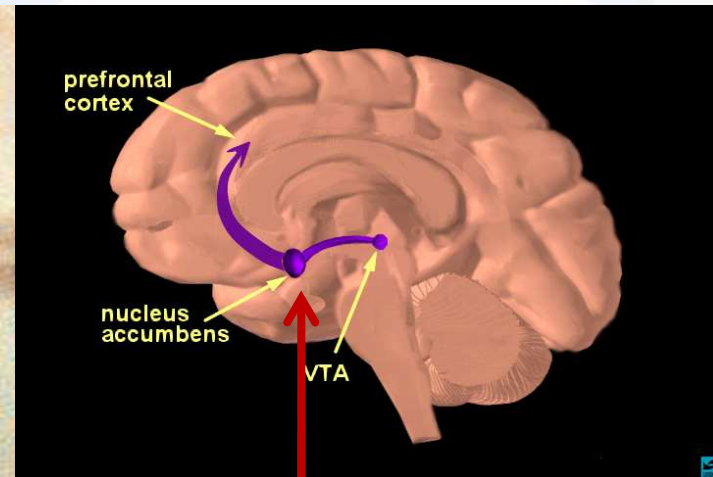
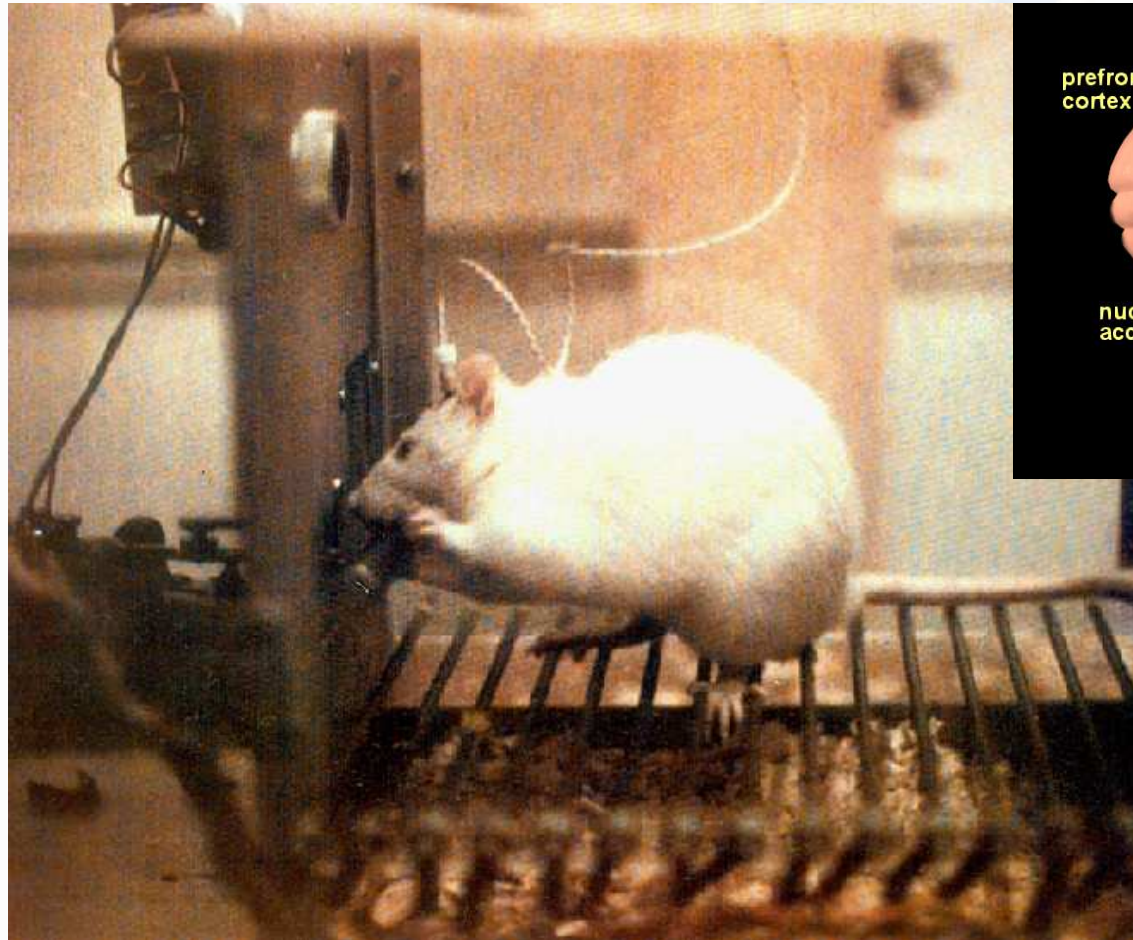
\* Sources : <http://www.emcdda.eu.int/> et 2010 World drug report



Différentes parties du cerveau ≈ fonctions spécifiques  
(motricité, jugement, mémoire, récompense )

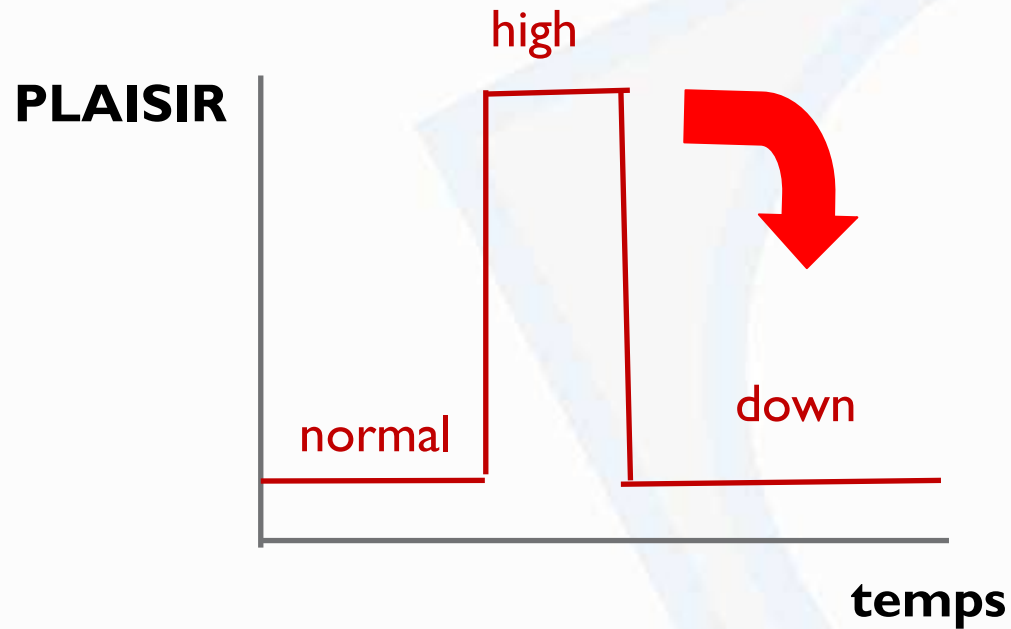


Stimulation électrique du 'nucleus accumbens' chez le rat  $\Rightarrow$  préférée à l'auto-stimulation par la nourriture ou la boisson  $\Rightarrow$  comportement répétitif (>4000 stimulations/heure)  $\approx$  récompense  $\Rightarrow$  dépendance



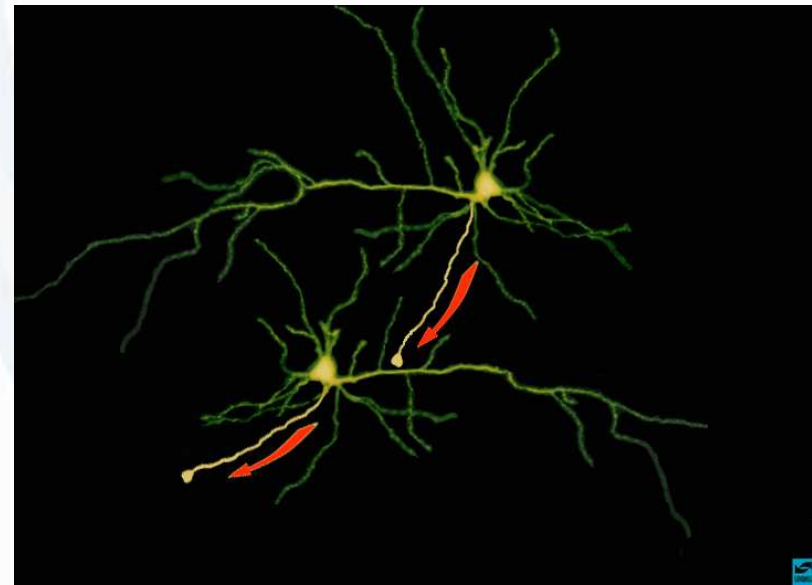
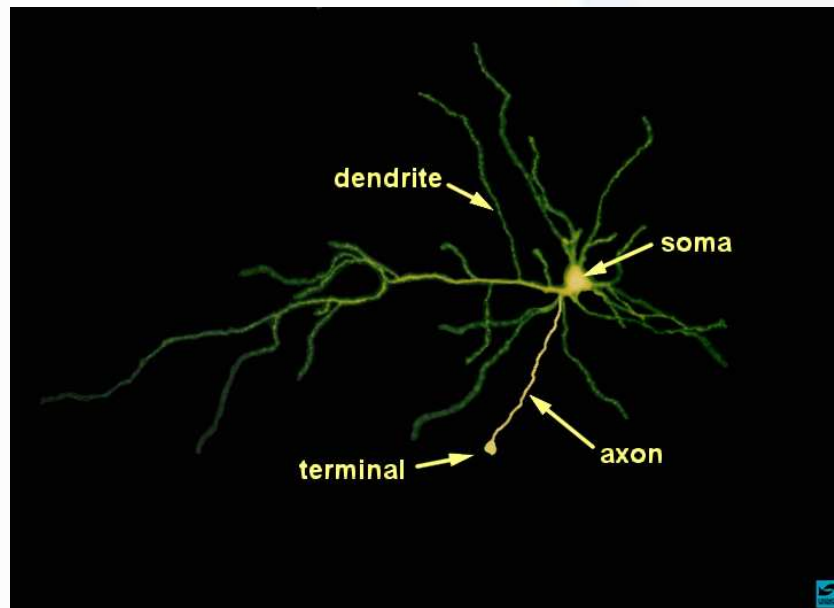
Centre de plaisir du cerveau

## stimulation électrique chez le rat



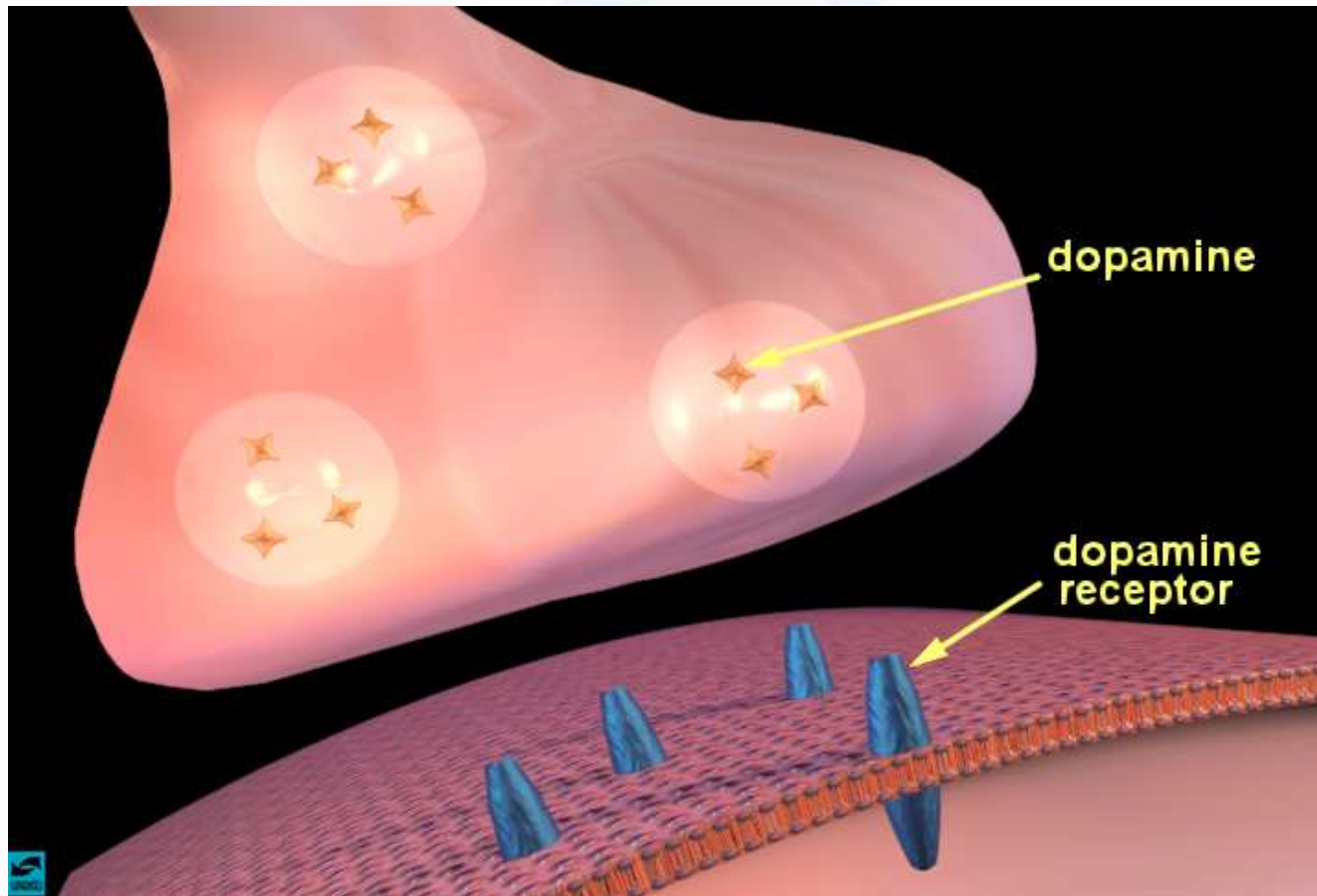
Transition high - down = douleur  
+ la transition high-down est grande, + le douleur est grande

Le cerveau est constitué d'un nombre incalculable de cellules nerveuses (neurones) qui **communiquent** entre elles **via, entre autres, des signaux chimiques**.

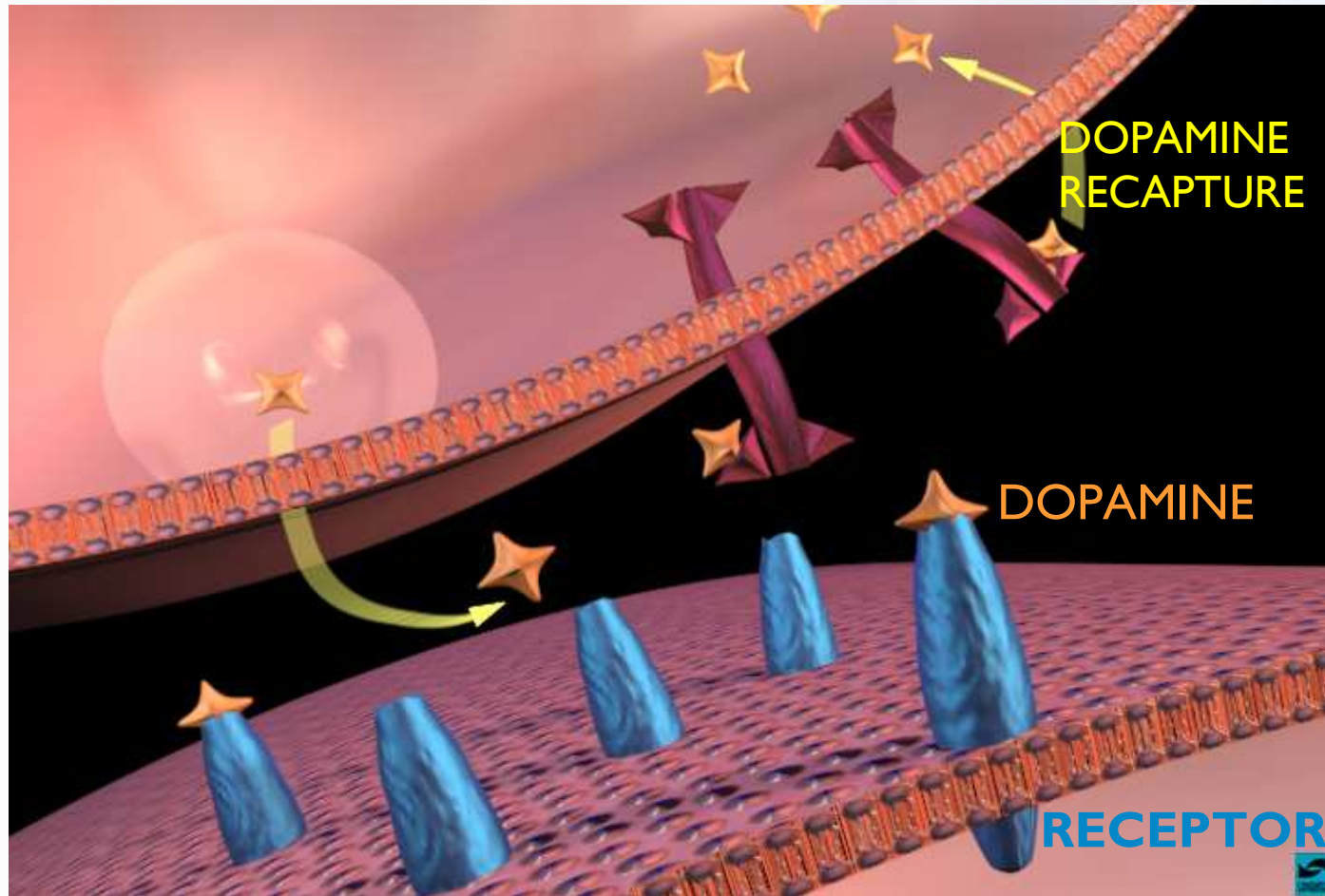


## SYNAPSE et neurotransmission synaptique:

- ▲ libération de neurotransmetteur p.ex. **DOPAMINE**
- ▲ déclenchement: stimuli qui donnent une sensation de bien-être (nourriture, boissons, sexe)



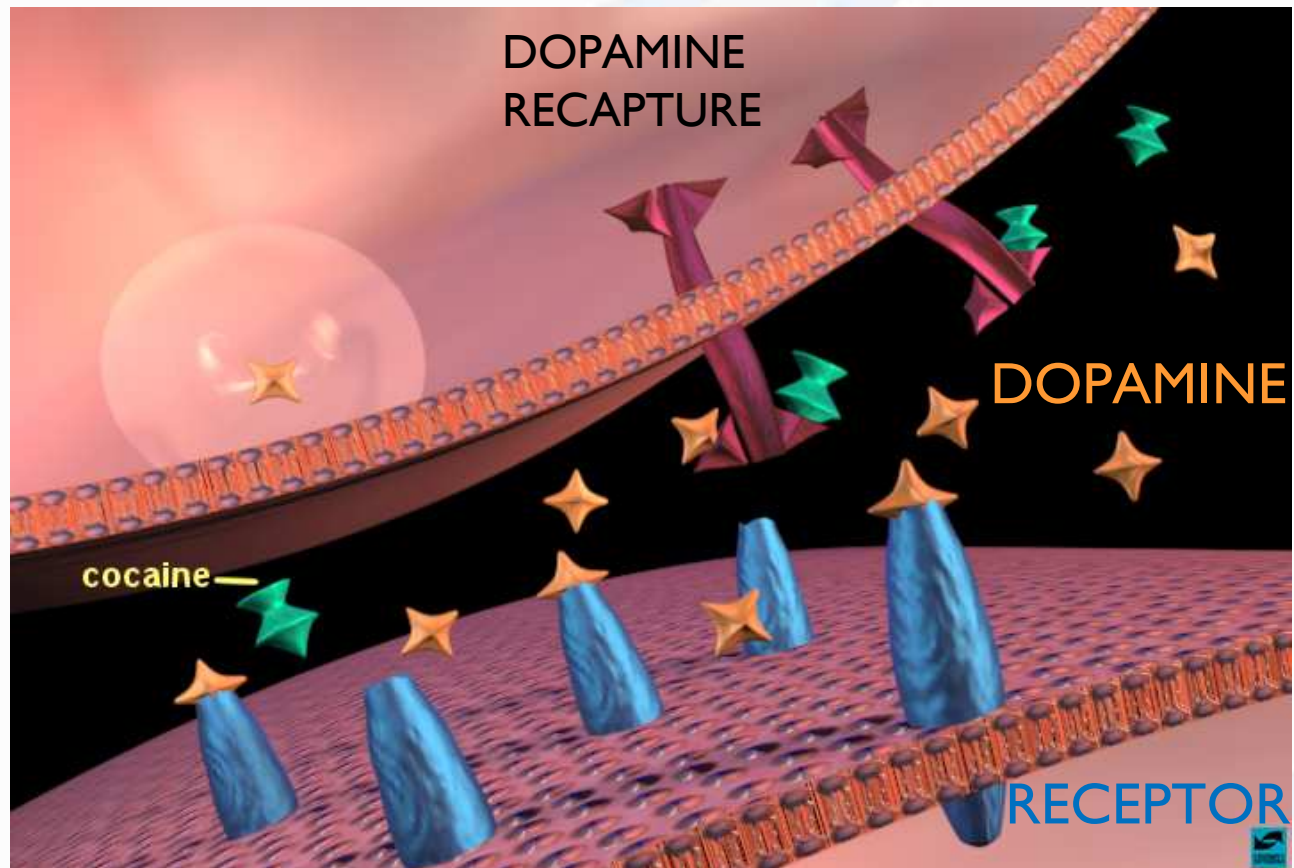
# SYNAPSE et neurotransmission synaptique





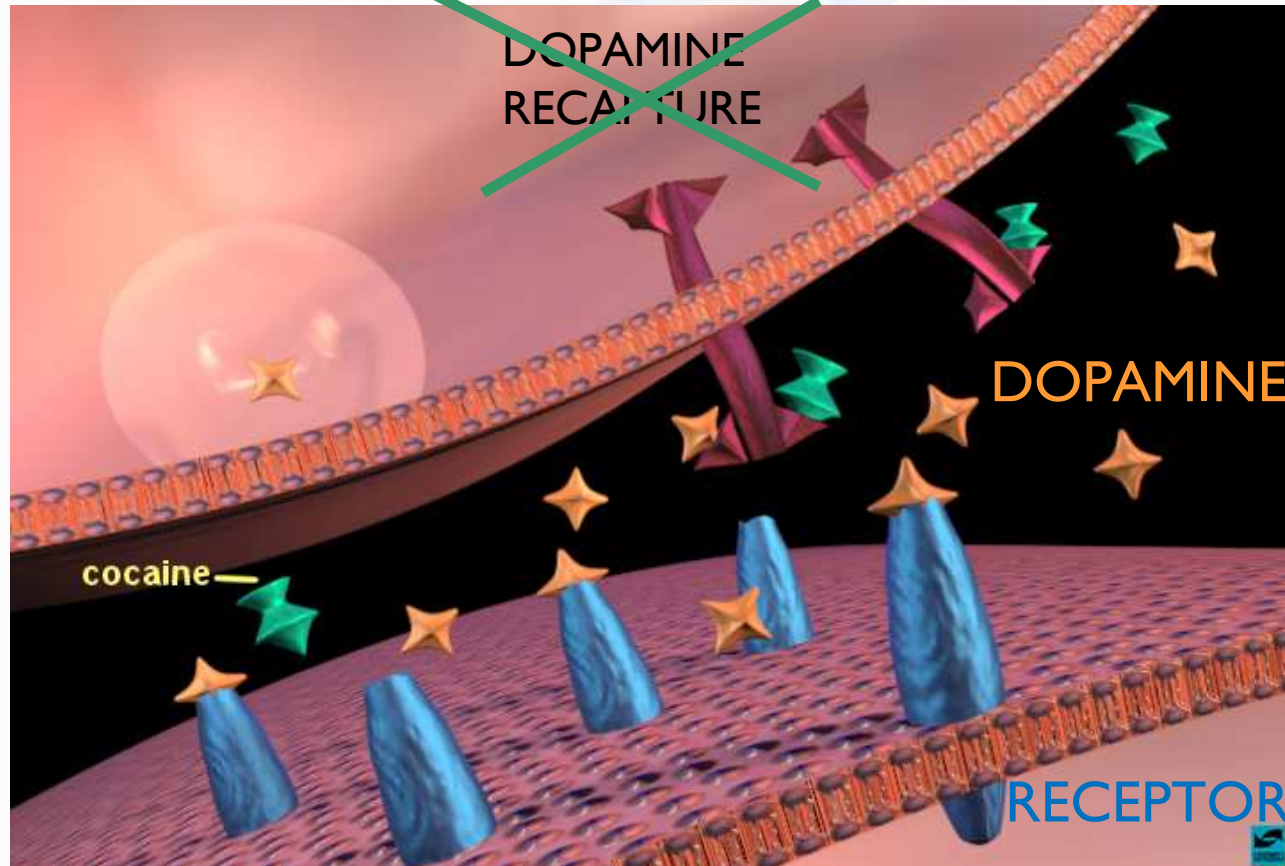
# Les effets de la COCAÏNE sur le CERVEAU

inhibe la recapture de la dopamine

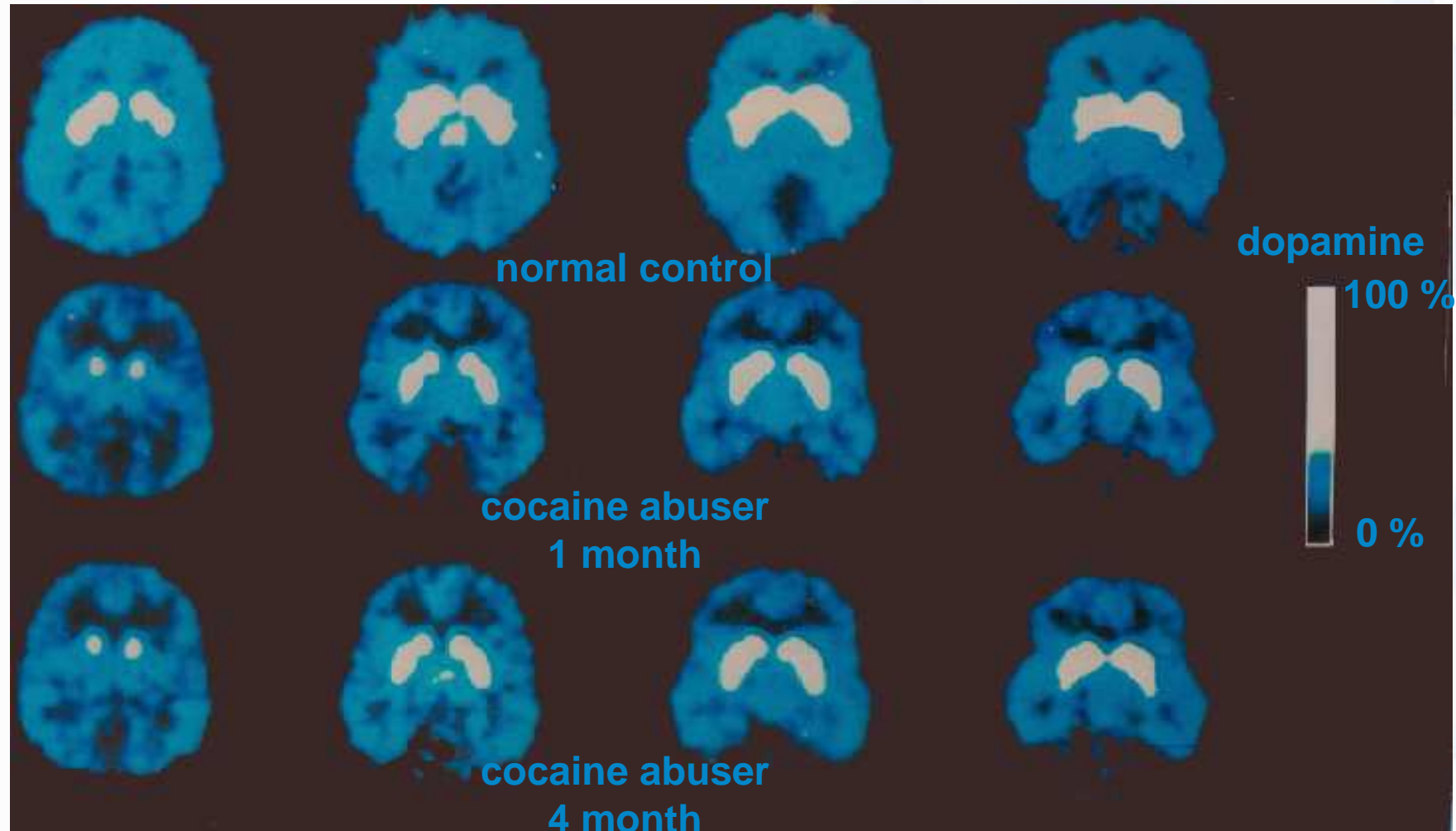


## Les effets de la COCAÏNE sur le CERVEAU

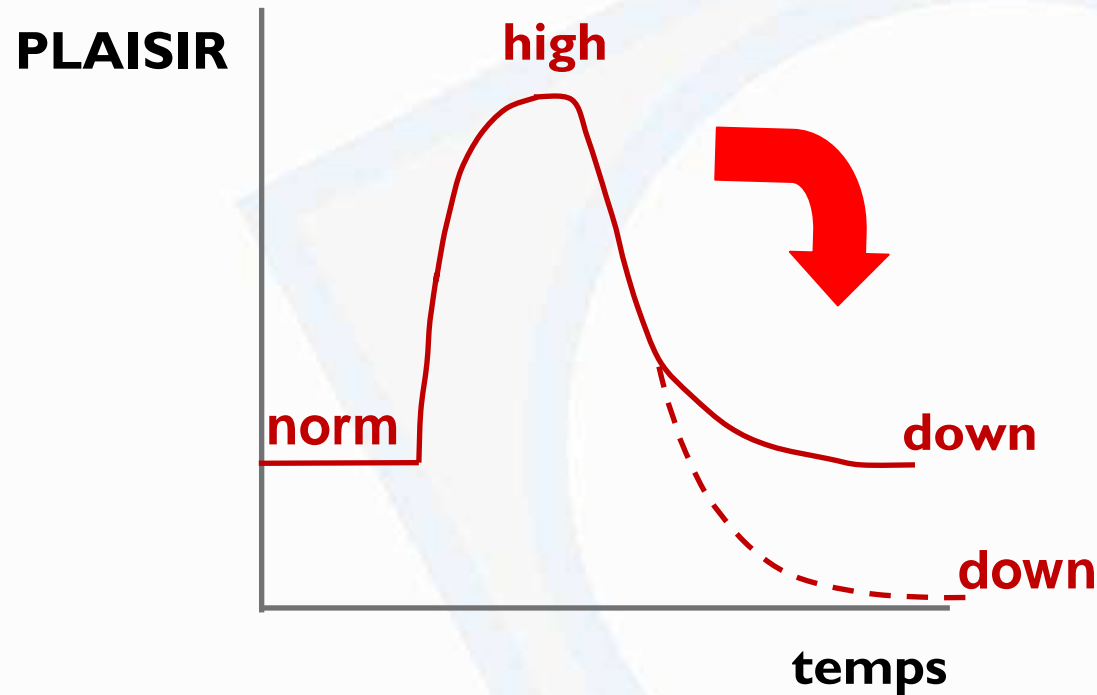
inhibe la recapture de la dopamine  $\Rightarrow$  concentrations de dopamine dans la synapse  $\uparrow$   $\Rightarrow$  activation des récepteurs de dopamine  $\uparrow$   $\Rightarrow$  'flash/récompense/bien-être'



# Les effets de la COCAÏNE sur le CERVEAU



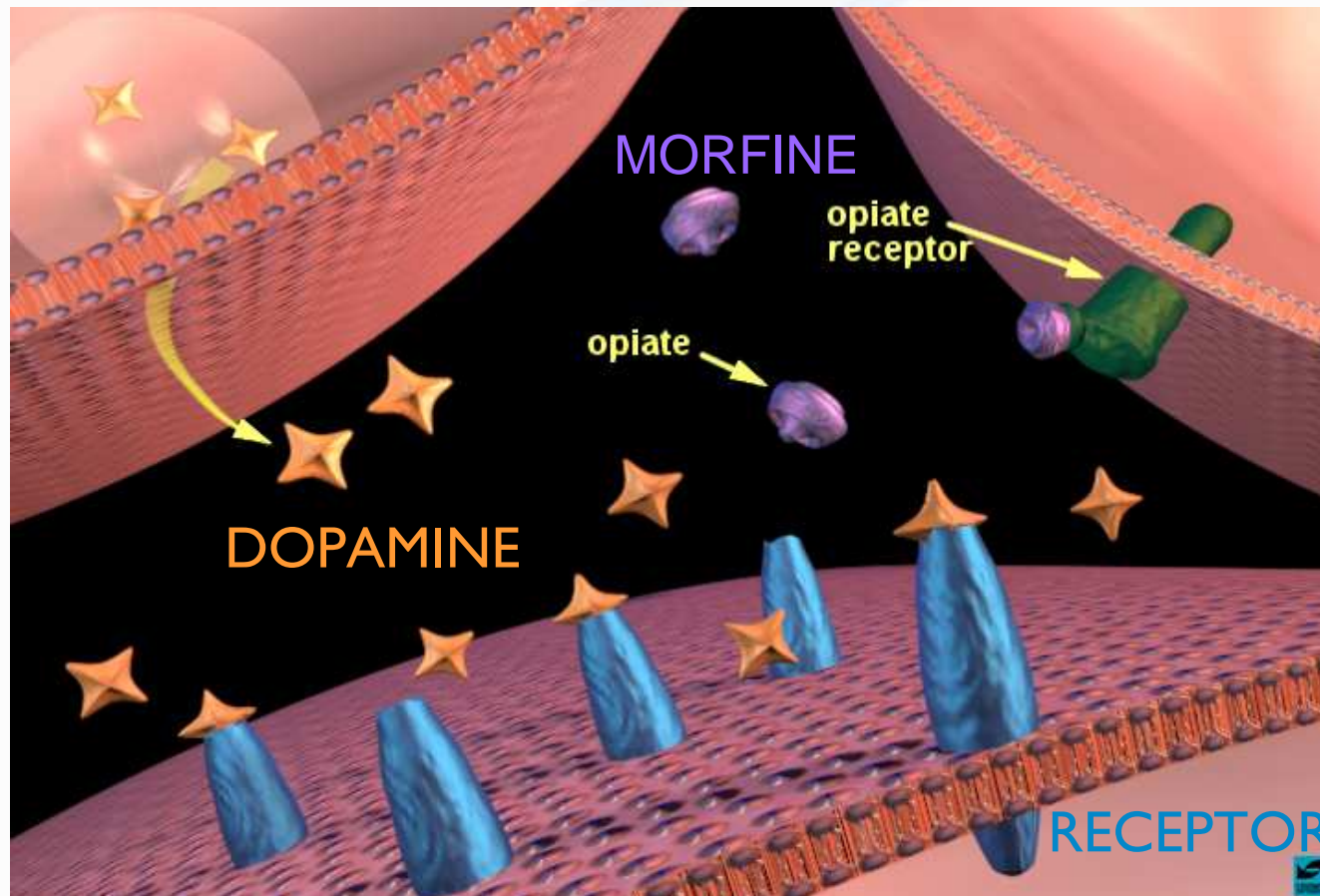
## stimulation chimique



- ▲ + la transition high-down est grande, + la douleur est grande
- ▲ penchant vers la répétition: 'effet-flash' ⇒ dépendance à la cocaïne: plus possible de se sentir bien via les autres stimuli (nourriture, eau, sexe)

## Les effets des OPIACES sur le CERVEAU

Les Opiacés se lient à des récepteurs spécifiques ('récepteurs endorphines')  
⇒ déclenchement de la libération de dopamine dans la synapse ⇒  
activation des récepteurs dopamine ↑ ⇒ récompense physiologique



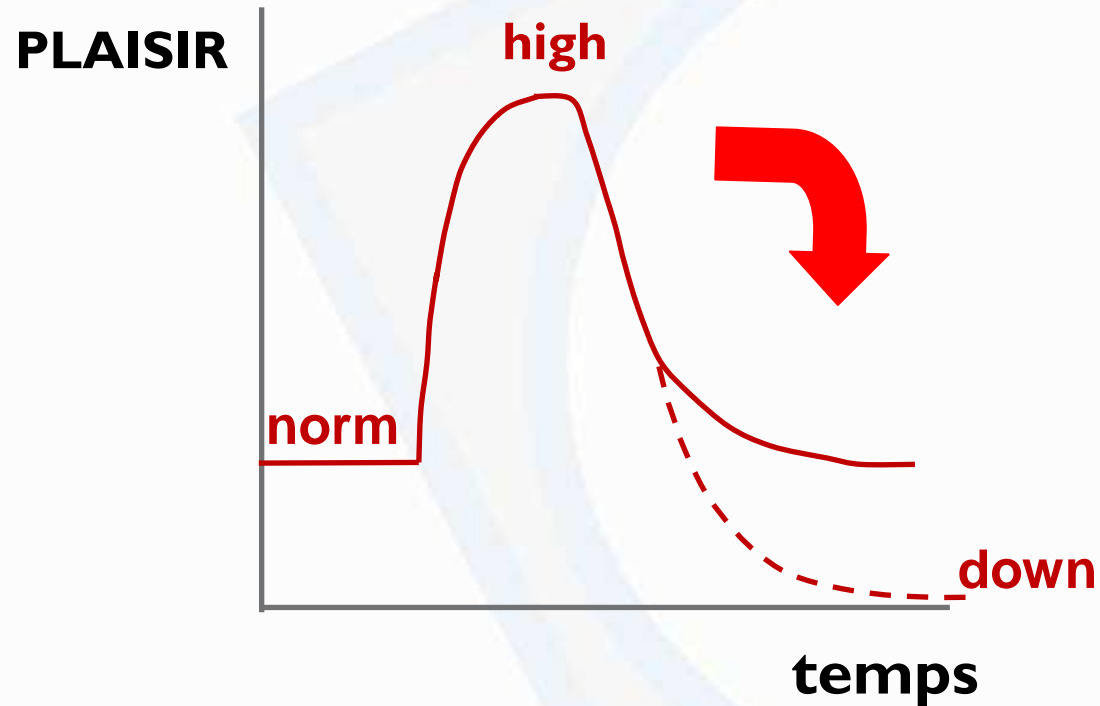
# DEPENDANCE

## Dépendance physique

- ▲ Syndrome de sevrage lorsqu'on ne consomme pas la substance:
  - ▶ Maux de tête, palpitations, hypo ou hyper-tension, insomnie, dépression, irritabilité, ...'cold turkey'
- ▲ Notre corps fabrique normalement des **ENDORPHINES** ou 'anti-douleurs naturels'
- ▲ L'héroïne et la morphine inhibent la production de ces **endorphines naturels**.
- ▲ Un héroïnomane qui ne consomme plus sa drogue ne dispose plus de moyen de lutter contre la douleur et la ressent donc plus intensivement. Le consommateur d'héroïne poursuit sa consommation par peur des effets liés au syndrome de sevrage.



## stimulation chimique



▲ + la transition high – down est grande, + la douleur est grande



# DEPENDANCE

## Dépendance psychique

- ▶ La dépendance psychique veut dire qu'on a besoin de consommer la drogue pour se sentir bien ('craving' = être avide de).
- ▶ PROCESSUS D'APPRENTISSAGE = l'utilisateur mémorise surtout les effets positifs (stimulation, calme, hallucinogène) de la drogue = récompense physiologique.
  - ▶ **drogues douces** c-à-d drogues avec une 'récompense physiologique' plutôt limitée
  - ▶ **drogues dures** = 'récompense physiologique' indubitable
  - ▶ **MAIS!!! Fréquence d'utilisation**: pour les drogues douces, une utilisation fréquente peut mener à une dépendance psychique comparable à celle que l'on obtient avec une drogue dure.





# DEPENDANCE

## Dépendance psychique

▶ **Importance de la voie d'administration:**

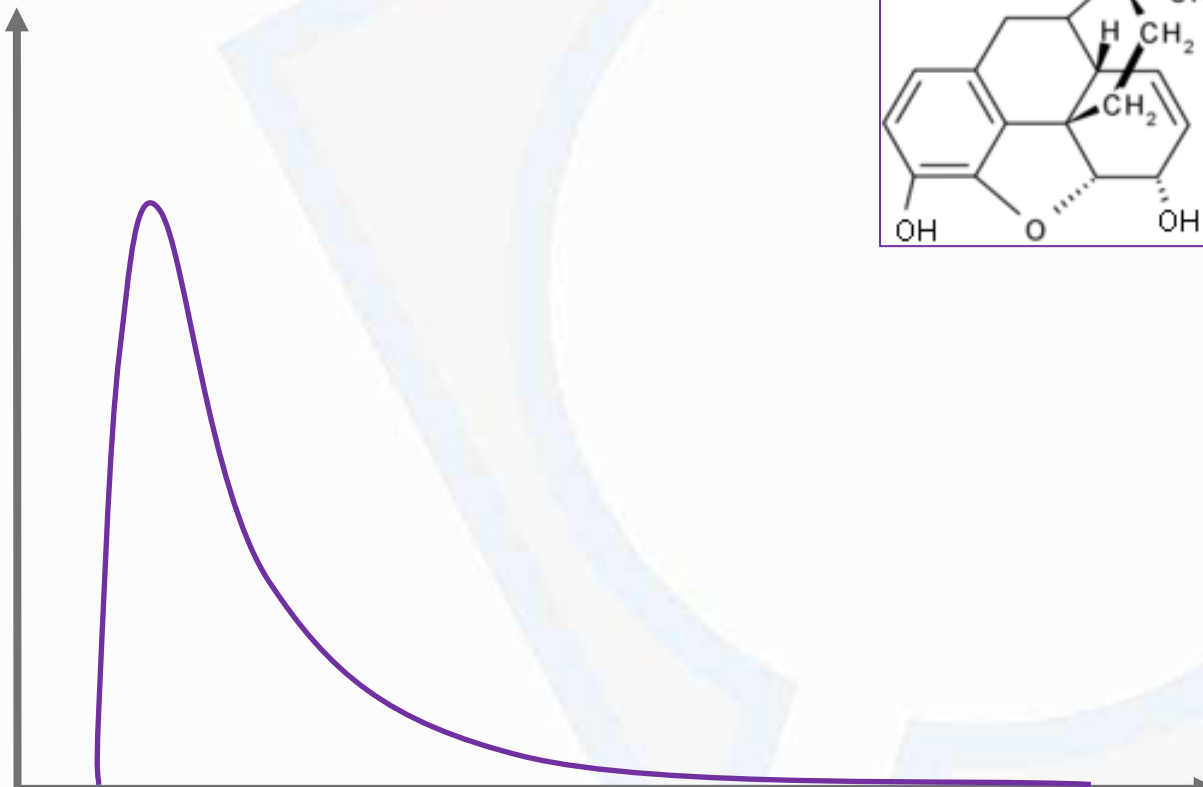
p.ex. fumer ou s'injecter de la cocaïne montre une dépendance + importante que par voie sniffée ⇒ effet high très rapide et très intense car concentrations dans les tissus ↑↑↑très rapidement  
mais retombe très rapidement (effet down) ⇒ répétition ⇒ dépendance

▶ **Nature de la molécule: liposolubilité**

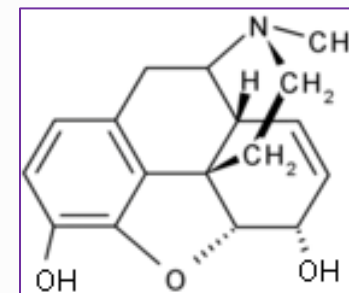
L'héroïne passe très facilement la barrière hémato-encéphalique, s'accumule très rapidement sur le récepteur ⇒ effet high très intense ⇔ morphine est plus polaire, s'accumule lentement, moins de dépendance



Conc.  
récepteur



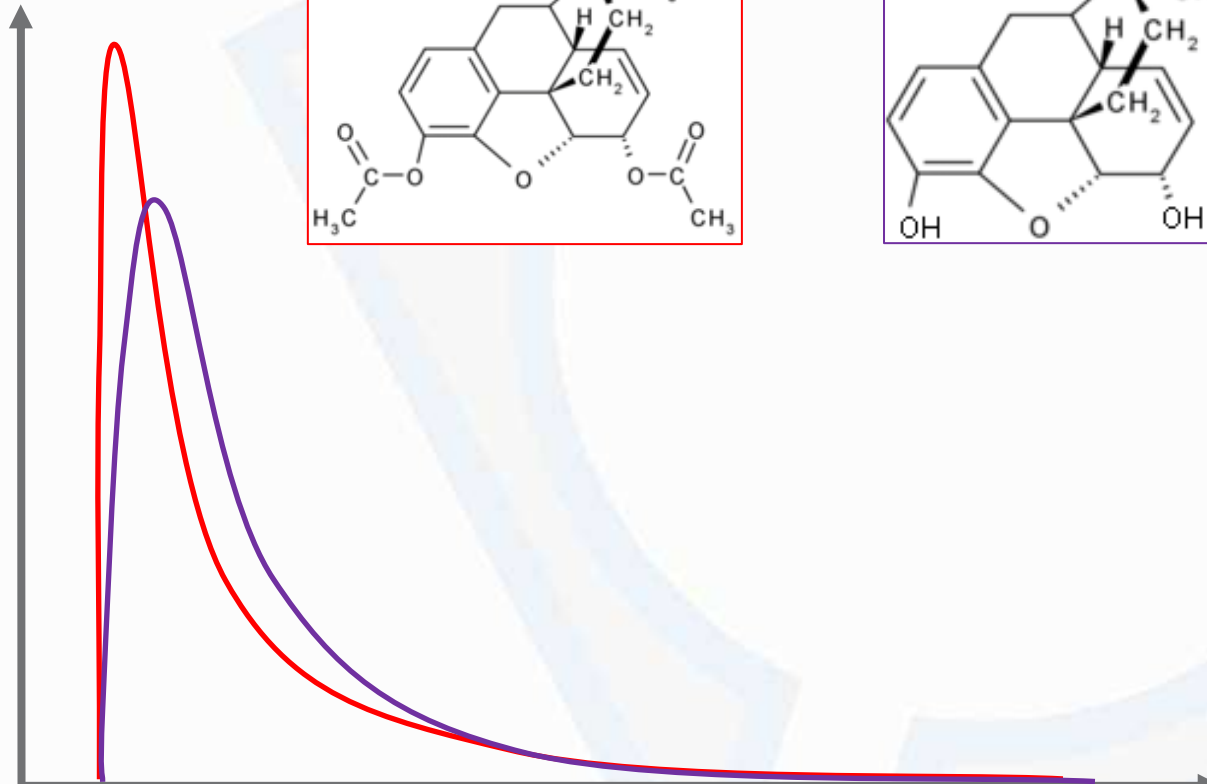
## MORPHINE



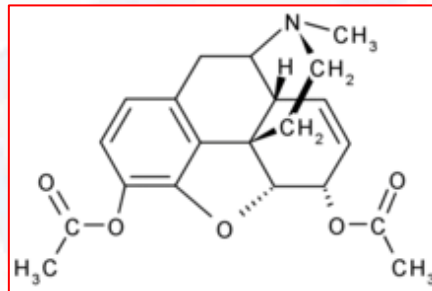
temps



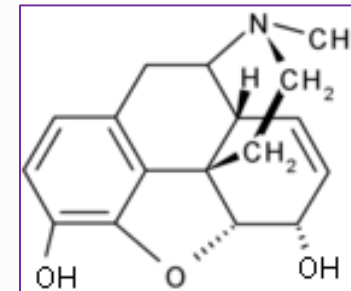
Conc.  
récepteur



HEROÏNE



MORPHINE

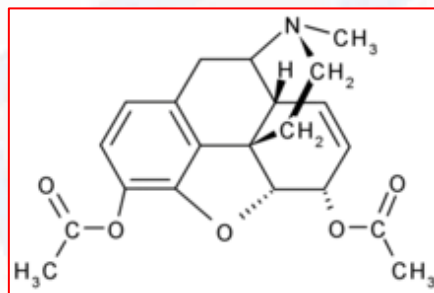


temps

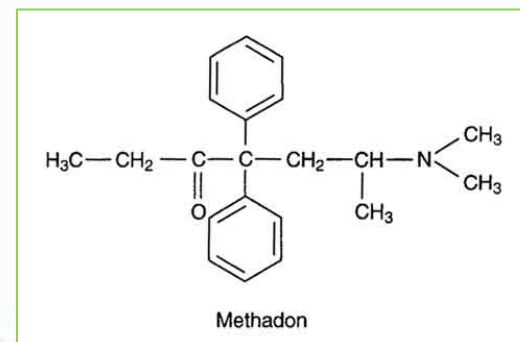
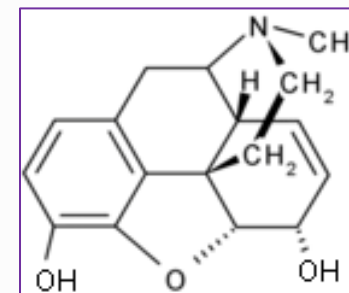


Conc.  
récepteur

HEROÏNE



MORPHINE



METHADONE

temps



# TOLERANCE

Le corps s'adapte à l'effet, cela veut dire que dose et/ou fréquence doivent être augmentées afin d'obtenir le même effet souhaité.

- ▶ Forme **Cinétique**: par ex. changements métaboliques, l'alcool induit certains enzymes hépatiques et augmente donc son propre métabolisme

⇒ **influence sur tous les effets de la drogue**

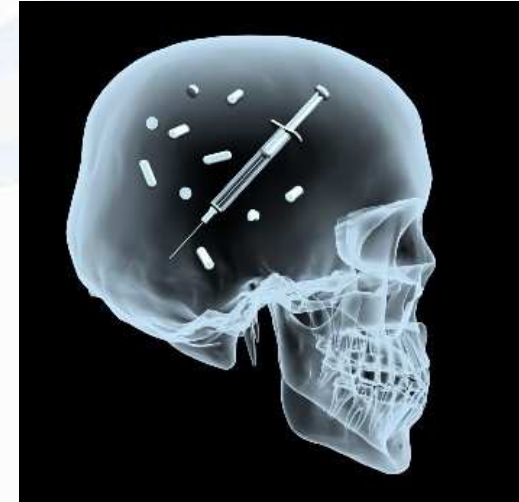
- ▶ Forme **Dynamique**: la relation dose-effet change (par ex. adaptation des récepteurs)

⇒ **Pour l'héroïne, il y a une tolérance par rapport à l'effet euphorisant et analgésique mais pas de tolérance sur les effets respiratoires ⇒ risque accru de décès accidentel par 'dépression respiratoire'**



## CLASSEMENT DES PSYCHOTROPES

- ▲ **PSYCHOLEPTIQUES**: *dépresseurs du système nerveux central*  
“downers”
- ▲ **PSYCHOANALEPTIQUES**: *stimulants du système nerveux central*  
“uppers”
- ▲ **PSYCHODYSLEPTIQUES**:  
*perturbateurs du système nerveux central*  
“psychédéliques”



# PSYCHOLEPTIQUES

- ▲ **Analgésiques narcotiques**: substances contre la douleur qui donnent aussi un sentiment de bien-être (opiacés naturels, semi-synthétiques et synthétiques)
- ▲ **Sédatifs et anxiolytiques**: benzodiazépines, barbituriques, méprobamate
- ▲ **Neuroleptiques**: anti-psychotiques (psychose, schizophrénie, agressivité...) par ex. rispéridone, quétiapine



# OPIACES

- ▲ Grande famille de composés ayant un mécanisme d'action et des effets pharmacologiques apparentés à la *morphine*:

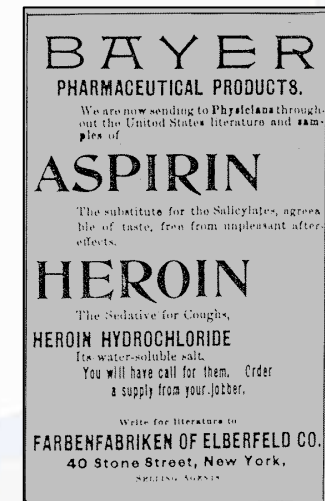
- ▶ Tjrs un bon analgésique utilisé dans le traitement des douleurs modérées à sévères
- ▶ L'exemple le plus connu des opiacés naturels de l'OPIUM



- ▲ **Codéine**: utilisé pour son action antitussive
- ▲ **Héroïne**: DEPENDANCE +++ ( 'cold turkey' lors du sevrage)

- ▲ **Toxicité:**

- ▶ **Dépression respiratoire pouvant mener au coma**
- ▶ Poly-intoxications : association avec l'alcool, benzodiazépines et cannabis





# PSYCHOANALEPTIQUES

- ▲ **Cocaïne**
- ▲ **Amphétamines**
- ▲ **Antidépresseurs**
- ▲ **Caféine, nicotine**



# STIMULANTS

- ▲ euphorie, vitalité, force (subjectif)
- ▲ rendent + alerte et à l'affût ⇒ **augmentation des performances intellectuelles**
- ▲ améliorent l'humeur ⇒ **lutte contre la dépression, sentiment de bien-être**
- ▲ immunisent temporairement contre la fatigue et l'utilisateur peut réaliser de nombreuses et importantes prestations physiques et mentales !!
- ▲ mènent rapidement à l'abus: l'utilisateur devient dépendant des propriétés qui améliorent l'humeur
- ▲ les stimulants élèvent les conc. de dopamine dans la synapse  
→ afflux de dopamine lors de l'augmentation de l'utilisation de stimulants → psychose semblable à la schizophrénie



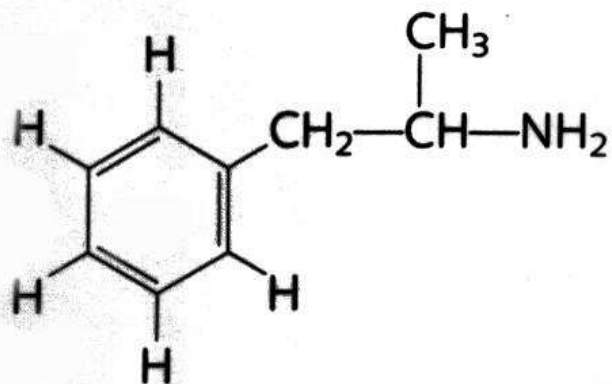
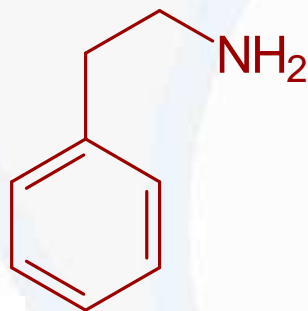
# COCAÏNE

- ▶ alcaloïde, feuilles de *la plante de coca*
  - ▶ HCl-sel: injection IV, sniffé
  - ▶ base 'crack', fumé
- ▶ rapidement absorbé et distribué dans l'organisme
- ▶ anesthésique local
- ▶ **Toxicité :**
  - ▶ cardio-vasculaire (tachycardie, arythmies)
  - ▶ neurologique (agitation, euphorie, hallucinations, convulsions, psychose)
  - ▶ dépendance psychique +++ et un certain niveau de tolérance
  - ▶ Prise simultanée d'alcool : Cocaéthylène (demi-vie + longue, cardiotoxicité ++)
  - ▶ angoisse (quand les effets diminuent) : parfois utilisation d'héroïne

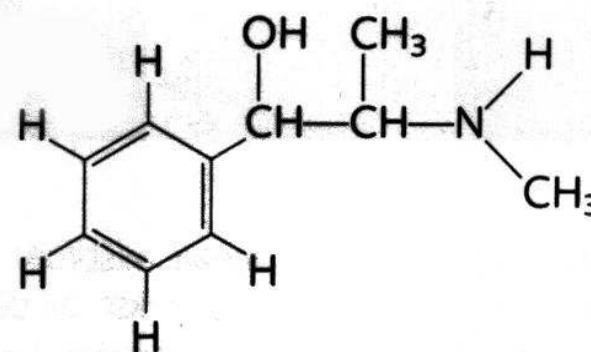


# AMPHETAMINES

- ▶ tous les dérivés synthétiques de la **phényléthylamine** et liés à l'alcaloïde naturel ephédrine



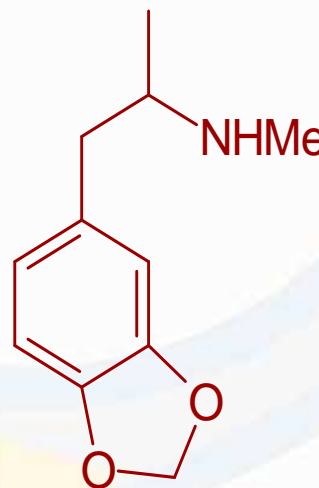
Amfetamine



Efedrine

# AMPHETAMINES DE SYNTHÈSE

- ▲ Amphétamine en méthamphétamine: point de départ de nombreux analogues → “designer drugs”
- ▲ domaine d’activité des laboratoires de synthèse clandestins
- ▲ nouvelles molécules avec une activité légèrement différente
  - ▶ plus ou moins hallucinogène
  - ▶ plus puissant ou plus longtemps actif
- ▲ éviter la législation (liste limitée)



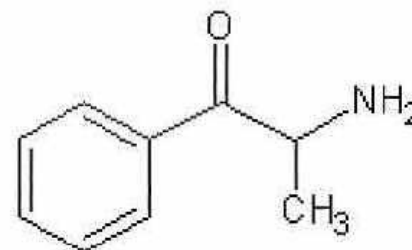
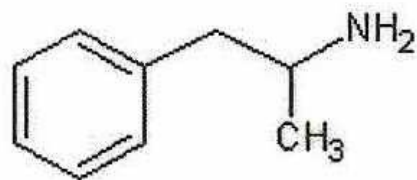
# MDMA ('ecstasy')

- ▲ 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine
- ▲ Soirées techno 90's, discothèques, afterclubs, rave parties
- ▲ amphétamine ("speed") + entactogène
- ▲ libération de neurotransmetteurs: noradrénaline, dopamine, sérotonine
- ▲ dose normale : euphorie, bien-être général, augmentation des capacités mentales et émotionnelles, angoisse et paranoïa
- ▲ **Toxicité:**
  - ▶ doses élevées: hallucinations, dépression, comportement irrationnel
  - ▶ altération des signaux de la faim, soif et fatigue
  - ▶ Élévation de la température corporelle, du rythme cardiaque et de la tension artérielle
  - ▶ Effort physique + température ambiante élevée + déshydratation  
⇒ hyperthermie

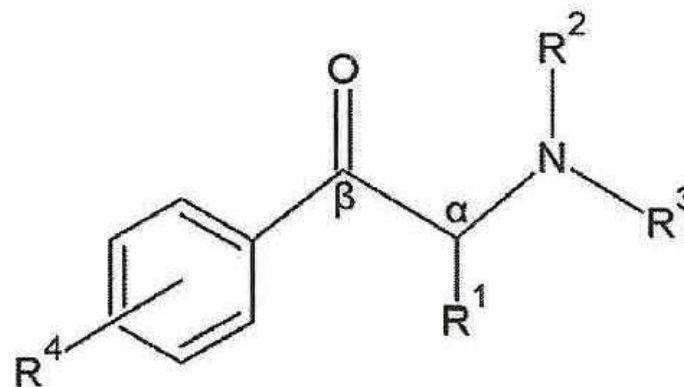


# CATHINONES SYNTHETIQUES

## ▲ Structure de la cathinone



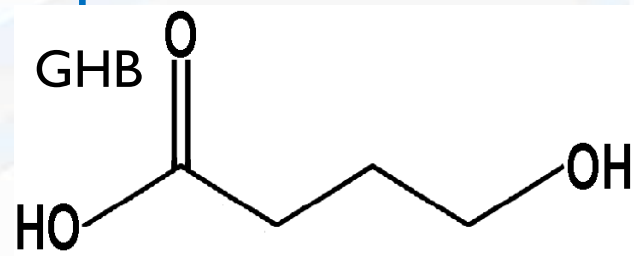
## ▲ Cathinones synthétiques



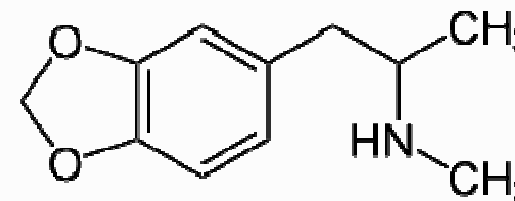
## GHB ~ acide gamma-hydroxybutyrique

### ▲ “XTC liquide”

- ▶ Incolore
- ▶ Insipide
- ▶ Inodore



XTC



### ▲ Production: GBL + NaOH → GHB

- ▶ Le précurseur GBL n'est pas réglementé (la gamma-butyrolactone est largement utilisée dans l'industrie chimique)
- ▶ NaOH (hydroxyde de sodium, déboucheur)
- ▶ Kits via internet



# GHB

- ▲ **effet primaire: dépression du SNC**
- ▲ Intervalle réduit entre diverses relations doses-effet
  - ▶ dose faible : désinhibition sociale, augmentation libido, euphorie (XTC)
  - ▶ dose élevée : sédation, troubles visuels, perte de conscience ⇒ coma, décès
  - ▶ rétablissement total typique après quelques heures, cependant **amnésie complète**
- ▲ L'intervalle entre une dose récréative (euphorie) et une dose qui peut mener au coma et donc potentiellement létale est relativement faible



# PSYCHODYSLEPTIQUES

▲ Cannabis

▲ LSD

▲ Mescaline, psilocybine

▲ ('ecstasy' et autres amphétamines de synthèse)



# CANNABIS



- ▲ Composant psychoactif principal dans la plante de cannabis:  
**delta-9-tétrahydrocannabinol (THC)**
- ▲ présent dans toutes les parties de la plante: tiges et graines << feuilles << sommités fleuries des pieds femelles (résine)
- ▲ dose nécessaire pour se sentir 'high'  $\approx$  **10 mg  $\Delta^9$ -THC**
- ▲ **Effets recherchés**
  - ▶ légère euphorie, relaxation, détente, rêve
  - ▶ enchantement, satisfaction, hilarité (fous rires)
  - ▶ ↗ ↗ ↗ perceptions sensorielles (par ex. couleurs et sons)

# CANNABIS

- ▶ Intoxications sévères rares
- ▶ Parfois angoisse et crises de panique chez des utilisateurs inexpérimentés ou lors de doses élevées :
  - ▶ hallucinations peu fréquentes sauf si doses importantes
  - ▶ Perturbe les notions de temps, endroit, espace
- ▶ potentiel de dépendance relativement limité
  - ▶ syndrome de sevrage uniquement chez les ‘gros’ consommateurs
  - ▶ dépendance psychique beaucoup plus importante
  - ▶ manque de motivation, “**syndrome antimotivationnel**” et une forme extrême d’apathie – la personne n’est plus en état de réaliser un objectif attractif à moyen ou à long terme.

## CANNABIS

- ▲ **Récepteurs cannabinoïdes !!!** dans cette partie du SNC qui est responsable entre autre de la motricité, la mémoire, l'observation et la perception de la douleur



# CANNABIS

- ▶ **Récepteurs cannabinoïdes !!!** dans cette partie du SNC qui est responsable entre autre de la motricité, la mémoire, l'observation et la perception de la douleur

agonistes synthétiques développés:

- ▶ développés dans un but thérapeutique
- ▶ majoritairement plus actif
- ▶ Structure chimique différente du THC, action identique
- ▶ **SPICE**: mélanges d'herbes à fumer imprégnés de cannabinoïdes synthétiques



# PSYCHEDELIQUES

- ▲ Liaison aux 5-HT<sub>2</sub> (sérotonine) récepteurs (hallucinations +++)
- ▲ premièrement on remarque un changement des **perceptions sensorielles** principalement des troubles visuels
- ▲ peut mener à la **SYNESTHESIE** = conversion d'une perception sensorielle en une autre
  - ▶ Le toucher perçu comme un bruit, bruit comme image,... On visualise les ondes sonores.
- ▲ perception erronée du temps et de l'espace
- ▲ on perd son identité personnelle et on panique; les gens deviennent *schizophrènes*, se suicident après un seul trip psychédélique



# CONCLUSIONS

- ▲ Récompense physiologique ⇒ **dépendance**





# CONCLUSIONS

- ▲ Récompense physiologique ⇒ **dépendance**
- ▲ En usage chronique, le corps s'adapte ⇒ il n'est plus possible de se sentir bien via les stimuli 'positifs' normaux /  
dépression après le 'flash'/ syndrome de sevrage ⇒  
**dépendance**



# CONCLUSIONS

- ▲ Récompense physiologique ⇒ **dépendance**
- ▲ En usage chronique, le corps s'adapte ⇒ il n'est plus possible de se sentir bien via les stimuli 'positifs' normaux / dépression après le 'flash'/ syndrome de sevrage ⇒ **dépendance**
- ▲ Evolution rapide des stupéfiants:
  - ▶ 2010: 41 nouvelles drogues répertoriées
  - ▶ nécessité de réglementer ces substances,
  - ▶ diffuser les informations
  - ▶ détection: limites analytiques et
  - ▶ disponibilités des standards de référence

