

PHARMACOCINETIQUE DES DROGUES ADDICTOGENES

Capacité d'addictologie

- I. EVOLUTION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE DES ACTES ANALYTIQUES
- II. TECHNIQUES ANALYTIQUES ET LEURS LIMITES
- III. APPORT DE LA PHARMACOLOGIE ET INTERPRETATION DES RESULTATS
 - LES DIFFERENTS COMPOSES OPIACES NATURELS ET SEMI-SYNTHETIQUES
 - LES DIFFERENTS COMPOSES OPIACES SYNTHETIQUES : BUPRENORPHINE, METHADONE...
 - LA COCAINE
 - LES AMPHETAMINES
 - LE CANNABIS
 - AUTRES : BENZODIAZEPINES, NOUVELLES DROGUES ILLICITES

Pr.M.Galliot-Guilley



SUBSTANCES PSYCHOACTIVES USUELLEMENT RECHERCHEES

Opiacés

Cocaïne

Cannabis

Amphétamines

Autres : benzodiazépines



TOXICOMANIE
 Activité analytique
Recherches urinaires (B95)
 Laboratoire de Toxicologie biologique
 Hôpital Lariboisière

ANNEE	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Opiacés	6734	5338	5000	4823	4352	3511	3384	3886	4208	3864	4274	3451	2592	2562	2635	2735	3070	3388	3446
Cannabis	1038	1511	1906	1890	1781	1759	1736	1838	1793	1886	2521	2279	1918	2482	2636	2501	2943	5098	3928
Cocaïne	3108	3165	3093	3388	3113	2470	2144	2971	3415	3293	3600	2797	2297	2450	2600	2679	3031	3382	3458
Amphétamines	975	808	856	904	853	885	1157	1325	1572	1390	2153	1997	2090	2313	2478	2173	2441	2970	3042
Divers (Méthadone, dextropropoxyphène, Buprénorphine, tramadol)	6658	14200	10879	8116	7244	5616	4939	5856	6741	7417	7733	6684	4059	5826	5366	7091	7775	9224	9033
TOTAL	18513	25022	21734	19121	17343	14241	13360	15876	17729	17850	20281	17208	12956	15633	15715	17179	21274	24062	22907

EVOLUTION DES CONSOMMATEURS REGULIERS ET EXPERIMENTATEURS DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES EN FRANCE PARMIS LES 12-75 ans ENTRE 2002 ET 2011

(d'après les données de l'OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies)

Consommateurs réguliers

	2002	2011	Evolution en 9 ans
Alcool	12,9 millions	9,7 millions	- 25 %
Tabac	11,9 millions	14,7 millions	+ 23 %
Cannabis	6 millions	1 million (1,6 million en 2012)	- 16 %

Consommateurs «expérimentateurs»

Héroïne	500 000	588 000	+ 1,2 %
Cocaïne	850 000	1,7 million	+ 50 %
Cannabis	16 millions	13,5 millions	- 16 %
Ecstasy	350 000	1,3 million	+ 3,7 %

NATURE DU PRELEVEMENT

- le plus souvent, l'**URINE** :
moins invasif
plus facile à analyser
- rarement, le **SANG TOTAL**
- les **CHEVEUX** et la **SUEUR**
- la **SALIVE**



Méthodes de repérage (1)

TECHNIQUES IMMUNOCHIMIQUES

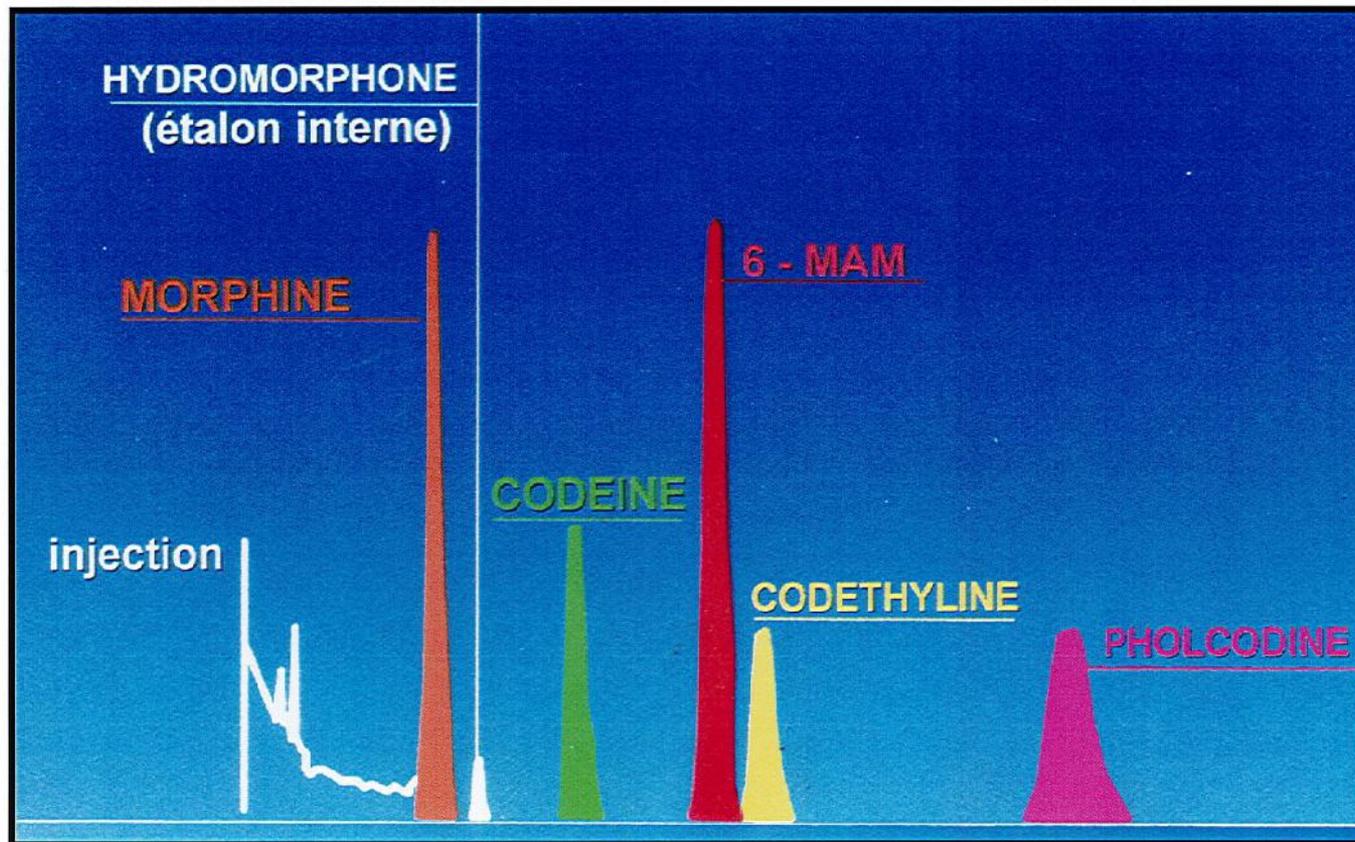


Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">- Microméthodes et tests unitaires	
<ul style="list-style-type: none">- Fournis par le fabricant -> <i>simplicité</i>	<ul style="list-style-type: none">- Coût élevé- Conservation limitée
<ul style="list-style-type: none">- Rôle d' « extracteur » -> <i>pas d'extraction préalable</i>	<ul style="list-style-type: none">- Problèmes de spécificité -> <i>très variable selon les anticorps</i>- Réactions croisées

INTERPRETATION DES TESTS IMMUNOCHIMIQUES

	ETALON NEGATIF		ETALON FAIBLE Cut off		ETALON MOYEN
COCAINE (Benzoylecgonine, ng/mL)	0	N E G A T I F	300	P O S I T I F	3000
OPIACES (Morphine, ng/mL)	0		300		1000
CANNABIS (Acide delta-9-THC, ng/mL)	0		20		100
	0		50		150
	0		100		200
AMPHETAMINES d-amphétamine (ng/mL) d-méthamphétamine (ng/mL)	0		300		2000
		1000			
METHADONE (ng/mL)	0	300	1000		

SEPARATION DES OPIACES PAR HPLC



Méthodes de repérage (2)

TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES

HPLC et CPG

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">- Séparation des molécules- Répétabilité et reproductibilité- Spécificité- Identification moléculaire- Mesure quantitative- Coût de fonctionnement modéré	<ul style="list-style-type: none">- Appareillages coûteux- Techniques délicates :<ul style="list-style-type: none">-> <i>compétence de l'opérateur</i>-> <i>performance du matériel</i>- Temps de préparation long- Pas de technique universelle



OPIACES NATURELS et SYNTHETIQUES

	OPIACES NATURELS					OPIACES SYNTHETIQUES (Morphino-mimétiques)				
Molécules	Héroïne	Codéine	Codéthyline	Pholcodine	Morphine	Péthidine	Méthadone	Buprénorphine	Dextro-Propoxyphène	Tramadol
Spécialités		← 74 spécialités →			Skénan Moscontin	Dolosal		Temgésic Subutex	Antalvic	
Délais (au niveau urinaire) :										
-d'apparition	Quelques minutes (6-MAM)	← Quelques heures →			Quelques Heures	< 1 heure	Quelques heures	< 1 heure	1 à 2 heures	2 heures
-de disparition	Qq heures (6-MAM) Qq jours (morphine)	← Quelques jours →			24 à 72 Heures (morphine)	1 jour	5 à 7 jours	1 jour	5 à 7 jours	2 jours
Dépistage urinaire de base par méthodes immuno-chimiques (B95)	← Déteçtés GLOBALEMENT →					Non Déteçté	Déteçté par AC spécifique	Non Déteçté	Déteçté par AC spécifique	Non Déteçté
Confirmation et identification des molécules et/ou de leurs métabolites :										
- HPLC (B120)	← DIFFERENCIATION des différents opiacés naturels →					-	Déteçté	Déteçté	Déteçté	Déteçté
- CG/SM (B300 à B500)	Identifica-tion de la 6-MAM	Identifi-cation	Identifi-cation	Identifi-cation	Identifi-cation	Identifi-cation	Identifi-cation	Identifi-cation	Identifi-cation	Identifi-cation

OPIACES

NATURELS
détectés
globalement

SYNTHETIQUES
détectés
individuellement

	Au niveau urinaire, délais moyens	
	d'apparition :	de disparition :
Héroïne	Quelques minutes (6-MAM)	Quelques heures (6-MAM) Quelques jours (morphine)
Codéine Codéthyline Pholcodine Dihydrocodéine et Hydrocodone Oxycodone Hydromorphone <i>(plusieurs dizaines de spécialités)</i>	Quelques heures	Quelques jours (morphine) Forme LP. Quelques jours
Morphine <i>Skénan®, Moscontin®</i>	Quelques heures	24 à 72 heures (morphine)

Péthidine <i>Dolosal®</i>	< 1 heure	1 jour
Méthadone	Quelques heures	5 à 7 jours
Buprénorphine <i>Temgésic® Subutex®</i>	< 1 heure	1 jour
Dextropropoxyphène <i>Antalvic®</i>	1 à 2 heures	5 à 7 jours
Tramadol	2 heures	2 jours

FORMULES PHARMACEUTIQUES ET PRODUITS CONSEIL
contenant de la CODEINE en 2012

°ALGICALM comprimés
°ANTARENE CODEINE comprimés (Vidal)
>ASPEGIC CODEINE poudre
°CLARADOL CODEINE comprimés
>CODATUX sirop
°CODEDRILL solution buvable
°CODENFAN sirop
°CODOLIPRANE comprimés
>COMPRALGYL comprimés
°DAFALGAN CODEINE comprimés
°DICODIN comprimés
>DINACODE CODEINE sirop
°EUPHON sirop / gélules
>FLUDOUCIL sirop
>GAOSEDAL CODEINE comprimés
°KLIPAL CODEINE comprimés à 50 & 25 mg.
°LINDILANE comprimés
°NEO-CODION comprimés / sirop / suppositoires
°NOVACETOL comprimés
°PADERYL comprimés / sirop
>PARACETAMOL CODEINE GNR comprimés sol.)
(9 spécialités)
>PNEUMOGENOL sirop
°POLERY sirop
°PRONTALGINE comprimés
>PULMOBAILLY solution buvable
>PULMOSENUM solution buvable
>RHINATUX gélules
°SEDASPIR comprimés
>SUPADOL comprimés
>TERPINE GONNON comprimés
>THIOPECTOL sirop
°TUSSIPAX solution buvable / sirop / gouttes
>VEGADEINE suppositoires

VIDAL 2012 PAPIER :

18

+

PRODUITS « CONSEIL » :

15

=

33*

© Professeur M. GALLIOT-GUILLEY
Laboratoire Toxicologie LARIBOISIÈRE
PARIS 2012.

***33 formules pharmaceutiques mais plusieurs spécialités par formule**

FORMULES PHARMACEUTIQUES ET PRODUITS CONSEIL contenant de la CODETHYLINE en 2012

- >CODATUX sirop
- >EPHYDION comprimés / sirop / solution buvable
- >PETER'S SIROP sirop
- °TUSSIPAX gouttes / solution buvable
- >VEGETOSERUM sirop

VIDAL 2012 PAPIER
1
+
<u>PRODUITS CONSEIL :</u>
<u>4</u>
=
5*

* 5 formules pharmaceutiques mais plusieurs spécialités par formule

FORMULES PHARMACEUTIQUES ET PRODUITS CONSEIL contenant de la PHOLCODINE en 2012

L'exonération de la pholcodine a été supprimée en 2013

- >ATOXXX capsules
- °BIOCALYPTOL sirop
- °BIOCALYPTOL sans sucre (Vidal)
- >CODOTUSSYL TOUX SECHE sirop / elixir
- °DIMETANE sirop sans sucre
- °HEXAPNEUMINE sirop / suppositoires
- >ISOMYRTINE capsules
- >PULMOSODYL sirop
- >VALDA TOUX SECHE SANS SUCRE sol.buvable

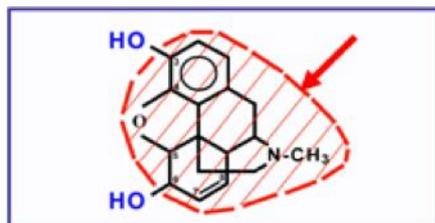
VIDAL 2012 PAPIER
4
+
<u>PRODUITS « CONSEIL »</u>
<u>5</u>
=
9*

* 9 formules pharmaceutiques mais plusieurs spécialités par formule

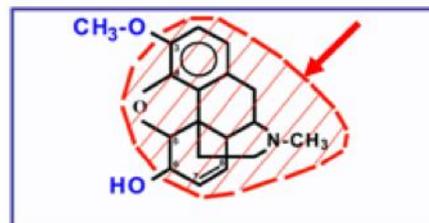
MOLECULES OPIACEES RECONNUES PAR L'ANTICORPS

1. Médicaments inscrits à la pharmacopée

Morphine



Codéine



Codéthylène

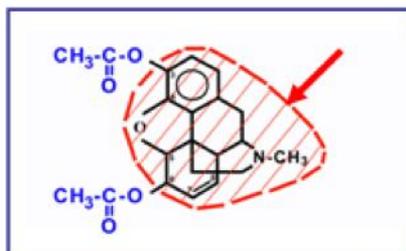


Pholcodine

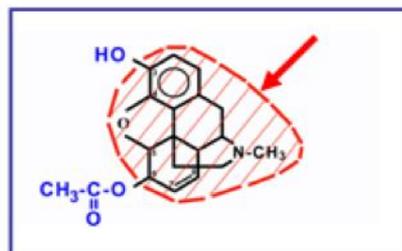


2. Molécules opiacés « illicites »

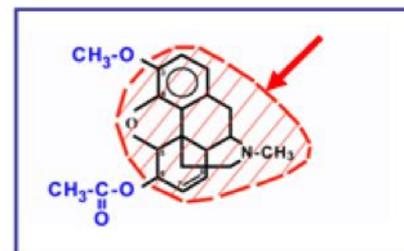
Diacétyl-morphine (Héroïne)



Monoacétyl-6-morphine



Acétylcodéine



**CODEINE
CODETHYLIN
PHOLCODINE**

**HEROINE
↓
6 - MAM**



**Morphine
3-sulfate**

**glucuro-
conjugaison**

**nor-
morphine
|
glucuro-
conjugaison**

**URINE
48h après
administration**

3-10 %

4-9 %

66-70 %

1-4 %

LES OPIACES NATURELS

Métabolites et temps moyen de présence dans l'urine

Prise	Métabolites urinaires		Temps
Héroïne	→ 6-MAM → quelques heures	Morphine	48 heures
Morphine	→	Morphine	48 heures
Codéine	→	Morphine	4 jours
Codéthyline	→	Morphine	4 jours
Pholcodine	→	Morphine	15 jours

URINE

Dépistage des opiacés par immunoenzymologie

REACTION -

OPIACES SYNTHETIQUES ?



Chromatographies :

- Buprénorphine
- Méthadone
- Péthidine
- Dextropropoxyphène
- Tramadol

REACTION +

PRESENCE D'OPIACES NATURELS



Chromatographie



	Morphine	Codéine	Codéthylène	Pholcodine	6-MAM
1er cas	+	-	-	-	-
2e cas	+	+	-	-	-
3e cas	+	-	+ et/ou	+	-
4e cas	+	-	-	-	+

SUBSTANCES PSYCHOSTIMULANTES

	COCAINE	AMPHETAMINES	CANNABIS	L.S.D.
--	----------------	---------------------	-----------------	---------------

Délais (au niveau urinaire) :

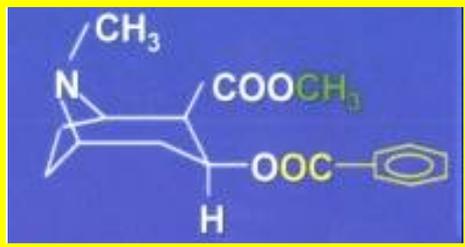
- d'apparition	12 à 24 h (métabolite)	Quelques heures	Quelques heures	Quelques minutes
- de disparition	24 à 72 h	1 à 3 jours	Plusieurs semaines	~ 12 heures

Confirmation et identification :

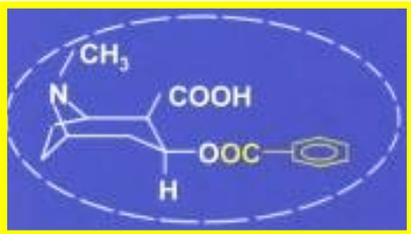
Dépistage urinaire de base par méthodes immunochimiques (B95)	Détection du métabolite	Déteçtés GLOBALEMENT	Détection du métabolite	Non déteçté
- HPLC	Déteçté	Déteçté	Déteçté	Déteçté
- CG/SM	Identification	Identification	Identification	Identification



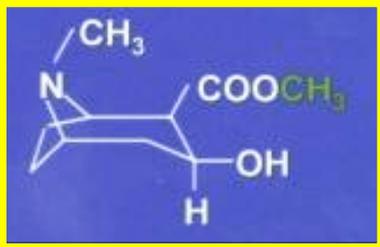
METABOLISME DE LA COCAINE



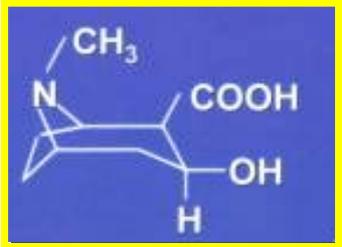
Cocaïne
(t 1/2 = 1,5 heures)



Benzoylecgonine
(t 1/2 = 7,5 heures)



**Ester méthylique
de l'ecgonine**
(t 1/2 = 3,6 heures)

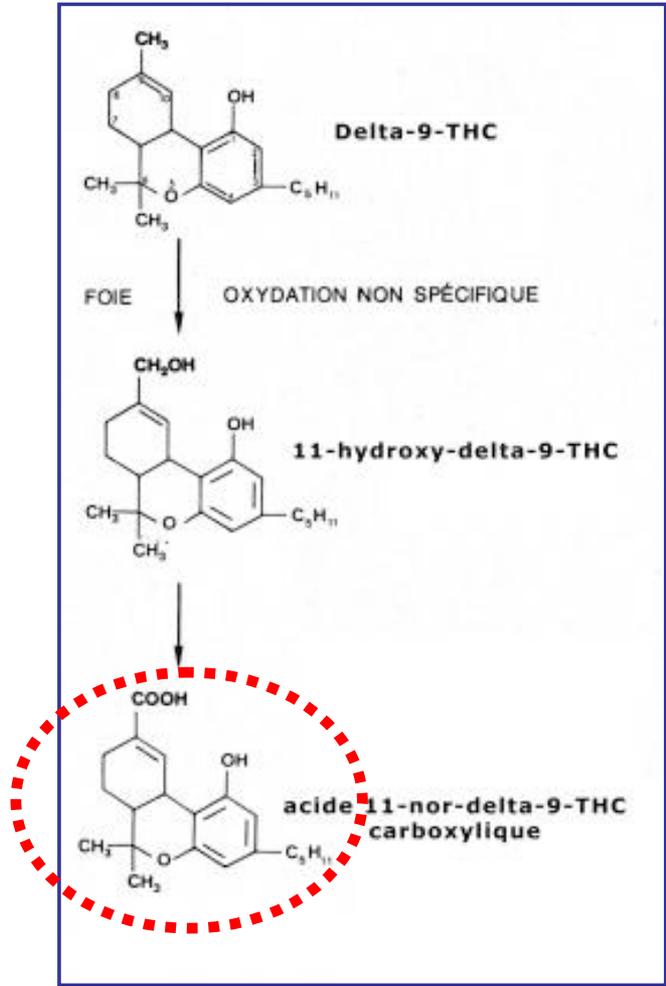


Ecgonine

ELIMINATION URINAIRE DE LA COCAINE ET DE SES METABOLITES

Proportions de la dose administrée par voies intra-nasale ou IV retrouvées dans l'urine		Temps
Cocaïne	1 à 10 %	10 h (négatif en 24 h)
Benzoylecgonine	35 à 45%	24 à 80 h
Ester méthylique de l'ecgonine	environ 40 %	30 à 40 h

Métabolisme du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC)

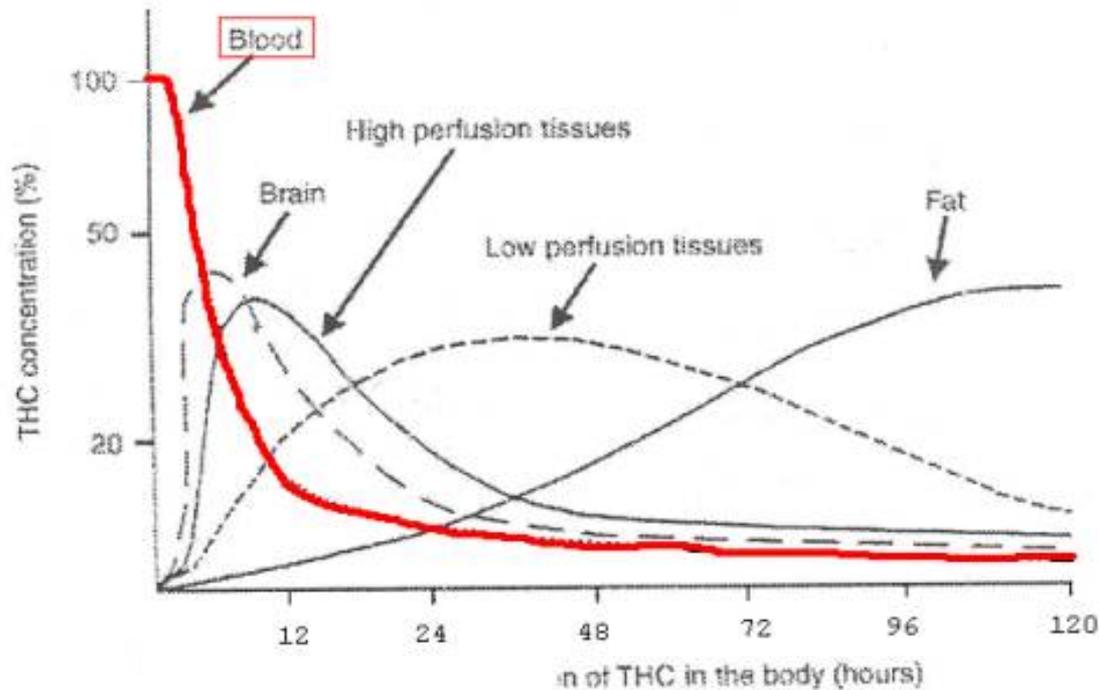


POSITIVITE AVEC LES KITS « CANNABIS »

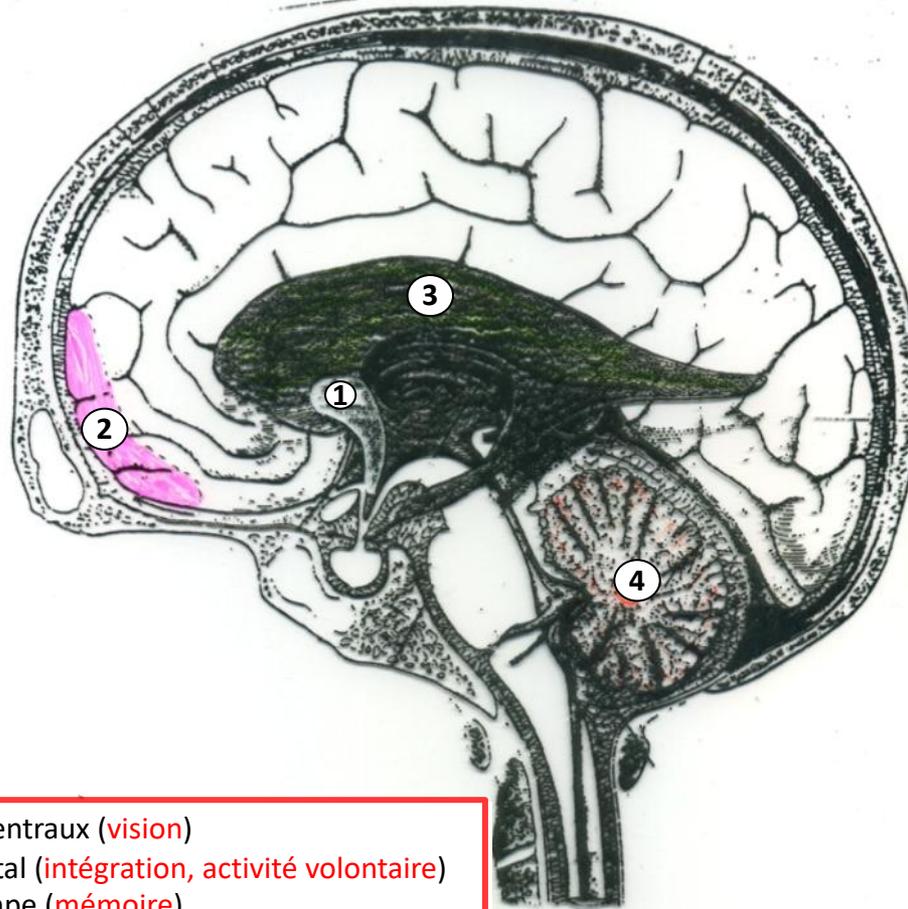
CANNABIS	SEUILS DE DETECTION	
	20 ng/mL	100 ng/mL
Prise		
1 à 2 cigarettes	Positif 3 à 5 jours	Positif 2 à 3 jours
Plus de 5 cigarettes par jour	Positif 20 à 77 jours	Positif 14 à 33 jours
Inhalation passive (8 à 9 cigarettes par jour)	Positif 1 à 2 jours	Négatif



Pharmacocinétique du THC dans l'organisme après inhalation selon Nahas (*Lum Psychopharmacol.* 2001 ; 16 : 247-55).



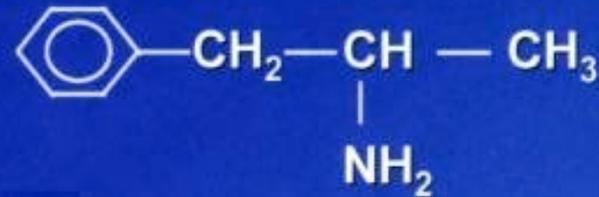
Cerveau : zones principales de fixation du THC



- 1 : noyaux centraux (**vision**)
- 2 : lobe frontal (**intégration, activité volontaire**)
- 3 : hippocampe (**mémoire**)
- 4 : cervelet (**équilibre**)

AMPHETAMINE ET DERIVES

Amphétamine (Orténal®) :



Anorexigènes amphétaminiques :

Clobenzorex (*Dinintel®*)

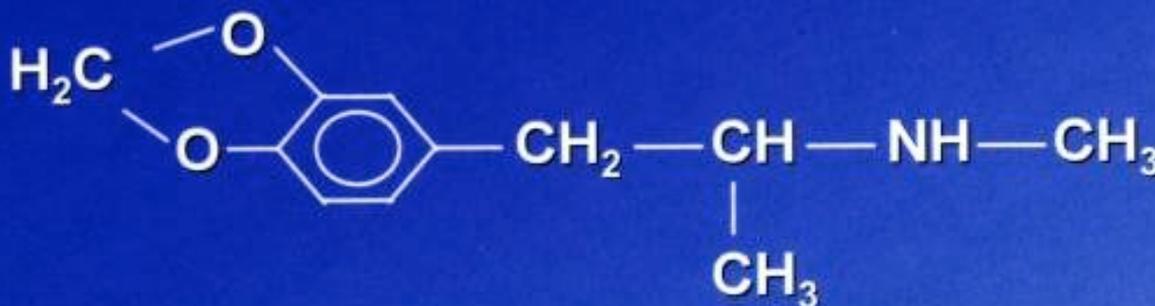
Amfépramone (*Anorex®*, *Modératan®*, *Préfamone®*,
Ténuate Dospan®)

Fenfluramine (*Pondéral®*)

Fenproporex (*Fenproporex Deglaude®*)

DERIVE ILLICITE DE L'AMPHETAMINE

Ecstasy



MDMA (3,4 méthylènedioxy-méthamphétamine)

Demi-vie = 5 à 10 heures





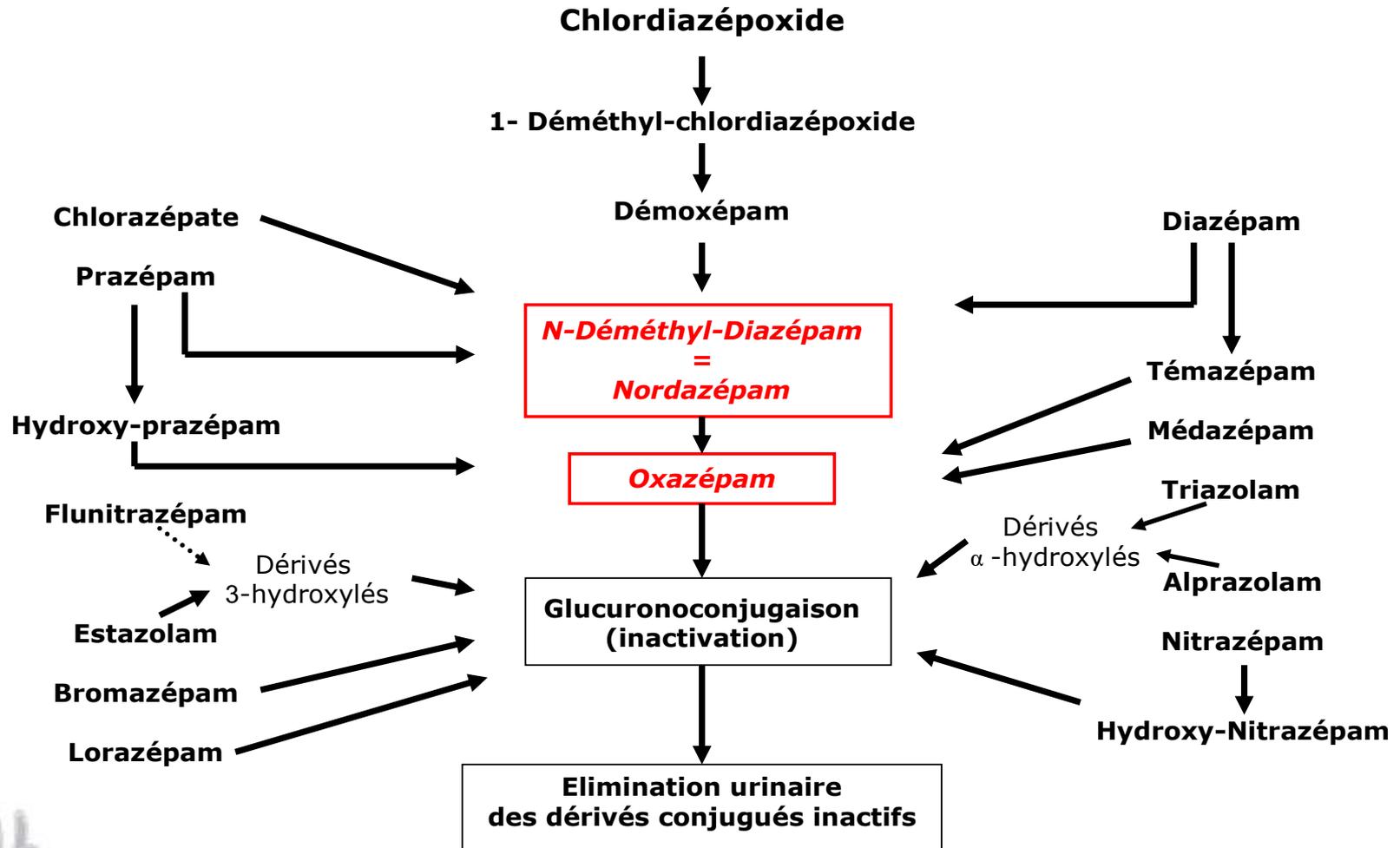
CRITERES PHARMACOCINETIQUES DES PRINCIPALES BENZODIAZEPINES

DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE	NOM DE SPECIALITE	DELAI DU PIC PLASMATIQUE	DEMI-VIE D'ELIMINATION
Alprazolam	Xanax [®]	1 h 30	12 h
Bromazépam	Lexomil [®]	2 h	20 h
Chlordiazépoxyde	Librium [®]	3 h	25 h
Clobazam	Urbanyl [®]	3 h	20 h
Clonazépam	Rivotril [®]	3 à 6 h	35 h
Clorzébate	Tranxène [®]	1 h	70 h
Clotiazépam	Vératran [®]	1 h	4 h
Diazépam	Valium [®]	1 h	30 h
Estazolam	Nuctalon [®]		17 h
Flunitrazépam	Rohypnol [®]	2 h	19 h
Loflazébate	Victan [®]	2 h	70 h
Loprazolam	Havlane [®]		10 à 20 h
Lorazépam	Témesta [®]	1 h 30	15 h
Nitrazépam	Mogadon [®]	2 h	25 h
Nordazépam	Nordaz [®]	1 h 30	70 h
Oxazépam	Séresta [®]	3 h	10 h
Prazépam	Lysanxia [®]	4 h	90 h
Témazépam	Normison [®]		5 à 8 h
Tonzopam	Sériel [®]	1 h 30	8 h

**Librium[®], Urbanyl[®], Valium[®], Nobrium[®] forment des métabolites actifs
dont la demi-vie est supérieure à celle du produit d'origine.**

 Nous ne pouvons pas afficher l'image.

SCHEMA DE LA BIOTRANSFORMATION DE CERTAINES BZD



Nouvelles drogues illicites

Depuis 2005, augmentation constante annuelle de nouvelles drogues illicites.
En 2015, 450 nouveaux produits de synthèse (NPS) circulent en Europe.

Ce sont :

- essentiellement des cannabinoïdes de synthèse plus puissants que le THC agissant sur les mêmes récepteurs (5F-PB22 —> plusieurs décès)
- des dérivés de la kétamine : méthoxétamine
- l'aminoindeole : 16 décès en 2013
- l'iboga est une plante provenant d'Afrique (Nigéria et Gabon) hallucinogène, met « en état de rêve éveillé », aurait des propriétés antiaddictives. Utilisée en soirée ou dans des « cérémonies privées » elle serait à l'origine d'engagement forcé professionnel (signature de contrat) et même sexuel

Ces substances souvent associées à l'alcool entraînent des bouffées délirantes aiguës avec agitations, hallucinations, troubles cardiaques..., pouvant conduire à la mort.

Ces substances sont achetées sur internet, En 2013, 700 « boutiques en ligne » pouvaient vendre 200 substances illicites.