

- P 4 INTRODUCTION DU PROFESSEUR BERNARD ROQUES
- P 6 L'ORGANISATION DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL
- P 10 LA RECHERCHE NEUROBIOLOGIQUE
  - LES MODÈLES ANIMAUX
  - LA RECHERCHE NEUROBIOLOGIQUE CHEZ L'HOMME :  
L'APPORT DE LA NEURO-IMAGERIE MÉDICALE
- P16 LES DIFFÉRENTS SYSTÈMES DE RÉGULATION  
DES ÉMOTIONS
  - LE SYSTÈME DE RÉCOMPENSE OU SYSTÈME HÉDONIQUE
  - L'ÉQUILIBRE HOMÉOSTASIQUE
- P18 LES FACTEURS AGISSANT SUR LES EFFETS  
DES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES
  - LA NOTION D'ENVIRONNEMENT OU DE CONTEXTE  
DE LA CONSOMMATION
  - LA DOSE ADMINISTRÉE, LA VOIE D'ADMINISTRATION
- P21 LES DIFFÉRENTS MODES DE CONSOMMATION
  - L'USAGE
  - L'ABUS OU L'USAGE NOCIF
  - LA DÉPENDANCE
  - TRAITEMENTS ET RÉDUCTION DES RISQUES
- P26 LES PRODUITS
  - L'ALCOOL
  - LA COCAÏNE
  - L'ECSTASY
  - LES OPIACÉS
  - LE CANNABIS ET LES CANNABINOÏDES
  - LE TABAC
- P46 CONCLUSION

**Les progrès récents dans la connaissance du fonctionnement du système nerveux central, incluant aussi bien la neurochimie, la neuro-imagerie que les domaines de la psychiatrie et de la psychologie expérimentale, ont permis d'éclairer un certain nombre de questions posées par la consommation des substances psychoactives capables d'engendrer une utilisation répétée ou de générer des phénomènes de dépendance.**

Parmi ces substances, on trouve des *opiacés* comme l'héroïne, des *psychostimulants* tels que la cocaïne ou l'amphétamine, des *médicaments psychotropes* comme les benzodiazépines ou certains antidépresseurs, ou enfin des produits comme *l'alcool, le tabac, le cannabis*.

Certains de ces composés possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes qui les font utiliser couramment en thérapeutique sous forme de médicaments avec des posologies adaptées. D'autres, au contraire, ne sont pas utilisés en médecine, soit parce que des effets toxiques ou comportementaux indésirables apparaissent dès les faibles doses, soit parce que les éventuels effets bénéfiques n'ont pas encore été clairement démontrés.

Il est désormais bien établi que les effets engendrés par toutes ces molécules s'expliquent par leur liaison à des récepteurs biologiques spécifiques situés dans le système nerveux central.

La consommation de substances psychoactives peut répondre à des objectifs extrêmement divers : tentative d'échapper au quotidien, jugé insupportable, ou inversement tentative de surmonter une inadaptation psychologique à la communication ou d'apaiser une souffrance psychique, volonté de transgression des interdits par révolte ou par désir du risque, etc. On pourrait multiplier les raisons du "recours" à la psychopharmacologie, le concept unificateur de ces consommations étant, au moins dans un premier temps, la recherche du plaisir.

Le plaisir est donc un des moteurs essentiels de la vie. Cette force vitale doit cependant s'appuyer sur une satisfaction d'être. Or le développement rapide des sociétés industrielles a rompu l'équilibre en prônant comme vertu l'individualisme forcené et la performance comme passeport obligatoire pour la reconnaissance sociale. Comment s'étonner que dans ces conditions, amplifiant les situations conflictuelles sociales, familiales et scolaires, les plus démunis psychologiquement perdent ce que les spécialistes de la psychologie cognitive dénomment "l'estime de soi".

Le recours permanent à la drogue refléterait donc une difficulté, voire une impossibilité à mettre en œuvre une conduite ajustée aux situations rencontrées, conflictuelles ou non. Cela entraînerait une dévalorisation et une

anhédonie permanente, temporairement surmontée par la consommation de drogues. Les états dépressifs, les troubles obsessionnels compulsifs, les personnalités antisociales, l'anxiété sont effectivement retrouvés avec une très forte incidence chez les sujets dépendants à l'héroïne, l'alcool et certains psychostimulants.

Jusqu'à récemment, les substances psychoactives ont été classées en deux catégories : les drogues dites "dures", à usage et détention illicites (héroïne, cocaïne, cannabis...), par opposition à celles licites (alcool, tabac, médicaments...), dont la consommation était tenue comme moins dangereuse. Les travaux récents font apparaître cette classification comme incorrecte. Tout le monde connaît les difficultés que représente, par exemple, l'abandon du tabagisme. C'est pourquoi il apparaît nécessaire de faire le point sur les effets à court et à long terme des substances licites et illicites, en particulier au niveau du système nerveux central.

Professeur Bernard Roques

**Le système nerveux est constitué de cellules nerveuses, ou neurones, qui comportent un corps cellulaire, des prolongements (axones) et des ramifications (dendrites). Certains neurones sont regroupés en noyaux qui remplissent des fonctions spécifiques.**

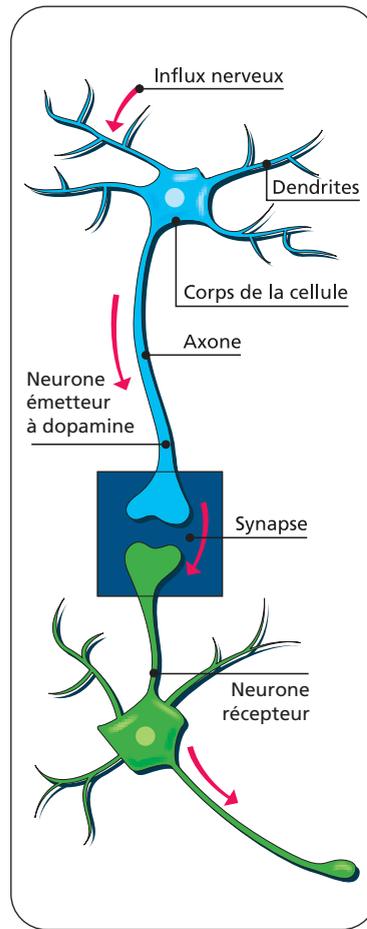
A l'intérieur du cerveau, les informations circulent sous forme d'activité électrique, appelées influx nerveux ; elles cheminent des dendrites au corps cellulaire, où elles sont traitées, puis du corps cellulaire à l'axone.

Pour passer d'un neurone à un autre, l'influx nerveux se transforme en messages chimiques qui prennent la forme d'une substance sécrétée par le neurone, le neuromédiateur.

Le neuromédiateur traverse l'espace situé entre deux neurones, la synapse.

**Il existe différents neuromédiateurs** (la dopamine, la sérotonine, l'acétylcholine...) qui se lient à des récepteurs spécifiques.

La transmission synaptique est un mécanisme complexe et délicat qui peut être régulé de plusieurs façons. Par exemple, pour limiter la durée de la transmission, le neuromédiateur peut être détruit par une enzyme ou encore être recapté par le neurone émetteur. Par ailleurs il existe des substances,



#### CONNEXION ENTRE DEUX NEURONES

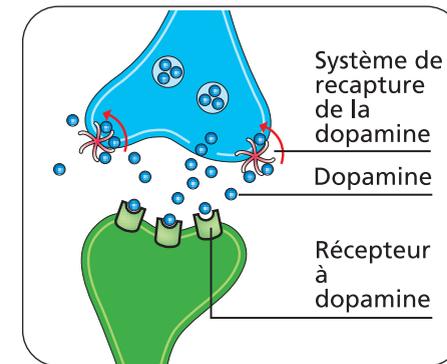
*A l'intérieur du cerveau, les informations circulent sous forme d'activité électrique, appelées influx nerveux ; elles cheminent des dendrites au corps cellulaire, où elles sont traitées, puis du corps cellulaire à l'axone.*

les neuromodulateurs (comme les morphines internes encore appelées endorphines), qui ne transmettent pas directement l'influx nerveux mais qui participent à sa régulation.

C'est sur ces processus qu'agissent les substances psychoactives externes ; elles interviennent à différents niveaux : sur la sécrétion des neurotransmetteurs, sur leur destruction par des enzymes ou leur recapture, et enfin au niveau du récepteur spécifique de chaque neuromédiateur ou neuromodulateur.

En effet, une substance psychoactive dont la structure moléculaire ressemble à celle d'une substance produite naturellement par l'organisme peut se fixer à la place de celle-ci sur ses récepteurs spécifiques.

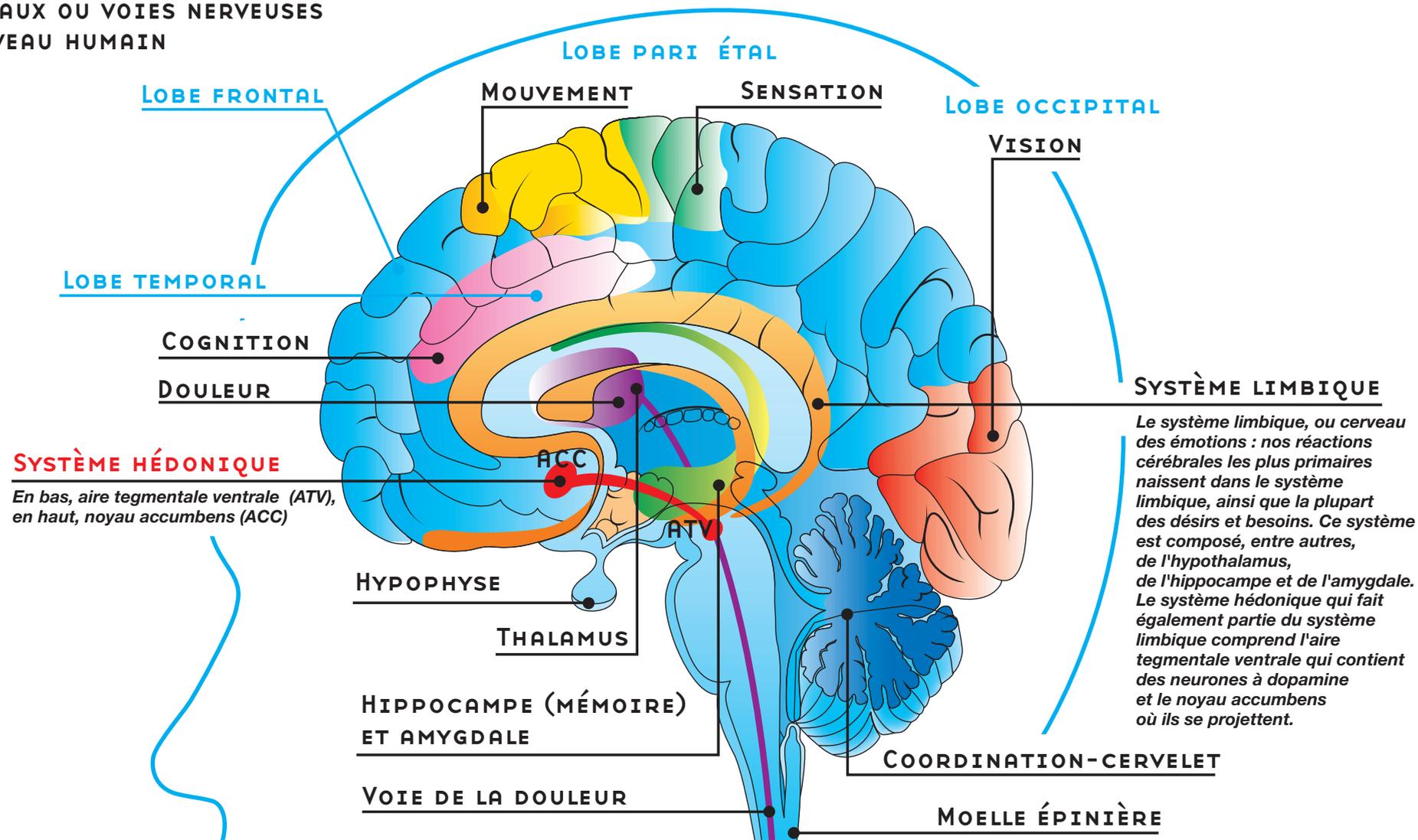
C'est ainsi que la morphine agit sur la douleur ou sur les émotions en se fixant sur les récepteurs de substances naturelles, les endorphines, qui servent à la régulation naturelle de la douleur et sont associées aux sensations de plaisir.



#### SYNAPSE

*Pour passer d'un neurone à un autre, l'influx nerveux se transforme en messages chimiques qui prennent la forme d'une substance sécrétée par le neurone, le neuromédiateur (dopamine). Le neuromédiateur traverse l'espace situé entre deux neurones, la synapse.*

## RÉGIONS CÉRÉBRALES ET CIRCUITS NEURONAUX OU VOIES NERVEUSES DU CERVEAU HUMAIN

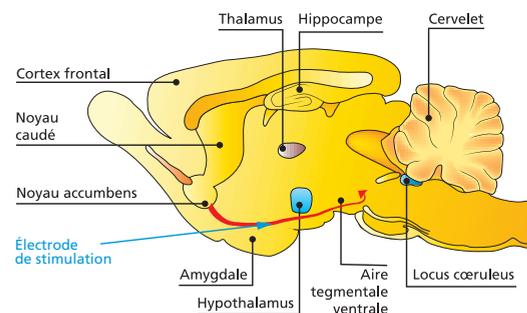


Différentes méthodes ont été utilisées pour comprendre l'effet des substances psychoactives.

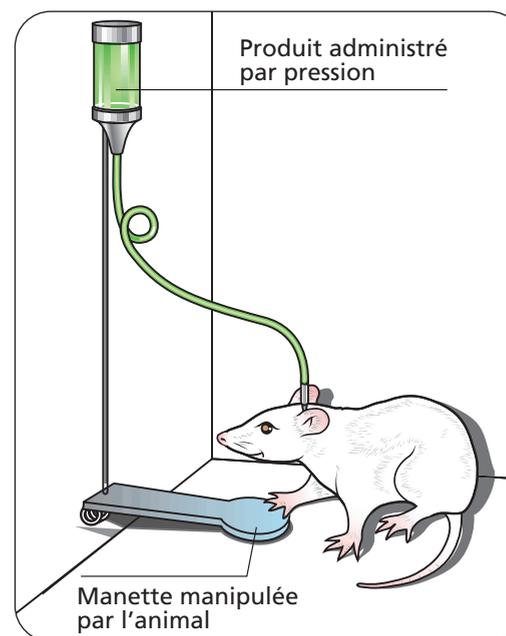
## LES MODÈLES ANIMAUX

Ce sont essentiellement des rongeurs et des primates qui sont utilisés. Placés dans certaines conditions décrites ci-dessous, ces animaux ont tendance à répéter la consommation de ces substances en adoptant des comportements démontrant qu'ils sont devenus dépendants de celles-ci.

Cette répétition de la consommation de produits psychoactifs est prédictive du risque de dépendance pour l'homme. Autrement dit, les mêmes produits rendent "dépendants" l'homme et certains animaux. Même si la transposition des comportements de l'animal à l'homme doit rester prudente, il est clair que certaines réactions physiologiques aux substances psychoactives sont communes à l'homme et à ces animaux.



Activation du système de récompense par un stimulus électrique sur le cerveau d'une souris.



### AUTO-ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE

L'auto-administration permet à l'animal, en appuyant sur un levier, de s'administrer un produit par voie orale, par voie intraveineuse, intragastrique ou intracérébrale. Si le produit active le système de récompense, l'animal va appuyer de manière répétitive sur le levier pour s'auto-administrer le produit.

Les principales techniques de laboratoire utilisées sont :

### L'AUTOSTIMULATION

La mesure de l'activité électrique de différentes zones du cerveau permet de mettre en évidence leur fonctionnement lors de la mise en route d'une activité particulière. De même, la stimulation électrique d'une zone permet d'observer les changements comportementaux induits par les neurones de la région stimulée. Si on permet à l'animal de déclencher lui-même des courants électriques stimulant certaines zones cérébrales précises (par exemple dans les fibres du système mésolimbique ou mésocortical du rat, voir figure) qui provoquent des sensations agréables, il va répéter ces stimulations. En revanche, si l'électrode est placée à un autre endroit de son cerveau, l'animal ne répétera pas ces stimulations, car il n'éprouvera pas de plaisir. Ces expériences ont permis de déterminer les zones cérébrales impliquées dans le système qui gère le plaisir : le système de récompense ou système hédonique chez l'homme ("Les différents systèmes de régulation des émotions").

### L'AUTO-ADMINISTRATION

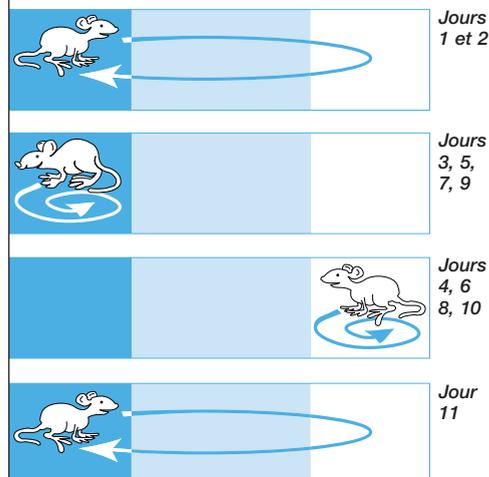
L'auto-administration permet à l'animal, en appuyant sur un levier, de s'administrer un produit par voie orale, par voie intraveineuse, intragastrique ou intracérébrale. Si le produit active le système de récompense, l'animal va appuyer de manière répétitive sur le levier pour s'auto-administrer le produit. C'est de cette manière que l'on teste les produits qui peuvent se comporter comme des drogues.

### LE TEST DE PRÉFÉRENCE DE PLACE

Ce test consiste pour l'animal à associer la consommation d'une substance et sa présence dans un lieu particulier. Après ce conditionnement, si l'animal préfère retourner dans ce lieu, cela signifie que la substance a un effet renforçant<sup>1</sup>.

Les deux premiers jours, le rat peut circuler librement dans les deux compartiments décorés différemment (figurés en bleu foncé et blanc sur le schéma). Ensuite, les deux compartiments sont fermés (partie en bleu clair) et alternativement, le rat reçoit une substance (drogue par exemple) dans un compartiment et le sérum physiologique dans l'autre.

Au bout de onze jours, on ouvre la porte et le rat a de nouveau accès aux deux compartiments. S'il passe plus de temps dans le compartiment où il a reçu une substance entraînant une activation de son système hédonique (ou de plaisir), c'est que celle-ci possède les caractéristiques d'une substance à risque de dépendance.

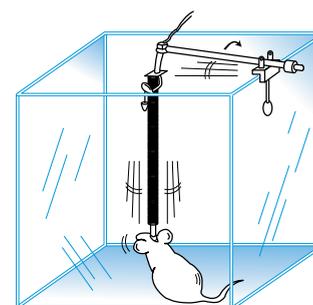


Un rat est placé dans une cage disposant de trois compartiments aux décors différents représentés en bleu foncé, bleu clair et blanc.

1. Durant deux jours, le rat circule librement ; le 3<sup>e</sup> jour, chaque compartiment est fermé par une grille.
2. Dans le compartiment bleu foncé, on administre une drogue un jour sur deux jusqu'au 9<sup>e</sup> jour.
3. Dans le compartiment blanc, on administre un placebo (sérum physiologique) un jour sur deux jusqu'au 10<sup>e</sup> jour.
4. Le 11<sup>e</sup> jour, les trois compartiments sont libres d'accès ; le rat stationne plus longtemps dans le compartiment bleu foncé en attente de l'administration de la drogue.

1. Renforçant : qui a tendance à provoquer la répétition de comportement de consommation. Il est possible d'interpréter cette consommation comme agréable et produisant un certain plaisir, donc comportant un risque de conduire à une dépendance.

### Mise en évidence des interactions entre stress et mode de consommation de produits psychoactifs.



### MICRODIALYSE

Une sonde de microdialyse a été implantée dans une zone précise du cerveau du rat (par exemple, noyau accumbens). L'appareil permet à l'animal de se mouvoir sans difficulté dans la cage et la sonde reliée à une minipompe permet de doser, par des méthodes très précises, le contenu du liquide qui entoure les neurones de la zone cérébrale explorée.

On a également cherché à mettre en évidence les interactions entre stress et mode de consommation de produits psychoactifs. Il est possible de stresser des rats en laboratoire par manipulation, immobilisation, nage forcée, confrontation à des bruits ou de la lumière, en plaçant l'animal dans un lieu inhabituel. On analyse ensuite par les méthodes précédentes (auto-stimulation, auto-administration, préférence de place) l'effet produit par le stress sur l'attrance pour la drogue. Il est également possible d'observer les modifications de consommation de substances psychoactives de la progéniture d'une rate soumise à un stress au cours de sa période de gestation.

### LES DOSAGES INTRACÉRÉBRAUX

Il est également possible de mesurer la concentration d'une substance dans des zones extrêmement précises du cerveau. Ces dosages intracérébraux à l'aide d'une microdialyse (prélèvement par une sonde constituée d'une membrane cylindrique extrêmement fine) permettent de connaître les variations de concentration des produits ou des messagers chimiques (neurotransmetteurs, neuromodulateurs...) chez l'animal placé dans différentes situations (stress, recherche de nourriture, présence d'un congénère, etc.).

### LA GÉNÉTIQUE

Les mécanismes physiologiques, les structures cérébrales et les substances naturelles mises en jeu lorsque l'on absorbe une substance psychoactive sont extrêmement nombreux. Pour connaître le rôle de chaque élément indépendamment des autres, il est nécessaire de décomposer le mécanisme, en isolant chaque élément un à un, comme on démonterait un moteur, puis en utilisant un de ces éléments sous forme défectueuse lors du remontage. On doit retenir de cette image que les chercheurs ont ainsi réussi à bloquer des récepteurs, des enzymes, des systèmes de recapture, ou à empêcher la production d'un neuromédiateur pour en analyser les fonctions. C'est également en partie grâce aux progrès de la génétique qu'on a pu identifier certains des gènes<sup>1</sup> codant les différents éléments mis en jeu dans les phénomènes d'addiction. Ainsi, il est possible d'inactiver un gène, provisoirement ou définitivement. Des souris génétiquement modifiées ont donc été créées afin d'étudier ce que devient un animal auquel il manque un récepteur, une enzyme ou un neuromédiateur. Les conclusions que l'on peut tirer de ces expériences sont très précieuses pour la compréhension des mécanismes, mais il faut être prudent dans leur interprétation. En effet, une souris génétiquement modifiée n'est pas une souris "normale" ; par conséquent, les interprétations doivent être confirmées par des expériences complémentaires.

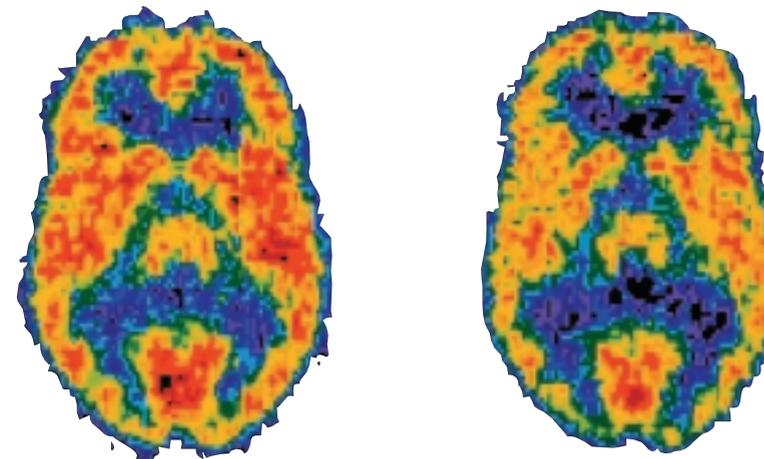
1. Plan de construction, situé dans la mémoire génétique (chromosome), d'un élément de la cellule.

### LA RECHERCHE NEUROBIOLOGIQUE CHEZ L'HOMME : L'APPORT DE LA NEURO-IMAGERIE MÉDICALE

Les récents équipements médicaux comme le **tomographe à émission de positrons**, le **tomographe à émission de simples photons** ou les techniques telles que la **résonance magnétique nucléaire fonctionnelle (RMNF)** permettent de visualiser, avant, pendant et après la consommation d'une substance psychoactive, les régions cérébrales où se produisent les effets de celle-ci et leur intensité. Il est également possible de relier en temps réel les sensations ressenties par le patient et les images obtenues.

#### TOMOGRAPHIE À ÉMISSION DE POSITRONS (TEP)

On peut repérer des sites de liaison de certains produits grâce à la tomographie à émission de positrons. Les zones rouges correspondent aux zones qui ont lié le plus de produit, et les bleues à celles qui en ont lié très peu.



## LE SYSTÈME DE RÉCOMPENSE OU SYSTÈME HÉDONIQUE

Pour la survie d'une espèce, il importe que les fonctions vitales comme se nourrir, réagir à l'agression et se reproduire soient maintenues.

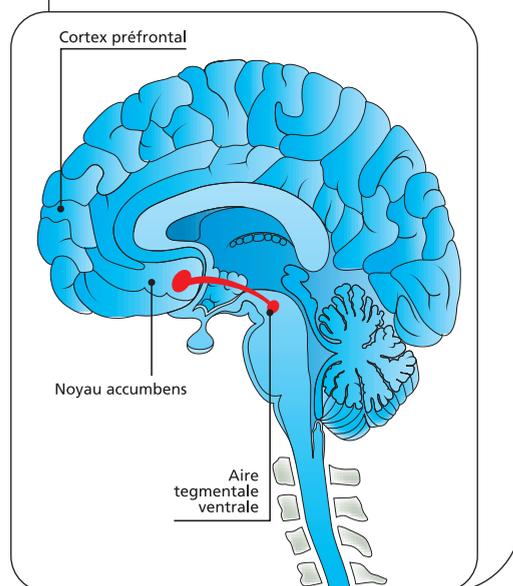
De ce fait, il existe dans le cerveau des circuits dont le rôle est de "récompenser" ces fonctions vitales par une sensation agréable ou de plaisir. Les parties du cerveau concernées sont l'**aire tegmentale ventrale**, le **noyau accumbens** et le **cortex préfrontal**. Ces zones forment ensemble le système mésocorticolimbique ; celui-ci est relié au circuit intervenant dans la mémoire, comprenant l'**hippocampe** et l'**amygdale** (système de récompense chez l'animal, système hédonique chez l'homme).

Ces zones sont également impliquées dans le mécanisme d'action des substances psychoactives qui agissent comme les neurotransmetteurs qui s'y trouvent. Le désir de les consommer serait donc lié au plaisir qu'elles procurent.

*"L'homéostasie", pourrait être définie comme un retour à la satisfaction d'être. Elle est régie par le système hédonique.*



*Il s'agit ici du circuit mésocorticolimbique. Les neurones à dopamine sont situés dans l'aire tegmentale ventrale et les terminaisons de ces neurones sont dans la zone du noyau accumbens où agissent en particulier la cocaïne et les autres psychostimulants, par exemple les amphétamines, qui bloquent la recapture de la dopamine et, dans certains cas (ecstasy), également de la sérotonine.*



## L'ÉQUILIBRE HOMÉOSTASIQUE

Au-delà des activités de survie, chaque individu subit fréquemment des variations de son état émotionnel (joie, peur, colère, plaisir). Le passage d'un état agréable à un état désagréable, à l'occasion d'un stress par exemple, conduit à la mise en route automatique du système de régulation, qui rétablit un certain équilibre au niveau du cerveau ; c'est "l'homéostasie", que l'on pourrait définir comme un retour à la satisfaction d'être. Elle est régie par le système hédonique.

La consommation des substances psychoactives ou les comportements compulsifs comme la pratique pathologique du jeu, la boulimie, etc. peuvent déboucher sur un processus addictif, besoin irrésistible de réitérer en permanence le comportement de consommation, par exemple, qui suractive ce système hédonique.

George Koob, neuropharmacologue californien, considère que ce mécanisme de régulation est une ressource vitale mais limitée : *"Les implications de cette vision de l'homéostasie pour la vie quotidienne nous obligent à revenir à la psychologie sociale, mais avec une perspective biologique. L'un peut dépenser cette ressource en abusant de drogue ou d'un autre comportement addictif, mais, ce faisant, il prend un grand risque d'entrer dans la spirale du déséquilibre addictif. À l'opposé, un autre peut adopter une attitude d'"hédonisme calviniste", dans laquelle l'utilisation du système de récompense est maintenue dans des limites homéostatiques (c'est-à-dire sans apparition de conséquences négatives).*

*Si une telle vision ascétique n'est pas compatible avec toutes les normes culturelles, elle a probablement une justification biologique."*

Bernard Roques, chercheur spécialisé dans la pharmacochimie moléculaire, explique le risque de l'usage de produits psychotropes à l'aide d'une image. *"Une image qui pourrait refléter la situation est celle de canoteurs s'approchant d'une chute d'eau gigantesque. La plupart rebroussement chemin. Un certain nombre expérimente la croisière en eau assez calme tout en éprouvant le plaisir d'un risque "réfléchi". Ce sont les usagers. Un très petit groupe s'aventure sur les remous dangereux mais en ayant pris soin de réfléchir sur ses aptitudes à s'en échapper, s'il en était besoin. Ce sont les excessifs. Enfin, quelques-uns ne peuvent s'empêcher d'être attirés par le danger extrême."*

## LA NOTION D'ENVIRONNEMENT OU DE CONTEXTE DE LA CONSOMMATION

De nombreuses expériences avec des animaux de laboratoire ont montré l'importance de l'environnement et du contexte de la consommation de produits psychoactifs. Les comportements de consommation sont acquis dans des contextes précis. Les liens entre mémoire et dépendance sont nombreux.

Un rat qui a reçu une drogue renforçante<sup>1</sup> dans un environnement particulier (une cage avec une décoration précise) va associer dans sa mémoire les deux composantes. Il aura tendance à y revenir en espérant recevoir à nouveau le produit (test de la préférence de place).

Un rat qui va apprendre à s'administrer lui-même une drogue renforçante, en appuyant sur une pédale par exemple, aura plus de risques de développer une dépendance à la drogue que celui qui l'aura reçue passivement. Un rat qui a été habitué à une certaine dose de drogue renforçante supportera mieux une surdose donnée dans le lieu habituel plutôt que dans un nouveau lieu. Si le rat est replacé dans l'environnement dans lequel le produit lui avait été donné, la sensation de manque peut être déclenchée, même après une longue abstinence.

Des observations identiques ont été faites chez l'homme. On sait que les personnes qui croient consommer de l'alcool, alors qu'il s'agit seulement de liquides ayant la couleur et le goût de l'alcool, ressentent les effets de l'ivresse.

Les personnes qui ont été dépendantes de l'alcool et du tabac peuvent ressentir, même après une longue abstinence, des sensations de manque uniquement parce qu'elles se retrouvent dans un environnement, un moment particulier évoquant les circonstances d'une consommation antérieure.

Les 15 % à 20 % de soldats américains qui étaient devenus dépendants à l'héroïne au Vietnam, dans un contexte de guerre, ont été peu nombreux à le rester à leur retour aux États-Unis, les contextes de consommation n'étant pas reproduits.

Par ailleurs, des études sur un grand nombre d'individus adultes (études épidémiologiques) démontrent que le risque toxicomaniaque est dix fois plus élevé chez les individus maltraités durant leur enfance. Tout cela signifie que le produit n'est pas le seul élément du phénomène de dépendance. L'anticipation à la réception du produit, le contexte dans lequel on le consomme produisent également des effets biologiques sur le système nerveux central. Il y a mise en mémoire des circonstances, émotionnelles en particulier, qui ont entouré la consommation du produit.

Il y a mise en mémoire des circonstances, émotionnelles en particulier, qui ont entouré la consommation du produit.



La morphine à dose antalgique diminue la douleur en bloquant les voies de la douleur au niveau de la moelle épinière.



## LA DOSE ADMINISTRÉE, LA VOIE D'ADMINISTRATION

L'un des principes de base de la pharmacologie a été énoncé par Théophraste von Hohenheim, connu sous le nom de Paracelse (1493-1541). "Si vous voulez expliquer de façon précise l'action de chaque poison, écrivait-il, il faut alors se demander qu'est-ce qui n'est pas un poison ? Toute substance est un poison et aucune n'est inoffensive. C'est simplement la dose qui fait qu'une substance n'est pas toxique."

L'intensité de la réaction dépend de la quantité (la dose) et de la rapidité (la voie d'administration) avec lesquelles les récepteurs sont occupés, et de la force de liaison (l'affinité) créée entre la substance et son récepteur. Par ailleurs, le patrimoine génétique, les conditions de vie psychoaffective dès la gestation exposent de manière différenciée chaque individu expérimentant un usage de drogues ; des expérimentations animales confirment ces inégalités individuelles.

### LA DOSE

Une substance consommée en faible quantité aura beaucoup moins d'effet que si elle est consommée en grande quantité. Par exemple, la morphine à dose antalgique (quantité nécessaire pour calmer la douleur) diminue la douleur en bloquant les voies de celle-ci au niveau de la moelle épinière. À des doses supérieures, elle produira au niveau central l'euphorie recherchée par les morphinomanes. À doses encore plus fortes, elle risque de bloquer les centres nerveux qui commandent la respiration, entraînant un décès par surdose.

1. Renforçant : qui a tendance à provoquer la répétition de consommation. Il est possible d'interpréter cette consommation comme agréable et produisant un certain plaisir.

### LA VOIE D'ADMINISTRATION

De la rapidité d'accès aux récepteurs biologiques dépend la force de l'action de la substance. Si elle est consommée par un moyen qui amène rapidement une grande quantité de molécules sur les récepteurs correspondants qui sont les cibles, elle aura un effet plus important que si elle est consommée par une voie lente.

**Voie lente :** c'est la voie digestive ; le produit est absorbé au niveau de l'estomac ou de l'intestin, puis passe par le foie, qui effectue un premier travail d'élimination.

**Voie rapide :** c'est l'injection intraveineuse (héroïne), l'absorption pulmonaire (cigarettes de tabac, cannabis, crack) et nasale (cocaïne), qui accélèrent l'accès au cerveau.

**Voie rapide :** c'est l'injection intraveineuse (héroïne), l'absorption pulmonaire (cigarettes de tabac, cannabis, crack) et nasale (cocaïne) qui accélèrent l'accès au cerveau.



*Le danger du passage de la consommation récréationnelle à l'abus vient du fait que s'installe peu à peu, dans ce dernier cas, une augmentation de la réactivité des cellules nerveuses, en particulier celles qui libèrent de la dopamine.*



### L'USAGE

L'usage est défini comme une consommation de substances psychoactives n'entraînant ni complication ni dommage. Les produits consommés de cette manière sont variables d'un pays à l'autre (l'alcool étant le plus fréquemment rencontré).

### L'ABUS OU L'USAGE NOCIF

L'abus ou usage nocif est caractérisé par une consommation de substances psychoactives susceptible d'induire des dommages dans les domaines somatiques, par atteinte à l'intégrité physique du consommateur, psychoaffectifs ou sociaux, soit pour le sujet lui-même soit pour son environnement proche ou lointain.

Le danger du passage de la consommation récréationnelle à l'abus vient du fait que s'installe peu à peu, dans ce dernier cas, une augmentation de la réactivité des cellules nerveuses, en particulier celles qui libèrent de la dopamine.

Cela signifie simplement que l'organisme s'habitue peu à peu à cette consommation en modifiant la réponse (émotionnelle, adaptative, hédonique, etc.) produite par la drogue, qui est ressentie comme plus puissante à chaque prise et, de ce fait, plus impérieusement exigée. Si après une telle pratique, souvent tenue comme simplement abusive et que l'on pourrait donc croire sans danger majeur, la consommation cesse, l'organisme réclame impérieusement la drogue du fait de l'hyperréactivité définie plus haut.

C'est le signe de l'entrée dans la spirale infernale de l'addiction (on devient "accro"). C'est ce stade critique entre consommation et abus qui doit être dépisté le plus rapidement possible car c'est un signal d'alarme fort de détresse psychologique qui doit trouver immédiatement une assistance environnementale.

## LA DÉPENDANCE

La dépendance (ou addiction) à une substance psychoactive est caractérisée par le fait d'en poursuivre la consommation, tout en étant conscient des conséquences négatives que celle-ci entraîne dans sa vie privée ou professionnelle.

La pharmacodépendance est définie comme étant un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs<sup>1</sup>, d'intensité variable, dans lesquels la consommation d'une ou de plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir compulsif de se procurer souvent, par n'importe quel moyen, la ou les substances en cause. Cette recherche permanente qui définit l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui mettent en danger le consommateur lui-même et/ou son environnement (dangerosité sociale), ce qui constitue un problème de santé publique. C'est la raison pour laquelle se développent des thérapies à la fois à base de



**Une dépendance est caractérisée par le fait de continuer à consommer tout en étant conscient des conséquences dans sa vie privée ou professionnelle.**



**Tous les individus ne sont pas égaux devant le risque toxicomaniaque.**



**Les états dépressifs, les troubles obsessionnels compulsifs et l'anxiété sont retrouvés avec une très forte incidence chez les sujets dépendants à l'héroïne, l'alcool et la cocaïne.**



médicaments (par exemple, la substitution à la méthadone pour les héroïnomanes) et à base d'assistance psychothérapique. Seule l'association de ces deux approches donne des résultats satisfaisants en termes d'abstinence.

A l'heure actuelle, les spécialistes considèrent que la dépendance relève d'une pathologie chronique et récidivante. L'arrêt de la consommation du produit est possible, mais le risque de rechute demeure, car l'organisme a gardé en mémoire les éléments qui poussent à consommer.

Cependant, tous les individus ne sont pas égaux devant le risque toxicomaniaque. Ainsi, une très grande majorité des usagers occasionnels ne répètent pas leur première expérience et, surtout, 90 % des usagers de drogues illicites ne deviennent pas dépendants. Il existe de nombreux facteurs (génétiques, socioculturels, environnementaux, etc.) qui participent à la vulnérabilité de chaque individu devant la prise de drogue puis son abus et enfin sa dépendance. De ce point de vue, il est important de noter que les états dépressifs, les troubles obsessionnels compulsifs et l'anxiété sont retrouvés avec une très forte incidence chez les sujets dépendants à l'héroïne, l'alcool et la cocaïne.

1. Cognitif : ensemble d'idées, de pensées, d'auto-justifications, qui conduisent à un comportement.

## TRAITEMENTS ET RÉDUCTION DES RISQUES

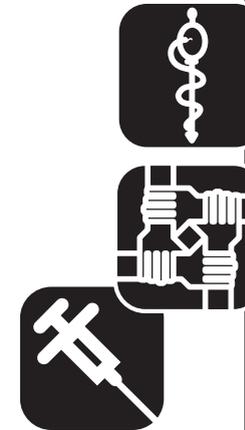
Les stratégies pour traiter les usagers excessifs et dépendants de drogues sont aujourd'hui diversifiées. Elles comprennent des traitements médicamenteux (traitements de substitution aux opiacés, substituts nicotiques, traitements spécifiques de l'alcool-dépendance, antidépresseurs) et des prises en charge psychologiques et sociales.

Il faut donc aider la personne en détresse, qui cherche un recours à celle-ci dans l'abus des drogues, à parler de ces problèmes et, si elle y consent, à consulter. Si l'abstinence reste idéalement recherchée, la difficulté d'y parvenir et les conséquences sanitaires désastreuses de l'épidémie de sida pour les toxicomanes par voie intraveineuse ont conduit à la mise en œuvre d'une politique pragmatique de réduction des risques. De l'expression anglaise *harm reduction*, le terme réduction des risques correspond aux actions concrètes qui ont dû être rapidement développées en direction de ces usagers de drogues. Il s'agissait notamment de permettre l'accès libre à des seringues propres dans des pharmacies ou des associations.

Au-delà de la diminution des risques infectieux, qui constitue l'objectif principal de santé publique, la mise en place de la politique de réduction des risques s'attache également à atténuer la gravité de problèmes sanitaires et sociaux chez ces usagers. La politique de réduction des

***Si l'abstinence reste idéalement recherchée, la difficulté d'y parvenir et les conséquences sanitaires désastreuses de l'épidémie de sida pour les toxicomanes par voie intraveineuse ont conduit à la mise en œuvre d'une politique pragmatique de réduction des risques.***

***Plus qu'une simple distribution de matériel d'injection stérile. En prenant acte de la dépendance des usagers de drogue, elle permet, voire provoque le contact avec ceux d'entre eux qui sont le plus vulnérables.***



risques ou des dommages est donc plus qu'une simple distribution de matériel d'injection stérile. En prenant acte de la dépendance des usagers de drogue, elle permet, voire provoque le contact avec ceux d'entre eux qui sont le plus vulnérables, le plus marginalisés et donc le plus à l'écart des dispositifs de prévention et de soins. Développée à partir de l'héroïne et de son usage intraveineux, la politique de réduction des risques, peut concerner d'autres produits et d'autres pratiques de consommation. Il s'agit en effet, lorsque la consommation de substances n'a pu être évitée, d'en limiter les risques, qu'ils soient sanitaires et/ou sociaux. En France, ainsi que dans tous les pays d'Europe où elle a été expérimentée, cette politique a donné des résultats positifs, sans jamais apparaître comme une incitation à la consommation. Loin de cautionner les pratiques toxicomaniaques, elle a permis de toucher utilement une population qui ne veut pas ou ne peut pas cesser toute consommation de drogue.

## L'ALCOOL

### ORIGINE

L'alcool ou éthanol est l'un des plus anciens produits psychoactifs consommés. Il est obtenu par fermentation de fruits comme la pomme (cidre), le houblon (bière), le raisin (vin) ou par distillation de malt (whisky), de pomme de terre ou de blé (vodka) ou de raisin (cognac).

### EFFETS

Les effets aigus se décomposent en deux phases : une phase d'euphorie, de désinhibition et d'excitation suivie d'une phase de sédation et d'endormissement.

### MÉCANISMES D'ACTION

L'éthanol est une molécule de petite taille ; elle se diffuse sans difficulté du tube digestif à l'ensemble des cellules de l'organisme, y compris les alvéoles pulmonaires, ce qui explique la possibilité de doser l'alcool dans l'air expiré (alcootest, éthylomètre). Le foie élimine par différentes voies enzymatiques 90 % de l'alcool circulant dans le sang.

L'alcool se lie avec de nombreux récepteurs biologiques comme les récepteurs à glutamate, GABA, sérotonine, nicotine (voir tableau p. 48).

L'alcool, comme les autres produits psychoactifs générateurs de dépendance, est impliqué dans l'augmentation de la libération de dopamine dans le système mésocorticolimbique.

L'alcool agit en partie par l'intermédiaire des endorphines. Les individus appétents (qui sont portés vers cette consommation) semblent avoir des niveaux d'endorphines élevés et ceux qui n'y sont pas prédisposés ont des niveaux faibles.



Vin



Alcool distillé



Bière



Whisky

*Les doses cumulées au-delà desquelles des problèmes organiques surviennent sont variables.*

### LA CONSOMMATION EXCESSIVE D'ALCOOL CONDUIT À :

DÉPENDANCE PHYSIQUE	FORTE
DÉPENDANCE PSYCHIQUE	TRÈS FORTE
NEUROTOXICITÉ	TRÈS FORTE
TOXICITÉ GÉNÉRALE	TRÈS FORTE

### TOXICITÉ ET DÉPENDANCE

Il n'y a pas d'égalité devant le risque d'abus d'alcool. Certaines personnes, génétiquement vulnérables ou ayant subi des situations d'anxiété ou de stress, en particulier durant l'enfance, risquent de passer d'une consommation récréative contrôlée à une consommation répétée, excessive et non contrôlée (usage nocif et dépendance). Les doses cumulées au-delà desquelles des problèmes organiques surviennent sont variables.

L'alcool, pris à doses importantes et répétées, a une toxicité qui concerne de nombreux organes. Il est tout d'abord toxique pour les cellules du foie, aboutissant parfois à une cirrhose. L'alcool est par ailleurs un important facteur dans la survenue des cancers de la bouche, de la langue, du larynx, de l'œsophage et du foie. Il entraîne l'apparition de maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires en agissant sur le muscle cardiaque (myocardiopathie) et en favorisant l'hypertension artérielle.

L'alcool peut être responsable de la dégénérescence de cellules nerveuses et de la mort d'autres cellules. Chez certains malades alcooliques, une partie des lésions est provoquée ou aggravée par un manque de vitamine B1 dû à l'alimentation et au stockage déficients de cette vitamine dans le foie. L'apport de vitamine B1 peut corriger certains troubles.

Cette dégénérescence des cellules est observée :

- chez le fœtus dont la mère consomme de manière répétée de l'alcool en grande quantité (syndrome d'alcoolisme fœtal) ;
- en cas d'encéphalopathie hépatique caractérisée par des troubles cérébraux avec incoordination, confusion, perte de fonctionnement de la mémoire, crise d'épilepsie (encéphalopathie de Wernicke, syndrome de Korsakoff).

Sur les images du cerveau obtenues par tomographie à émission de protons ou par résonance magnétique (RMN), on observe alors une augmentation des zones liquidiennes dans lesquelles baignent le cerveau (zones profondes [ventricules] et espaces périphériques entre le cerveau et le crâne).

Une partie de ces atrophies du tissu nerveux est réversible dans certains cas, après arrêt de la consommation et un apport suffisant d'eau et de vitamines.

### RISQUES SOCIAUX

L'alcool pris en excès est lié à de nombreux phénomènes de violence envers autrui ou envers soi-même, à des accidents de la voie publique ou du travail (perte de contrôle). Les consommations excessives entraînent souvent des perturbations de la vie privée (violences conjugales) et/ou professionnelle (perte de productivité, perte de vigilance, perte d'emploi).

### PRISE EN CHARGE, SOIN

La prise en charge des personnes ayant des difficultés avec l'alcool repose tout d'abord sur un repérage (le plus précoce possible), par l'entourage immédiat et/ou

**Un verre standard correspond à environ 10 grammes d'alcool pur. Il s'agit de la dose habituellement servie dans les cafés, quelle que soit la boisson alcoolisée. Pour connaître la quantité d'alcool pur en grammes, il faut multiplier la dose en centilitres par le degré d'alcool, puis multiplier ce résultat par 8 et diviser par 100. Exemple : 4 cl de whisky à 40° = (4 x 40 x 8) : 100 = 12,8 grammes d'alcool pur.**



**Les soins aux personnes en grande difficulté avec l'alcool peuvent prendre plusieurs formes : la cure ambulatoire avec un médecin de ville ou dans un CCAA (centre de cure ambulatoire en alcoologie), ou l'hospitalisation.**



par le médecin généraliste. Il est également souhaitable de sensibiliser les professionnels confrontés aux conséquences des ivresses publiques (police, gendarmerie, services d'urgence des hôpitaux, médecine scolaire et médecine du travail) afin d'aider au plus tôt ces personnes.

Les soins aux personnes en grande difficulté avec l'alcool peuvent prendre plusieurs formes : la cure ambulatoire avec un médecin de ville ou dans un CCAA (centre de cure ambulatoire en alcoologie), ou l'hospitalisation.

Au cours du sevrage, une aide médicamenteuse leur est souvent nécessaire afin d'empêcher notamment l'agitation et les convulsions.

### Les cliniciens et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) donnent quelques conseils fondamentaux :

- pour les jeunes, éviter la consommation et retarder le début d'une consommation ;
- pour les femmes, ne pas dépasser 1 à 2 verres standard par jour ;
- pour les hommes, ne pas dépasser 2 à 3 verres standard par jour ;
- ne pas dépasser plus de 4 verres standard en une seule occasion ;
- faire des pauses de consommation d'alcool en cas d'excès ou de consommation quotidienne ;
- ne pas mélanger avec d'autres produits psychoactifs tels les médicaments psychotropes ;
- respecter rigoureusement les consignes de sécurité routière en matière de consommation d'alcool.

## LA COCAÏNE

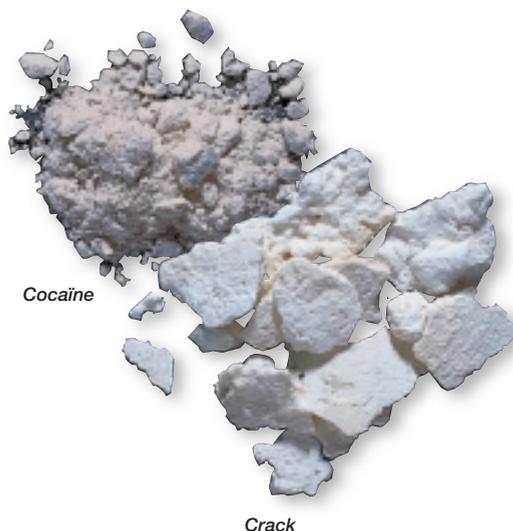
### ORIGINE

La cocaïne est un alcaloïde<sup>1</sup> extrait des feuilles de l'érythroxyton coca. Elle a été extraite pour la première fois en 1885 et synthétisée en 1923.

La cocaïne existe sous forme d'un sel soluble dans l'eau. L'absorption peut se faire par voie nasale, ou plus rarement intraveineuse avec des risques de transmissions virales ou bactériennes. Elle existe également sous forme de base insoluble dans l'eau mais soluble dans les lipides : le crack ; celui-ci est fumé après chauffage produisant des craquements, ce qui lui a donné son nom. De cette manière, le crack passe rapidement dans le cerveau, le poumon étant un des organes les plus vascularisés de l'organisme. De plus, cette voie évite le foie.

### EFFETS

Le consommateur de cocaïne ressent un effet euphorisant immédiat (*flash*). Pour le crack, cet effet est plus intense, car le produit arrive plus rapidement au cerveau, mais dure moins longtemps (5 à 10 minutes) que pour la cocaïne, dont l'effet est moins intense et se prolonge de 15 à 30 minutes.



Cocaïne

Crack

### MÉCANISME D'ACTION

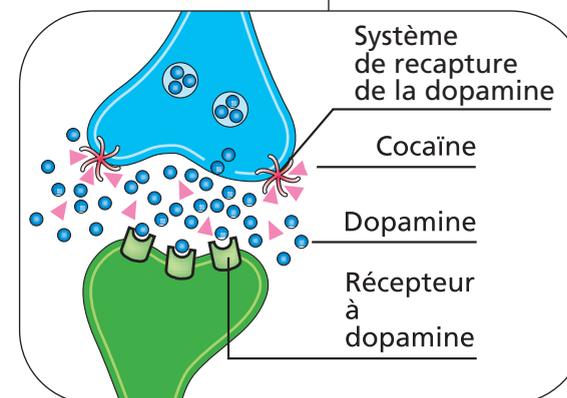
La cocaïne agit en empêchant la recapture de la dopamine au niveau des synapses. Ce faisant, elle augmente la présence et donc l'effet de la dopamine dans les synapses au niveau du cerveau des émotions (système limbique). (Voir pages 8 et 9.)

Cet afflux de dopamine dans le cerveau des émotions va avoir pour conséquence un effet euphorisant très important (*high flash*). Le mécanisme de recapture, bloqué par la cocaïne, se développera alors pour tenter d'y faire face.

En cas d'arrêt de consommation après un usage important et prolongé, le mécanisme optimisé de recapture va fonctionner à plein régime et abaisser les taux de dopamine en dessous du niveau habituel. C'est ainsi que le sevrage de la cocaïne conduit non pas à des symptômes physiques mais plutôt à une dépression, une anxiété ou à un manque de capacité à prendre plaisir à la vie (anhédonie). Ces phénomènes expliquent souvent la reprise de la consommation.

### SYNAPSE

La cocaïne bloque le système de recapture de la dopamine qui envahit alors la synapse.



1. Alcaloïde : principe actif issu d'une plante.

## TOXICITÉ ET DÉPENDANCE

La cocaïne est l'une des drogues les plus addictives. On estime que 10 % des personnes ayant une consommation récréative deviendront des consommateurs abusifs ou dépendants.

La cocaïne peut être responsable de la dégénérescence des terminaisons nerveuses dopaminergiques, avec, dans des cas extrêmes, des signes semblables à ceux de la maladie de Parkinson. Par ailleurs, en diminuant le calibre des vaisseaux (vasoconstriction), la cocaïne augmente le risque de caillot, favorisant ainsi des accidents cardiaques et cérébraux. Les images d'une destruction cellulaire et d'une réduction importante de circulation sanguine dans certaines zones cérébrales ont pu être observées chez l'homme au moins trois mois après le sevrage. La consommation de cocaïne pendant la grossesse est dommageable pour le fœtus. On a constaté des naissances prématurées et, plus fréquemment, des enfants mort-nés.

L'association de la consommation de cocaïne et d'alcool conduit à la formation de cocaéthylène, qui cumule la toxicité des deux produits. De même, certains consommateurs associent l'héroïne et la cocaïne (*speedball*). L'héroïne augmente la présence de dopamine dans les synapses, et l'euphorie due à la cocaïne est plus forte.

● **La cocaïne est l'une des drogues les plus addictives. On estime que 10 % des personnes ayant une consommation récréative deviendront des consommateurs abusifs ou dépendants.**



DÉPENDANCE PHYSIQUE	FAIBLE
DÉPENDANCE PSYCHIQUE	FORTE MAIS INTERMITTENTE
NEUROTOXICITÉ	FORTE À TRÈS FORTE (CRACK)
TOXICITÉ GÉNÉRALE	FORTE

## TRAITEMENT, RÉDUCTION DES RISQUES

Le sevrage brutal n'entraîne pas d'accident mais engendre plutôt une perte de capacité à prendre plaisir à vivre (anhédonie) et dépression. Il n'existe pas pour l'instant de traitement substitutif pour la cocaïne, mais de nombreux travaux montrent que cela pourrait rapidement évoluer. L'aide au sevrage apportée aux cocainomanes comprend des antidépresseurs et une aide psychologique.

La cocaïne par elle-même peut entraîner des accidents cardiaques. Les personnes ayant des maladies cardio-vasculaires sont encore plus exposées.

Dans le cas d'une consommation, la voie injectable augmente la neurotoxicité et le potentiel addictif. Il en est de même pour le crack fumé. En effet, plus l'arrivée du produit est rapide et importante, plus la neurotoxicité est grande.

La polyconsommation d'alcool et de cocaïne est particulièrement dangereuse.

## L'ECSTASY

### ORIGINE

L'ecstasy ou MDMA (*méthylènedioxyamphétamine*) a été synthétisée pour la première fois en 1912 dans le cadre d'une recherche de nouveaux produits coupe-faim. Ce produit s'apparente à la fois aux psychostimulants et aux hallucinogènes du type LSD. L'ecstasy se présente habituellement sous forme de comprimés qui contiennent souvent d'autres produits comme le LSD, la caféine, la kétamine, l'éphédrine, etc.

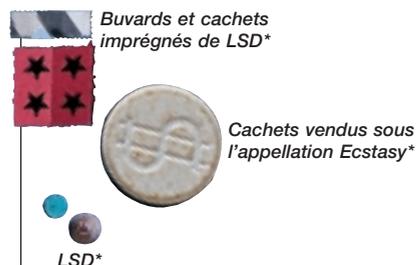
Les drogues illicites de synthèse sont fabriquées clandestinement à partir de précurseurs chimiques et ont une action beaucoup plus puissante que celle des substances naturelles. Depuis une dizaine d'années, on assiste en Europe à un développement de la consommation d'ecstasy, produit de synthèse le plus consommé en France.

### EFFETS

L'ecstasy est essentiellement psychostimulante et désinhibitrice. Elle a été à tort décrite comme aphrodisiaque, alors qu'elle ne fait que lever les inhibitions sociales.

### MÉCANISMES D'ACTION

L'ecstasy provoque des augmentations immédiates et importantes de sérotonine dans la synapse, mais aussi de dopamine, suivies d'un épuisement des stocks de ces neuromédiateurs. L'ecstasy, ou plus vraisemblablement un ou plusieurs de ses métabolites, agirait à la fois en bloquant le système de recapture de la sérotonine et de la dopamine et en détruisant les neurones par des réactions d'oxydation. À faible dose chez l'animal, ces effets sont



**L'ecstasy a été à tort décrite comme aphrodisiaque, alors qu'elle ne fait que lever les inhibitions sociales.**



réversibles. La stimulation des récepteurs à dopamine et à adrénaline explique les effets sur le système cardio-vasculaire chez l'homme (arythmies, hypertension, etc.).

### TOXICITÉ ET DÉPENDANCE

Même s'ils sont rares, des décès ont été rapportés à la suite d'une prise unique ou ponctuelle. S'agissait-il de comprimés fortement dosés, de produits associés dans les comprimés pris, de prédispositions des personnes à une défaillance cardiaque révélée lors de cette consommation ? On a observé chez l'animal, en cas de consommation à des doses élevées et/ou répétées, des dégénérescences des terminaisons nerveuses sérotoninergiques, mais le mécanisme n'est pas encore bien compris. Un chercheur américain, le professeur Ricaurte, qui enseigne la neurologie à la John Hopkins School of Medicine de Baltimore, a observé chez le singe des altérations cérébrales subsistant pendant de longues périodes. Pourtant, les effets sur le comportement des animaux étaient faibles ou inexistantes. Cela pourrait s'expliquer par la capacité du système nerveux à continuer de fonctionner normalement malgré ces déficits, jusqu'à ce que des destructions massives de neurones conduisent à des maladies neurodégénératives telles que les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer. Cela reste cependant à démontrer formellement. Il n'existe à l'heure actuelle qu'une seule étude (Lancet, équipe de Ricaurte, 1998) montrant des altérations dégénératives du système sérotoninergique à long terme chez l'homme. Des études supplémentaires sont indispensables et urgentes.

L'anxiété, l'agressivité et des états de dépression décrits chez certains consommateurs pourraient effectivement être les signes d'une atteinte du système sérotoninergique.



### RÉDUCTION DES RISQUES

- Éviter la consommation.
- Stopper l'activité physique en cas d'augmentation importante de température.
- Boire suffisamment d'eau.
- Surtout ne pas boire d'alcool car il accélère le métabolisme de l'ecstasy.
- Éviter la prise d'aspirine et les antidépresseurs IMAO.
- Ne pas consommer d'autres drogues, en particulier des hallucinogènes LSD, champignons et cannabis.

DÉPENDANCE PHYSIQUE **TRÈS FAIBLE**

DÉPENDANCE PSYCHIQUE **FAIBLE**

NEUROTOXICITÉ **TRÈS FORTE**  
(DES TRAVAUX COMPLÉMENTAIRES DE RECHERCHE SONT À POURSUIVRE)

TOXICITÉ GÉNÉRALE **TRÈS FORTE**  
DANS CERTAINS CAS

## LES OPIACÉS

### ORIGINE

Les opiacés désignent différents produits extraits de l'opium, substance obtenue à partir du *Papaver Somniferum* (voir schéma). Ses alcaloïdes naturels sont <sup>1</sup> la morphine et la codéine ; les composés synthétisés sont l'héroïne et la buprénorphine (Subutex®, Temgesic®), la méthadone, le propoxyphène ou le fentanyl.<sup>2</sup>

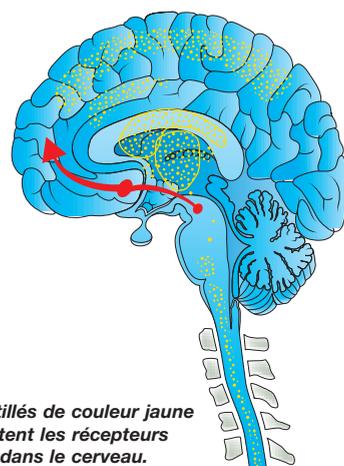
### EFFETS

L'effet en début de consommation est celui d'une euphorie intense (*flash*), tout particulièrement pour l'héroïne, associée à une sensation cutanée de la base de l'abdomen de type orgasmique (*rush*). Au bout de quelques semaines de prises répétées, **ces effets peuvent disparaître au profit d'une consommation servant seulement à éviter les effets du manque.**

### MÉCANISMES D'ACTION

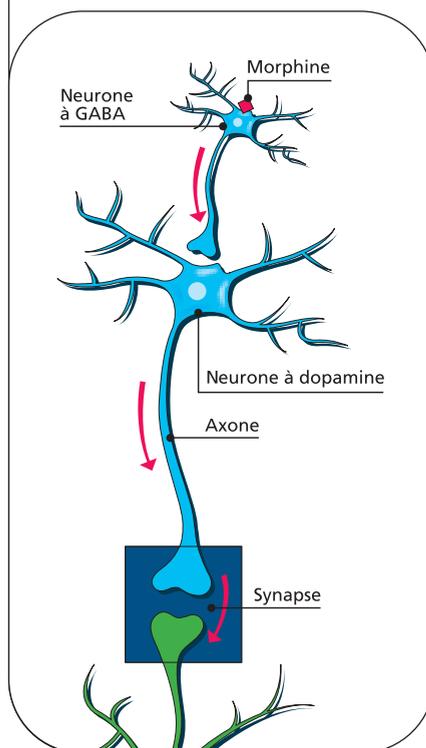
L'héroïne passe plus rapidement que d'autres substances dans le cerveau, où elle est transformée en morphine. Les pointillés en couleur représentent les récepteurs opioïdes dans le cerveau. C'est là que se créent naturellement les endomorphines du cerveau. On peut noter la forte densité de récepteurs dans la moelle épinière, ce qui explique l'action analgésique de la morphine. La morphine stimule également le système de la dopamine, mais par un mécanisme indirect, en diminuant le contrôle négatif des neurones à GABA sur les neurones à dopamine (voir schéma ci-contre).

1. Alcaloïde : nom d'un principe actif issu de la plante.
2. La morphine permet de lutter efficacement contre les douleurs fortes ou rebelles. Le fentanyl est cent fois plus efficace mais est réservé au contrôle de la douleur pendant les opérations chirurgicales. La codéine est utilisée dans les médicaments contre la toux. La codéine et le propoxyphène sont utilisés dans des médicaments luttant contre la douleur, associés au paracétamol. La papavérine est utilisée dans des médicaments destinés à faciliter la circulation du sang dans les artères des jambes et du cerveau.



Les pointillés de couleur jaune représentent les récepteurs opioïdes dans le cerveau.

### SYNAPSE



Héroïne de différentes qualités

De nombreux effets ont été observés après l'administration d'opiacés chez l'animal. Le principal de ces effets chez le rongeur est l'augmentation de l'activité locomotrice (le rongeur augmente ses mouvements, son comportement d'exploration).

### TOXICITÉ ET DÉPENDANCE

#### L'héroïne rend rapidement dépendant.

La toxicité directe sur les neurones n'est pas démontrée, bien que certaines études animales commencent à le suggérer. Les principaux problèmes sanitaires sont liés à l'injection intraveineuse et aux risques de contamination virale (VIH, hépatites) ou bactérienne.

#### En revanche, on observe un nombre infime de cas de dépendance à la morphine lorsque celle-ci a été prescrite dans les traitements antidouleur.

Des modifications des structures nerveuses ont été observées chez l'animal et chez des personnes dépendantes aux opiacés. Aucune étude épidémiologique n'a confirmé le lien entre ces altérations des neurones et des maladies neurologiques.

### TRAITEMENT, RÉDUCTION DES RISQUES

Le traitement des personnes dépendantes aux opiacés met en jeu le système de santé primaire (les médecins généralistes), le milieu hospitalier et les centres spécialisés de soins aux toxicomanes. La prise en charge est à la fois sociale, médicamenteuse et psychologique.

Il existe des médicaments de substitution à base de buprénorphine à haut dosage (Subutex®) ou de méthadone, dont le protocole de prescription est strict, qui réduisent les troubles du manque pendant la période d'arrêt de consommation d'héroïne. Leur prescription se fait par ordonnance médicale. Associés à un suivi psychosocial, ils permettent aux patients d'aboutir à une réinsertion.

La réduction des risques infectieux repose également sur l'utilisation de matériel stérile pour les injections intraveineuses : vente en pharmacie de seringues et de kits de prévention (comprenant eau de dilution, tampon alcoolisé, cuillère, seringue), mise en place de programmes d'échanges de seringues et d'automates.

DÉPENDANCE PHYSIQUE	TRÈS FORTE
DÉPENDANCE PSYCHIQUE	TRÈS FORTE
NEUROTOXICITÉ	FAIBLE
TOXICITÉ GÉNÉRALE	FORTE



La prise en charge est à la fois sociale, médicamenteuse et psychologique.

## LE CANNABIS ET LES CANNABINOÏDES

### ORIGINE

Le cannabis ou chanvre est consommé depuis des millénaires à des fins récréatives et médicales et utilisé dans l'industrie textile. Au cours des années 1930, il a été retiré de la pharmacopée dans de nombreux pays en raison de ses effets psychoactifs. Les cannabinoïdes sont issus des sécrétions des sommités fleuries d'une plante, le *Cannabis Sativa*. Le composé actif le plus abondant est le THC (tétrahydrocannabinol). Le cannabis est la drogue illicite la plus consommée. Le THC synthétique (dronabinol) est prescrit contre les vomissements au cours des chimiothérapies anticancéreuses aux États-Unis et en Grande-Bretagne. Des tentatives ont été faites pour modifier la molécule tout en conservant les propriétés de soulagement de la douleur et des vomissements. Des molécules plus efficaces ont été fabriquées, mais aucune n'a été commercialisée en raison de la persistance des effets psychoactifs.

### EFFETS

Les consommateurs de cannabis décrivent une euphorie, une relaxation, une facilitation des contacts avec autrui et des sensations auditives et visuelles augmentées, voire modifiées à forte dose. Cet effet commence environ 15 à 20 minutes après l'inhalation d'une cigarette, un peu plus tard chez ceux qui en consomment souvent. Si le cannabis est consommé par voie orale, l'effet apparaît entre 4 et 6 heures après. Pour des doses très fortes, et en fonction des différentes sortes de cannabis, on observe une somnolence, et il est possible d'observer des états de dépression. Le THC a pour propriété de se fixer dans les tissus graisseux et de n'être éliminé que très lentement,



*Cannabis  
séché*

*Résine  
de cannabis*

jusqu'à 6 jours après une forte consommation. Le dosage de THC dans le sang ou dans l'air expiré est possible, mais il n'est pas possible comme pour l'alcool de mettre en relation un taux sanguin et les capacités de conduite automobile, par exemple. On admet néanmoins que les effets d'une cigarette contenant moins de 20 mg de cannabis auront disparu au bout de 4 heures.

### MÉCANISMES D'ACTION

Les cannabinoïdes et en particulier le tétrahydrocannabinol se lient aux récepteurs cannabinoïdes CB1, récemment découverts. Les fonctions naturelles de ce récepteur sont en cours d'étude. Les récepteurs cannabinoïdes sont présents en forte densité dans le système limbique (dont le noyau accumbens, dans le cervelet, l'hippocampe et le cortex).

### TOXICITÉ ET DÉPENDANCE

La consommation de cannabis altère la mémoire à court terme, sans que cela semble avoir de conséquence sur la mémoire à long terme et la capacité à comprendre et à apprendre. Des études épidémiologiques supplémentaires seraient nécessaires pour étudier ce phénomène. Bien que cela soit souvent affirmé, les études n'ont pas confirmé d'effet d'absence de motivation chez ceux qui ont consommé de fortes doses de cannabis pendant de longues périodes. La relation entre consommation de cannabis et risques dans la conduite des véhicules a donné des résultats souvent contradictoires. Il est cependant clair que les effets de somnolence produits par l'absorption de cannabis peuvent être dangereux pour

la conduite des véhicules. Des épisodes d'anxiété et de panique ont été décrits au cours des premières consommations.

**On ne peut totalement exclure que le cannabis favorise l'apparition d'épisodes dépressifs aigus chez certains sujets prédisposés.**

Que ce soit d'après les effets sur les comportements ou par examen des tissus nerveux au microscope ou par imagerie médicale, on n'observe pas de toxicité neurologique au cannabis.

Le risque de dépendance pour une consommation occasionnelle est faible. Pour ceux qui ont consommé du cannabis à forte dose, il a été décrit des signes de nervosité, des troubles du sommeil et une diminution d'appétit qui disparaissent rapidement. Ceci pourrait être lié à une élimination lente du produit. On estime que moins de 10 % des gros consommateurs ont du mal à abandonner leur consommation.

Des expériences sur l'animal ont été conduites pour tenter de recréer la théorie de l'escalade de la consommation du cannabis vers l'héroïne. Les animaux à qui il a été donné du cannabis de manière chronique puis de la morphine, ne se sont pas comportés dans les tests de préférence de place différemment que ceux qui n'avaient pas reçu de cannabis avant la morphine. La fumée de cannabis contient les mêmes éléments toxiques et cancérigènes (goudrons) pour les poumons que ceux du tabac.

Des inflammations bronchiques, des troubles asthmatiques et des altérations des fonctions respiratoires ont été observés chez les gros fumeurs de cannabis (plus de 10 cigarettes par jour). Il n'existe pas pour l'instant d'études

**On ne peut totalement exclure que le cannabis favorise l'apparition d'épisodes dépressifs aigus chez certains sujets prédisposés.**



**La fumée de cannabis contient les mêmes éléments toxiques et cancérigènes (goudrons) pour les poumons que celle du tabac.**



ON ESTIME  
QUE MOINS DE  
**10%**  
DES GROS  
CONSOmmATEURS  
ONT DU MAL  
À ABANDONNER  
LEUR CONSOMMATION.

sur l'effet à long terme d'une consommation de cannabis fumé, associé ou non au tabac, sur le cancer du poumon. Cependant, en cas de consommation importante, le risque de tumeur des voies respiratoires existe incontestablement.

Des effets sur les hormones sexuelles et la fertilité ont été évoqués. Mais aucune étude sur un nombre suffisant de personnes montrant des effets sur la fertilité, l'avortement spontané ou l'accouchement prématuré n'a été publiée à ce jour. Des études supplémentaires seraient nécessaires. Beaucoup d'inconnues demeurent dans la compréhension des mécanismes d'action des cannabinoïdes, et même s'ils sont parmi l'ensemble des drogues les moins toxiques, leur consommation répétée n'est pas souhaitable.

#### RÉDUCTION DES RISQUES

Éviter la consommation, plus encore chez les plus jeunes. Ne pas consommer en cas de conduite de véhicules ou de machines. Éviter la consommation en période scolaire (perte d'attention).

Ne pas mélanger avec d'autres produits psychoactifs.

#### CANNABINOÏDES

DÉPENDANCE PHYSIQUE	FAIBLE
DÉPENDANCE PSYCHIQUE	FAIBLE
NEUROTOXICITÉ	PAS DÉMONTRÉE
TOXICITÉ GÉNÉRALE	TRÈS FAIBLE

## LE TABAC



### ORIGINE

Cette plante a été rapportée d'Amérique du Sud par Jean Nicot en 1560. Ses feuilles séchées ont été vite consommées à travers l'Europe et le monde entier, mâchées, prisées, puis fumées en pipes, cigares et cigarettes.

### EFFETS

Le tabac fumé a un effet psychostimulant avec augmentation de la vigilance et de la capacité de réflexion. Les fumeurs ressentent peu d'euphorie, peu de modification d'humeur et pas d'hallucination. En revanche, le manque de nicotine provoque une humeur négative. L'effet de l'action est de courte durée (les récepteurs se désensibilisent très rapidement) et conduit à répéter la consommation. L'usage prolongé de tabac entraîne une très forte dépendance.

### MÉCANISMES D'ACTION

La nicotine est l'alcaloïde principal contenu dans les feuilles de tabac. C'est aussi le plus étudié. D'autres produits moins connus pourraient également être actifs : normicine, anabasine, anatabine. La nicotine imite l'action d'un neuromédiateur naturel, l'acétylcholine. Elle se lie aux récepteurs nicotiques dans le système nerveux, y compris dans le cerveau. Au niveau périphérique la nicotine active le système neurovégétatif, c'est-à-dire le système qui fait fonctionner les fonctions vitales de l'organisme (système respiratoire, système digestif, système circulatoire...).

**Les fumeurs ressentent peu d'euphorie, peu de modification d'humeur et pas d'hallucination. En revanche, le manque de nicotine provoque une humeur négative.**

DÉPENDANCE PHYSIQUE	FORTE
DÉPENDANCE PSYCHIQUE	TRÈS FORTE
NEUROTOXICITÉ	0
TOXICITÉ GÉNÉRALE	TRÈS FORTE (CANCER)

La nicotine augmente en particulier la pression artérielle et accélère le rythme cardiaque en stimulant les glandes surrénales. La nicotine facilite également la libération des endomorphines ce qui expliquerait en partie son effet antalgique.

Au niveau du cerveau, la nicotine stimule les récepteurs nicotiques de différentes structures cérébrales.

L'effet *éveillant* de la nicotine serait due à la stimulation d'une zone située au niveau central du cerveau nommée locus coeruleus.

L'effet *antidépresseur* de la nicotine se produirait en rééquilibrant la dégradation de certains neuromédiateurs par tomographie à émission de positrons. On avance l'hypothèse que certaines personnes très dépendantes utilisent le tabac pour soigner une dépression.

L'effet *coupe-faim* serait dû à l'action de la nicotine sur certains centres du cerveau responsables du contrôle de la prise alimentaire (hypothalamus). Il pourrait aussi être du au fait que la nicotine augmente la présence de glucose dans le sang, réduisant ainsi la sensation de faim.

Comme toutes les autres substances psychoactives induisant une dépendance, la nicotine accroît la libération de dopamine par certains neurones.

## TOXICITÉ ET DÉPENDANCE

La nicotine n'est pas neurotoxique. Des études épidémiologiques ont montré un effet protecteur vis-à-vis de la maladie de Parkinson (dégénérescence des neurones dopaminergiques) chez les fumeurs de tabac, mais ce phénomène pourrait être dû, non pas à la nicotine elle-même, mais à d'autres constituants de la fumée du tabac. La toxicité du tabac s'exerce surtout sur la sphère ORL (cancer, dysplasie ou anomalie de la muqueuse), sur le système pulmonaire (bronchites chroniques, cancer du poumon) et sur le système cardio-vasculaire (infarctus du myocarde). En France, on estime que 60 000 décès par an sont dus au tabac. Il est à craindre que le nombre de ces décès aille en augmentant, étant donné le maintien à un niveau élevé de la consommation de tabac (environ un tiers de la population est constituée de fumeurs) et au fait que le temps d'installation des maladies est long.



*En France, on estime que 60 000 décès par an sont dus au tabac.*



*Le système de soins (médecins généralistes et médecins spécialisés des centres de sevrage) peut apporter une aide importante pour favoriser et accompagner le sevrage.*



*Dans l'état actuel de la connaissance des risques liés à la consommation de tabac, la durée de consommation est beaucoup plus déterminante que la quantité quotidienne consommée.*

## TRAITEMENT ET RÉDUCTION DES RISQUES

L'aide à l'arrêt de la consommation de tabac s'organise lentement en France. Bien que l'arrêt du tabac sans aucune aide médicalisée soit le plus fréquent, le système de soins (médecins généralistes et médecins spécialisés des centres de sevrage) peut apporter une aide importante pour favoriser et accompagner le sevrage.

Les substituts nicotiques doivent être pris à doses suffisantes pour diminuer au maximum les symptômes de manque. Par ailleurs, d'autres traitements adjuvants peuvent être nécessaires (anxiolytiques, voire antidépresseurs). La limitation de la prise de poids nécessite également un suivi hygiéno-diététique.

La réduction des risques en terme de consommation de tabac est pour l'instant rarement évoquée. Le risque cardio-vasculaire disparaît rapidement après l'arrêt de la consommation, mais le risque cancérigène ne répondrait pas à un effet seuil, mais à une loi de tout ou rien (mutation cancérigène ou pas). Dans l'état actuel de la connaissance des risques liés à la consommation de tabac, la durée de consommation est beaucoup plus déterminante que la quantité quotidienne consommée. Diminuer en quantité sa consommation n'apporte qu'un gain relativement faible par rapport à l'arrêt du tabac.

Néanmoins, si l'abstinence de consommation du tabac est l'idéal à atteindre, il est probablement préférable de diminuer sa consommation de tabac et/ou la teneur en goudrons des cigarettes que de ne rien changer à sa consommation.

**Le risque d'installation d'un comportement de consommation d'usage nocif, abusif ou d'une dépendance n'est pas le même pour tout le monde. La prédisposition à l'abus et à la dépendance est influencée par le patrimoine génétique et les stress répétés vécus durant la gestation et l'enfance. Elle tient à l'environnement psychologique et social de chaque individu.**

Cette conclusion est confortée à la fois grâce à des résultats d'expérimentations animales et au constat clinique révélant souvent des dépendances chez des sujets qui souffrent parallèlement de difficultés psychopathologiques.

Bien qu'ayant des modes d'action différents, la plupart des substances psychoactives conduisent à la stimulation des mêmes systèmes, en particulier la voie dopaminergique mésocorticolimbique. Ce système est essentiel dans la survie de l'espèce et dans la régulation positive de l'humeur au quotidien. Les produits les plus dangereux sont ceux qui sensibilisent anormalement ce système et le perturbent. La dangerosité comparée des drogues peut être examinée selon plusieurs axes.

- **Les dépendances majeures** : celles dont il est le plus difficile de se défaire sont l'héroïnomanie, l'alcoolisme et le tabagisme.
- **Les risques sociaux liés à la consommation** : ils concernent les produits qui peuvent favoriser des comportements agressifs, violents ou incontrôlés (conduite automobile). Ces consommations sont respectivement l'abus d'alcool, de psychostimulants en général et de cocaïne (crack) en particulier.

- **La toxicité neurologique et générale, c'est-à-dire sur l'ensemble des organes** : les consommations d'alcool et de tabac représentent le plus grand nombre de consommateurs ; elles sont impliquées dans la survenue de cancers et de maladies cardio-vasculaires. L'injection d'héroïne ou de tout autre produit administré par voie veineuse est également dangereuse pour l'ensemble de l'organisme, notamment du fait des risques infectieux et toxiques liés à cette voie d'administration et au partage des seringues (hépatites virales, sida).

Des thérapeutiques adaptées, médicamenteuses et psychologiques, ont montré leur efficacité dans l'aide au sevrage des personnes dépendantes. Il est important de rappeler que les phénomènes addictifs ne sont pas irréversibles. Néanmoins, si de nombreux progrès ont été faits, les mécanismes cellulaires de l'addiction restent incompris. Il est donc important et urgent de développer des travaux de recherche complémentaires.

Pour conclure, il faut noter qu'il n'y a pas de drogue sans danger, aucune n'est totalement dépourvue de toxicité et toutes sont susceptibles d'engendrer des dépendances plus ou moins fortes. Il est donc nécessaire d'expliquer simplement, sans dramatisation excessive, mais également sans complaisance, les risques encourus par les consommateurs excessifs et réguliers, en distinguant clairement les degrés de dangerosité des divers produits. Les politiques de prévention doivent faire apparaître que la déchéance physique et morale que peut entraîner la dépendance à une drogue s'oppose à la recherche vitale de liberté, d'authenticité et de bonheur justement réclamée par la jeunesse.

**ANNEXE : MÉCANISMES D'ACTION COMPARÉS**  
 (D'APRÈS DAVID J. NUTT, LANCET 1996 ; 347 : 31-36)

MÉCANISME	NEUROMÉDIATEUR OU RÉCEPTEURS
-----------	---------------------------------

**IMITATION DE L'ACTION DES NEUROMÉDIATEURS NATURELS**

OPIOÏDES	ENDORPHINE, ENKÉPHALINE
----------	-------------------------

ALCOOL	GABA-A, ENKÉPHALINE
--------	---------------------

BENZODIAZÉPINE	GABA-A
----------------	--------

NICOTINE	ACÉTYLCHOLINE
----------	---------------

CANNABIS	ANANDAMIDE
----------	------------

LSD	SÉROTONINE ET DOPAMINE
-----	------------------------

**AUGMENTATION DE LA SÉCRÉTION DES NEUROMÉDIATEURS NATURELS**

COCAÏNE	DOPAMINE
---------	----------

AMPHÉTAMINE	DOPAMINE
-------------	----------

ECSTASY	SÉROTONINE / DOPAMINE
---------	-----------------------

**BLOCAGE DES NEUROMÉDIATEURS NATURELS**

ALCOOL	GLUTAMATE
--------	-----------



**Drogues Info Service,**  
service national d'accueil téléphonique anonyme et gratuit 7 jours sur 7.



Site web : [www.drogues.gouv.fr](http://www.drogues.gouv.fr)

Ce livret fait partie de la Collection "Drogues : savoir plus".

*Il a été rédigé à partir du rapport remis en juin 1998 au secrétaire d'État à la Santé par le professeur Bernard Roques "La dangerosité des drogues" (ed. La documentation française - Odile Jacob, Paris - 1999), sous la responsabilité éditoriale de Nicole Maestracci, présidente de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT) en collaboration avec le Comité Français d'Éducation pour la Santé (CFES)*

**Rédacteur :** Docteur Pierre Arwidson (Comité Français d'Éducation pour la Santé - CFES).

**Coordination rédactionnelle :** Danielle Vasseur (CFES), Patrick Chanson (MILDT).

**Validation scientifique :** Professeur Bernard Roques, Pharmacochimie Moléculaire et Structurale, INSERM U 266, CNRS URAD 1500, Université René Descartes, Jean-Pol Tassin, Directeur de Recherche INSERM, Collège de France. INSERM.U.114.

**Comité de lecture** présidé par Madame Nicole Maestracci, Présidente de la MILDT, Docteur Françoise Bélingard-Deybach, Madame Alice Guiton, Docteur Emmanuelle Wollman, chargées de mission à la MILDT.

**Secrétariat de rédaction :** Agnès Mückensturm.

**Édition et diffusion :** Comité Français d'Éducation pour la Santé (CFES).  
2, rue Auguste Comte - BP 51 - 92174 Vanves Cedex.  
Minitel : 36.15 CFES.

Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT).  
10, place des cinq Martyrs du Lycée Buffon - 75506 Paris Cedex 15  
Tél : 01 40 56 63 00 - Fax : 01 40 56 63 13

Photos : Frédéric de Gasquet.

Illustrations : Gilbert Noury.

Décembre 1999.