

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

# 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
<b>Alcool</b>	12,9 millions	9,7 millions	- 25 %
<b>Tabac</b>	11,9 millions	14,7 millions	+ 23 %
<b>Cannabis</b>	6 millions	1 million (1,6 million en 2012)	- 16 %

## Consommateurs «expérimentateurs»

<b>Héroïne</b>	500 000	588 000	+ 1,2 %
<b>Cocaïne</b>	850 000	1,7 million	+ 50 %
<b>Cannabis</b>	16 millions	13,5 millions	- 16 %
<b>Ecstasy</b>	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

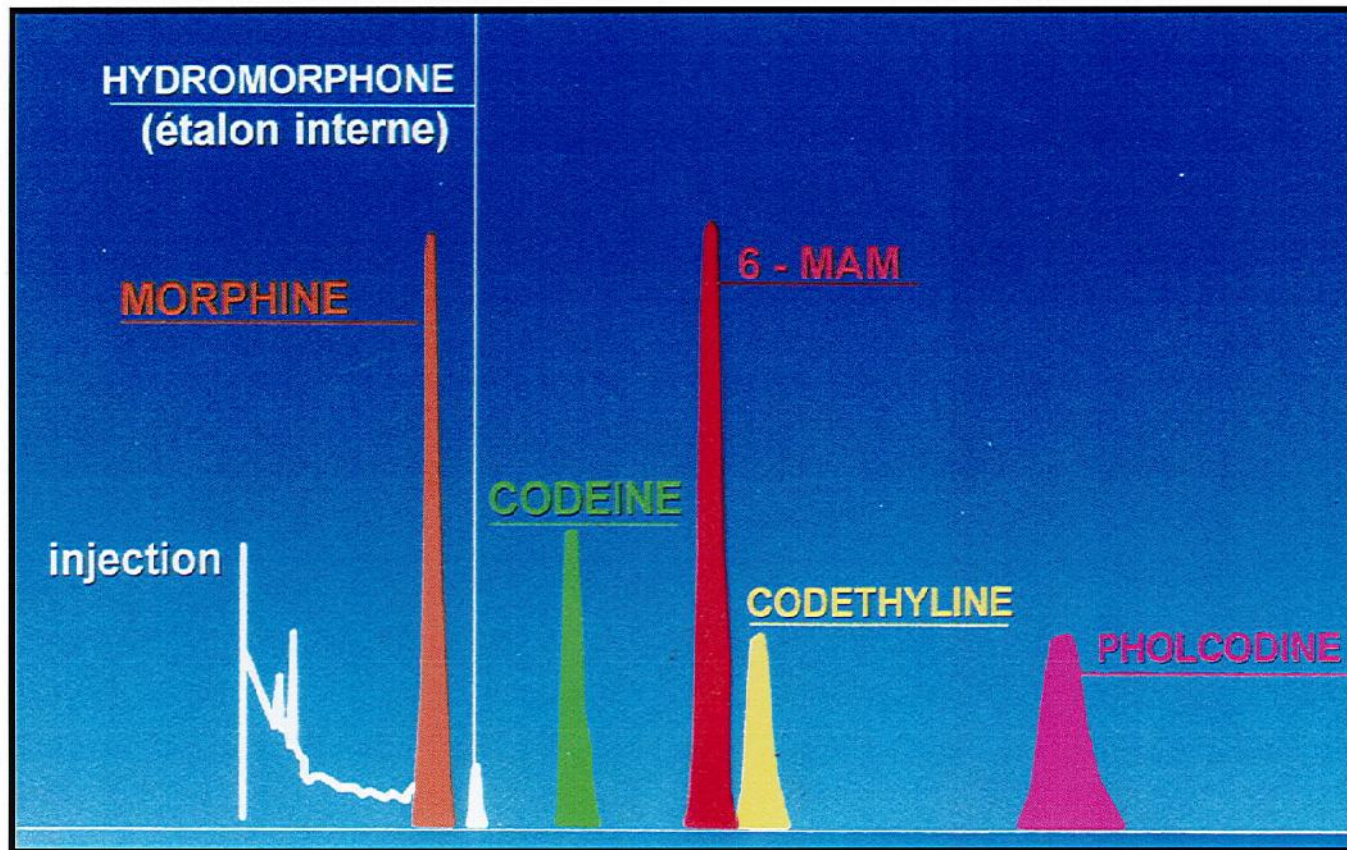


Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"><li>- Microméthodes et tests unitaires</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Fournis par le fabricant -&gt; <i>simplicité</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Coût élevé</li><li>- Conservation limitée</li></ul>
<ul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

# INTERPRETATION DES TESTS IMMUNOCHIMIQUES

	ETALON NEGATIF		ETALON FAIBLE Cut off		ETALON MOYEN
<b>COCAINE</b> (Benzoylecgonine, ng/mL)	0	N E G A T I F	300	P O S I T I F	3000
<b>OPIACES</b> (Morphine, ng/mL)	0		300		1000
<b>CANNABIS</b> (Acide delta-9-THC, ng/mL)	0		20		100
	0		50		150
	0		100		200
<b>AMPHETAMINES</b> d-amphétamine (ng/mL) d-méthamphétamine (ng/mL)	0		300		2000
		1000			
<b>METHADONE</b> (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"><li>- Séparation des molécules</li><li>- Répétabilité et reproductibilité</li><li>- Spécificité</li><li>- <b>Identification moléculaire</b></li><li>- <b>Mesure quantitative</b></li><li>- Coût de fonctionnement modéré</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Appareillages coûteux</li><li>- <b>Techniques délicates</b> :<ul style="list-style-type: none"><li>-&gt; <i>compétence de l'opérateur</i></li><li>-&gt; <i>performance du matériel</i></li></ul></li><li>- Temps de préparation long</li><li>- Pas de technique universelle</li></ul>



# OPIACES NATURELS et SYNTHETIQUES

	OPIACES NATURELS					OPIACES SYNTHETIQUES (Morphino-mimétiques)				
Molécules	Héroïne	Codéine	Codéthylène	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 :
<b>Héroïne</b>	Quelques minutes (6-MAM)	Quelques heures (6-MAM) Quelques jours (morphine)
<b>Codéine</b> <b>Codéthyline</b> <b>Pholcodine</b>  <b>Dihydrocodéine et Hydrocodone</b>  <b>Oxycodone</b>  <b>Hydromorphone</b>  <i>(plusieurs dizaines de spécialités)</i>	Quelques heures	Quelques jours (morphine)  Forme LP. Quelques jours
<b>Morphine</b> <i>Skénan®, Moscontin®</i>	Quelques heures	24 à 72 heures (morphine)

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

**\* 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>
=
<b>9*</b>

**\* 9 formules pharmaceutiques mais plusieurs spécialités par formule**

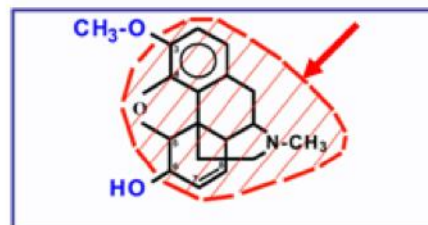
# MOLECULES OPIACEES RECONNUES PAR L'ANTICORPS

## 1. Médicaments inscrits à la pharmacopée

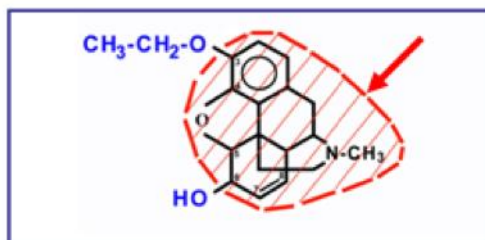
*Morphine*



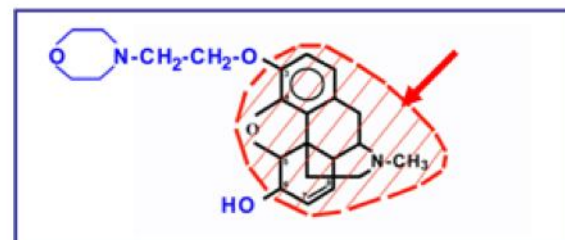
*Codéine*



*Codéthylène*



*Pholcodine*

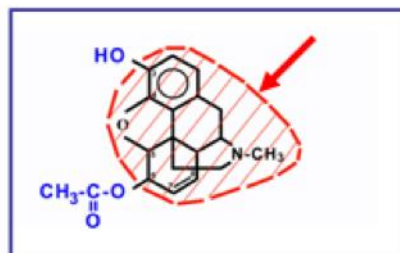


## 2. Molécules opiacés « illicites »

*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
<b>Héroïne</b>	→ 6-MAM → quelques heures	<b>Morphine</b>	<b>48 heures</b>
<b>Morphine</b>	→	<b>Morphine</b>	<b>48 heures</b>
<b>Codéine</b>	→	<b>Morphine</b>	<b>4 jours</b>
<b>Codéthyline</b>	→	<b>Morphine</b>	<b>4 jours</b>
<b>Pholcodine</b>	→	<b>Morphine</b>	<b>15 jours</b>



# 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
<b>1er cas</b>	+	-	-	-	-
<b>2e cas</b>	+	+	-	-	-
<b>3e cas</b>	+	-	+ et/ou	+	-
<b>4e cas</b>	+	-	-	-	+

# SUBSTANCES PSYCHOSTIMULANTES

	<b>COCAINE</b>	<b>AMPHETAMINES</b>	<b>CANNABIS</b>	<b>L.S.D.</b>
--	----------------	---------------------	-----------------	---------------

## Délais (au niveau urinaire) :

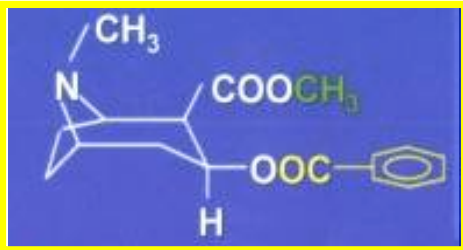
- d'apparition	12 à 24 h (métabolite)	Quelques heures	Quelques heures	Quelques minutes
- de disparition	24 à 72 h	1 à 3 jours	Plusieurs semaines	~ 12 heures

## Confirmation et identification :

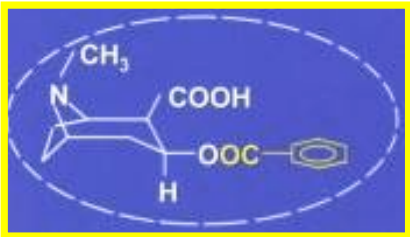
Dépistage urinaire de base par méthodes immunochimiques (B95)	Détection du métabolite	Détectés GLOBALEMENT	Détection du métabolite	Non détecté
- HPLC	Détecté	Détecté	Détecté	Détecté
- CG/SM	Identification	Identification	Identification	Identification



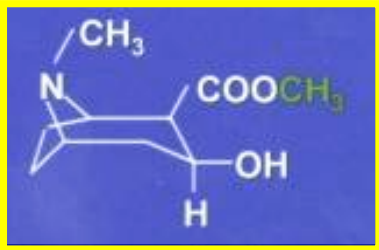
# METABOLISME DE LA COCAINE



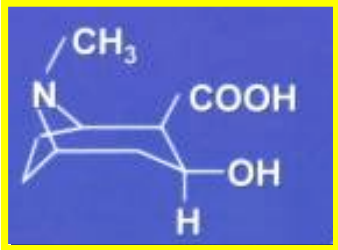
**Cocaïne**  
(t 1/2 = 1,5 heures)



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



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



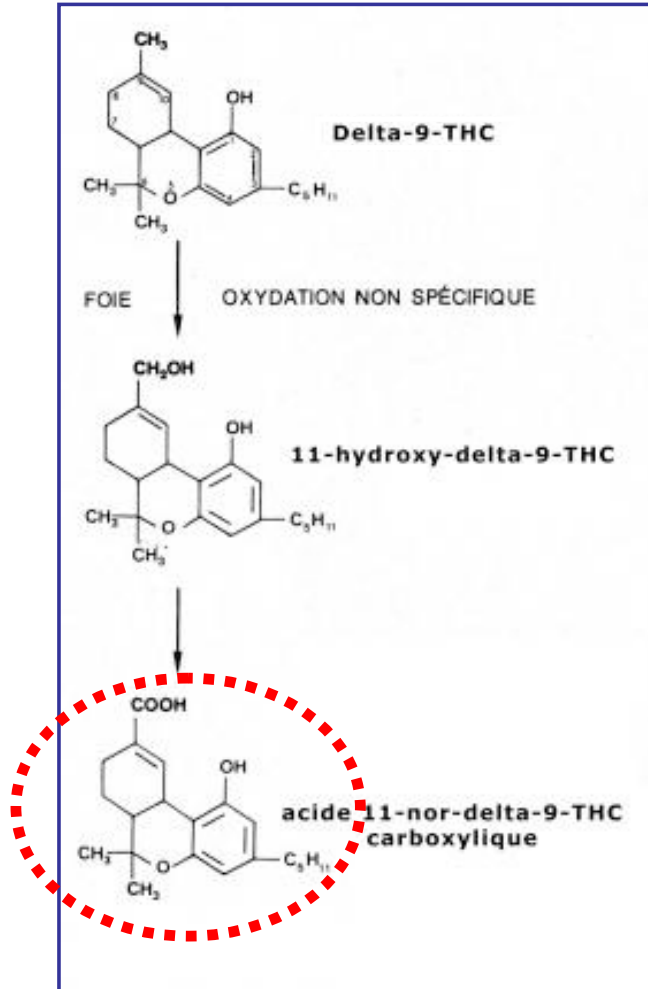
**Ecgonine**

# 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
<b>Cocaïne</b>	<b>1 à 10 %</b>	<b>10 h (négatif en 24 h)</b>
<b>Benzoylecgonine</b>	<b>35 à 45%</b>	<b>24 à 80 h</b>
<b>Ester méthylique de l'ecgonine</b>	<b>environ 40 %</b>	<b>30 à 40 h</b>



# Métabolisme du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC)

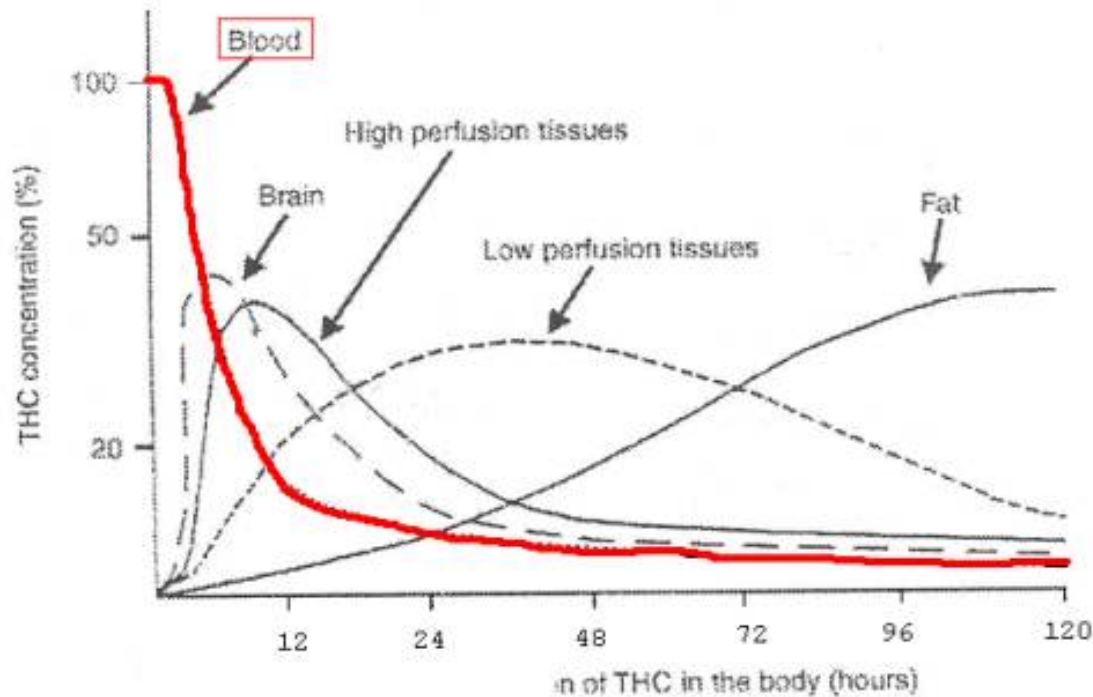


# POSITIVITE AVEC LES KITS « CANNABIS »

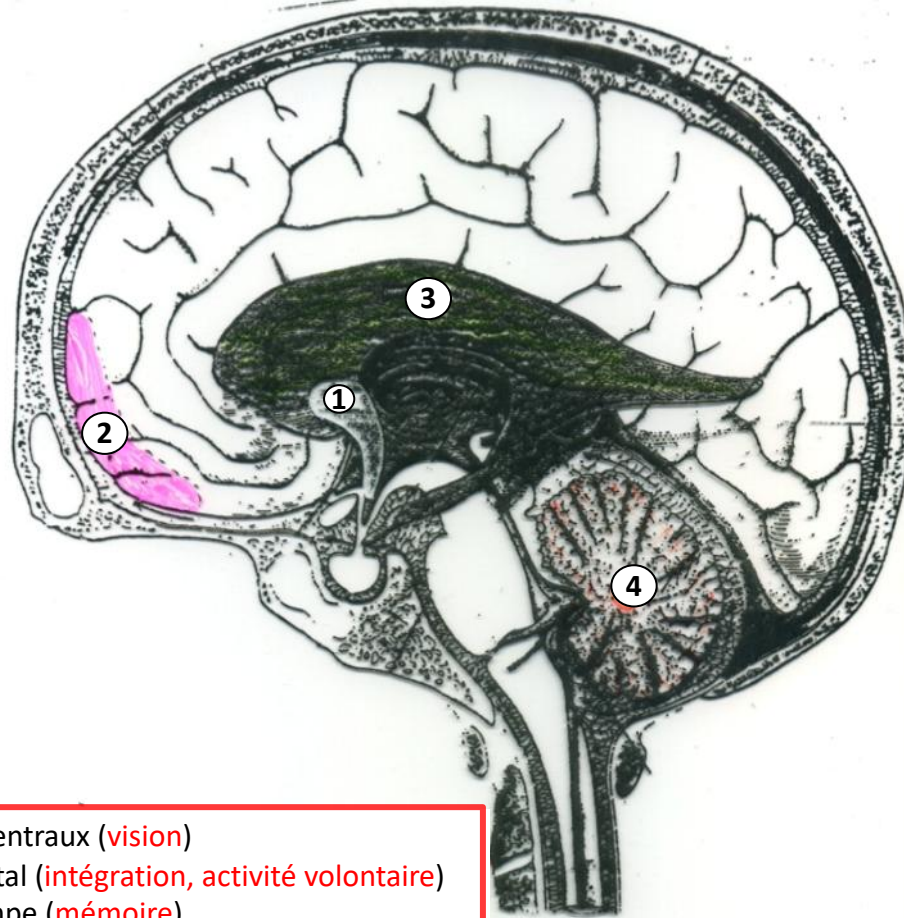
<b>CANNABIS</b>	<b>SEUILS DE DETECTION</b>	
	<b>20 ng/mL</b>	<b>100 ng/mL</b>
<b>Prise</b>		
<b>1 à 2 cigarettes</b>	<b>Positif</b> <b>3 à 5 jours</b>	<b>Positif</b> <b>2 à 3 jours</b>
<b>Plus de 5 cigarettes par jour</b>	<b>Positif</b> <b>20 à 77 jours</b>	<b>Positif</b> <b>14 à 33 jours</b>
<b>Inhalation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



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



## Cerveau : zones principales de fixation du THC

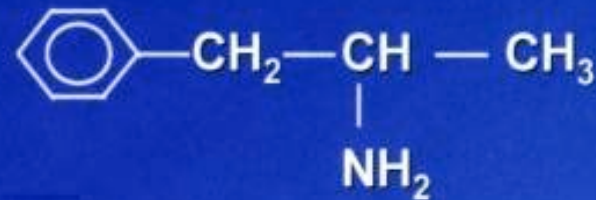


- 1 : noyaux centraux (**vision**)
- 2 : lobe frontal (**intégration, activité volontaire**)
- 3 : hippocampe (**mémoire**)
- 4 : cervelet (**équilibre**)



# AMPHETAMINE ET DERIVES

**Amphétamine (Orténal®) :**



## **Anorexigènes amphétaminiques :**

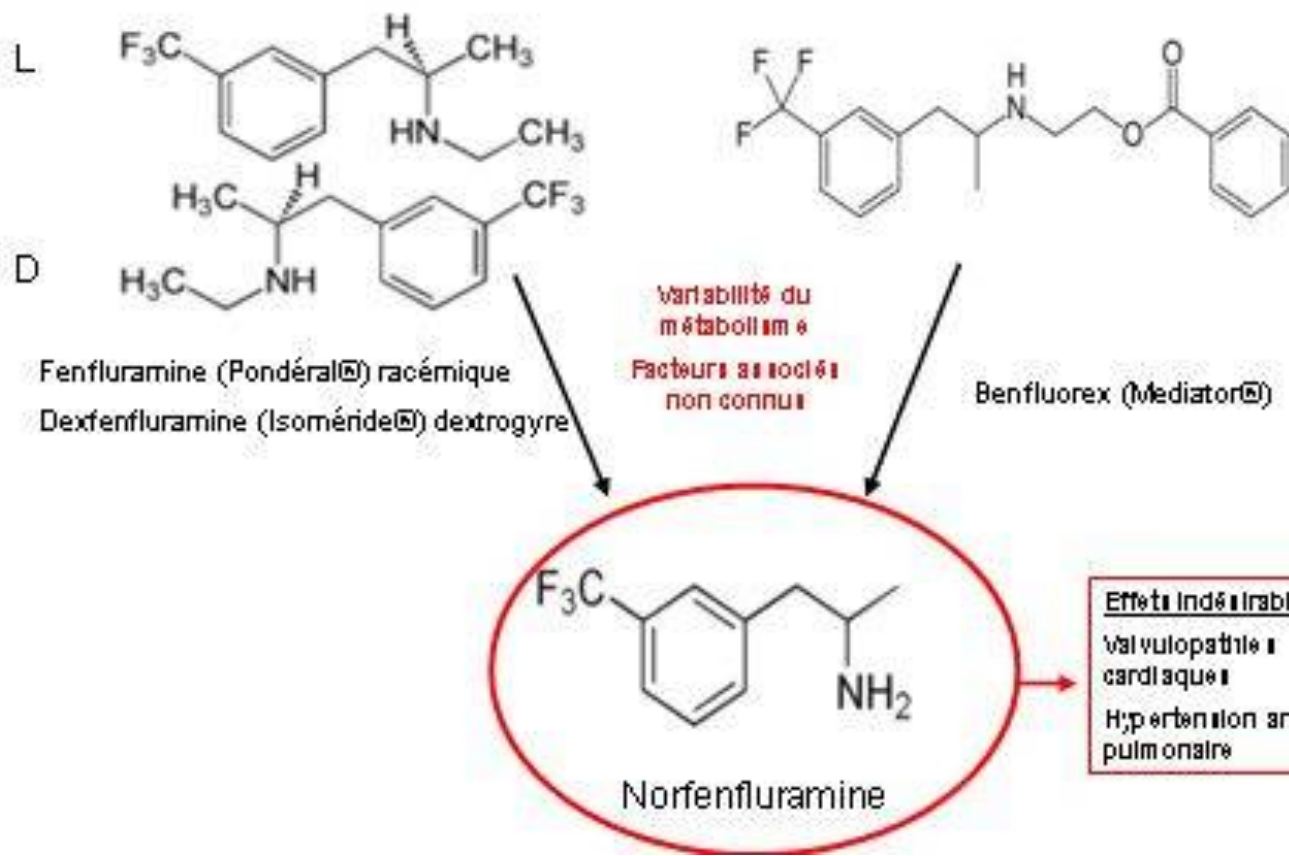
**Clobenzorex** (*Dinintel®*)

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

**Fenfluramine** (*Pondéral®*)

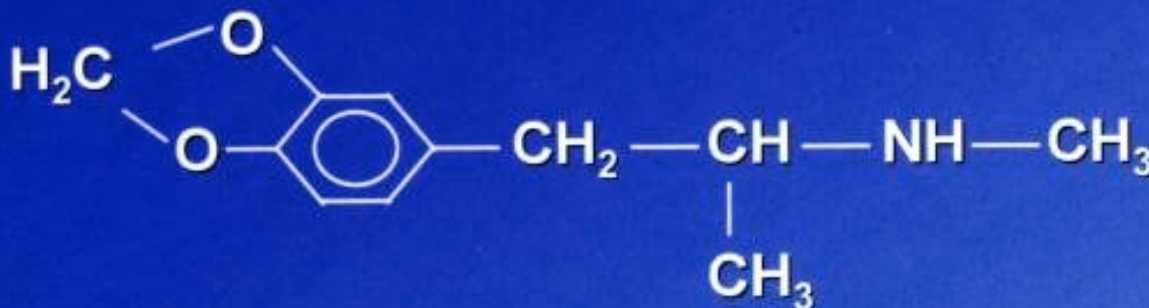
**Fenproporex** (*Fenproporex Deglaude®*)

## Exemple rôle du ou des métabolites dans la toxicité Dérivés de la N-éthyl-amphétamine



# DERIVE ILLICITE DE L'AMPHETAMINE

## Ecstasy



**MDMA (3,4 méthylènedioxy-méthamphétamine)**

**Demi-vie = 5 à 10 heures**





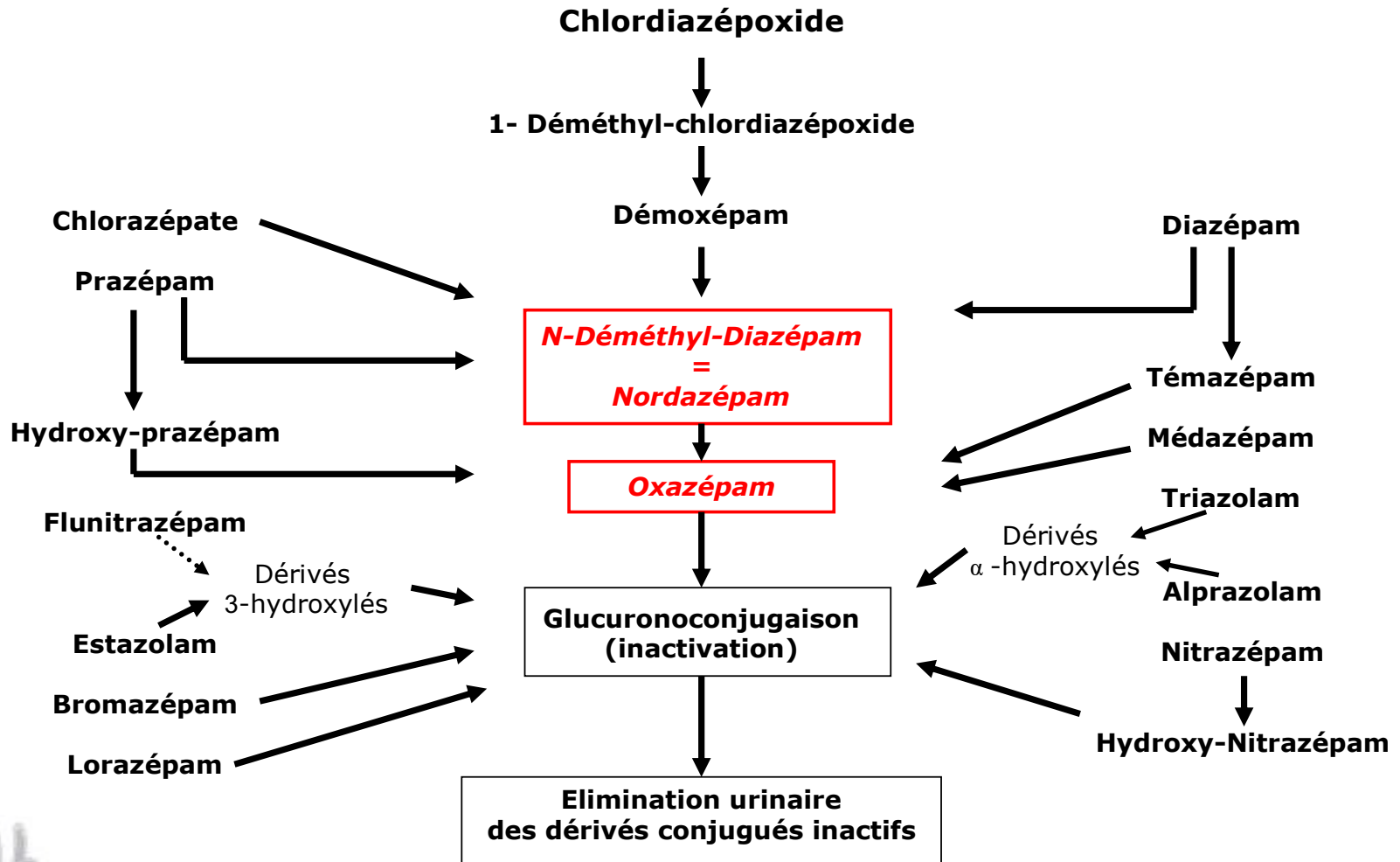
## CRITERES PHARMACOCINETIQUES DES PRINCIPALES BENZODIAZEPINES

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

**Librium<sup>®</sup>, Urbanyl<sup>®</sup>, Valium<sup>®</sup>, Nobrium<sup>®</sup> 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.