



S'il faut être attentif à l'état de la planète que nous

Lettre N° XXXVIII Octobre 2015

léguerons à nos enfants, il est majeur de nous

Président Pr. J. Costentin

préoccuper de l'état des enfants que nous lui léguerons--

Editeur en chef Pr. J.-P. Tillement

L'Académie nationale de Médecine s'émue des mésusages et détournements de la buprénorphine

COMMUNIQUÉ de L'ACADÉMIE
NATIONALE DE MÉDECINE

La buprénorphine à haut dosage : mésusage et détournements d'usage.

Le nombre d'héroïnomanes actuellement traités par la buprénorphine est estimé à 150 000 en France.

La buprénorphine orale à haut dosage (HD) se substitue à l'héroïne pendant 24 heures sur les récepteurs opiacés cérébraux, ce qui atténue les effets du sevrage, contrairement à l'héroïne par voie veineuse qui est éliminée rapidement. Elle a pour effet de supprimer l'effet « shoot » de l'héroïne par voie veineuse. C'est ce qui justifie sa prescription comme produit de substitution aux opiacés, associé à la prise en charge médicale et psychologique.

Cette prise en charge nécessite un engagement spécifique du médecin et des soignants. Tous les médecins peuvent prescrire du Subutex®.

Quelques règles doivent être respectées :

- *ce produit ne doit être prescrit qu'après un traitement bien conduit par la méthadone ;*
- *il faut éviter un traitement permanent par la buprénorphine mais rechercher une réduction*

progressive des doses pour tendre vers l'abstinence.

Le produit est recherché avec avidité par les héroïnomanes. Il est facilement accessible par simple prescription. Il donne lieu à un trafic dont les organismes payeurs font les frais, en participant au coût élevé de ce médicament, estimé à près de 250 millions d'euros par an.

Plus grave, ce produit dissous dans l'eau est souvent utilisé en injection intraveineuse : cette pratique est, depuis 1998, à l'origine de 30 à 40 décès chaque année en France.

Des mesures ont été prises en 2008 par les pouvoirs publics pour combattre le mésusage de ce produit ; on constate aujourd'hui l'insuffisance des résultats obtenus.

On dispose sur le marché français de génériques du Subutex® qui, moins solubles, ne peuvent être utilisés en injection. On peut recourir aussi à la Suboxone® qui associe la naloxone à la buprénorphine. Cette association prévient l'effet shoot recherché par l'injection de buprénorphine.

L'Académie nationale de médecine attire l'attention des pouvoirs publics pour que des mesures soient prises pour renforcer la lutte contre le mésusage et le trafic de Subutex®.

Il convient :

1) d'insister auprès des médecins et professionnels de santé pour que l'objectif d'un sevrage soit véritablement privilégié et que, dans ce but, la méthadone soit prescrite en première intention ;

2) de privilégier les génériques plus difficilement injectables que le Subutex®;

3) de promouvoir et généraliser le recours à la Suboxone®.

Publicité d'un livre

Un des chapitres de ce livre traitant de la toxicomanie (« Martin se drogue ») l'auteur (président du CNPERT) s'est cru autorisé à en faire ici la publicité

« La dopamine dans tous ses états »

Pr. Jean Costentin

Les presque cent milliards de neurones de notre cerveau communiquent entre eux par la libération de substances, les neuromédiateurs, qui constituent le langage inter neuronal. Parmi la centaine de neuromédiateurs impliqués à cet effet, l'un d'eux, la dopamine, est ici mis en exergue, tel le leader de ces médiateurs. S'il n'est pas totalement légitime, dans un système très intégré, de hiérarchiser ces médiateurs, il est logique cependant de distinguer la dopamine, en ce qu'elle intervient dans de nombreuses fonctions psychiques et neurologiques de toute première importance. De ce fait, les dérèglements par excès ou par défaut de la libération de cette dopamine, sous-tendent de nombreuses et souvent graves affections neurologiques ou psychiatriques. C'est ainsi que la dopamine est impliquée dans la maladie de Parkinson, le syndrome des jambes sans repos, certains troubles de la veille ou du sommeil, des états dépressifs, toutes les toxicomanies et autres addictions, la schizophrénie, l'hyperactivité de l'enfant avec déficit de l'attention, les troubles des conduites alimentaires, certains troubles endocriniens, des troubles de la régulation de la température corporelle...

À partir de vignettes cliniques, présentant ces affections, les mécanismes dopaminergiques qui les sous-tendent sont explicités ; ils permettent de comprendre le recours thérapeutique à des médicaments manipulant la transmission dopaminergique. Cet enchaînement, qui va de la clinique à la pharmacologie, en passant par la physiopathologie, rend compréhensible à un large public cultivé cet important volet de la neurobiologie, qui couvre un grand nombre d'affections.

L'auteur de ce livre est aussi celui de plus de 300 publications scientifiques originales dans des revues internationales, qui sont pour la plupart d'entre elles en relation avec les thèmes abordés dans ce livre

Editions Docis-8 rue de la Rosière, 75015 Paris

Prix : 25€ TTC + 3.50€ de frais de port

La dopamine dans tous ses états

Pr Jean Costentin



Les blagounettes

Il avait tué cinq mouches, trois mâles et deux femelles. On lui demanda comment il avait pu faire la différence. « il y en avait trois sur le bord du verre de bière et deux sur le téléphone ».

L'alcool n'est pas la réponse aux problèmes ; oui mais il fait oublier les questions !

Le tennisman Richard Gasquet, détecté positif à la cocaïne, a expliqué que c'était en embrassant une jeune femme que celle-ci avait fait passer dans sa bouche la cocaïne que comportait la sienne. Moralité : Si t'es contaminé c'est qu'elle est con ta minette...

« C'était mieux avant ; il n'y avait pas le « *binge drinking* » on se faisait cul sec une bonne bouteille de calvados »

Données récentes sur les nouvelles drogues en France en 2014

- Pr Jean-Pierre Goullé

A côté des drogues traditionnelles toujours bien présentes, comme l'héroïne, la cocaïne, l'ecstasy et le cannabis, de nouvelles drogues sont apparues qui représentent un danger supplémentaire considérable pour la santé, en particulier pour les plus jeunes. Elles font l'objet d'un inventaire sous la rubrique, *nouveaux produits de synthèse* (NPS). En France, ces NPS sont répertoriés par l'ensemble des partenaires du réseau du Système d'identification national des toxiques et des substances (SINTES) de l'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT). Une mise à jour a été publiée le 1^{er} juin 2015.

Au total, ce sont 195 nouvelles drogues ou nouveaux produits de synthèse (NPS) qui ont été identifiés au moins une fois sur le territoire français depuis l'année 2000. Le nombre d'identifications est en constante augmentation entre 2008 et 2014 avec une forte progression à partir de 2009. Le constat français est comparable au constat européen réalisé par l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies (OEDT) publié dans son rapport du 5 juin 2015. En effet, jusqu'en 2008, les NSP qui apparaissaient chaque année sur les marchés français et européen se comptaient respectivement sur les doigts d'une main et des deux mains. En France en 2014, c'est une nouvelle drogue qui est disponible chaque semaine (en progression de 50% par rapport à 2013), alors qu'en Europe, au cours de la même année, ce sont deux nouvelles drogues qui font leur apparition sur le marché (en augmentation de 25% par rapport à 2013). Au cours de l'année 2014 il a été dénombré 56 NSP en France et 101 NSP en Europe.

Nouvelles drogues identifiées en France et en Europe entre 2009 et 2014

Année	2009	2010	2011	2012	2013	2014
France	10	11	18	23	38	56
Europe	24	41	49	73	81	101

Sur les 450 NSP surveillées par l'OEDT, plus de la moitié sont apparues au cours des trois dernières années. Pour les deux tiers d'entre elles,

elles appartiennent à deux familles : les cannabinoïdes de synthèse et les cathinones. Elles sont en général plus puissantes et beaucoup plus toxiques que les drogues traditionnelles. Elles représentent un véritable danger pour la santé des utilisateurs jusqu'à menacer le pronostic vital. L'Union Européenne (UE) a donc décidé de mettre en œuvre une politique pour lutter contre leur diffusion dans un marché européen en pleine expansion. On observe une véritable compétition commerciale entre ces nouvelles drogues. Depuis décembre 2008, date de leur apparition sur le marché, ce sont au total 134 cannabinoïdes de synthèse qui ont été identifiés en Europe à la fin de l'année 2014. Les cathinones ne sont pas en reste puisqu'elles représentent avec les cannabinoïdes de synthèse, les deux-tiers des NSP identifiées par le dispositif européen d'alerte précoce ou Early Warning System (EWS). En 2014 sur les 101 nouvelles drogues identifiées en Europe, on trouve 31 cathinones et 30 cannabinoïdes de synthèse.

Les cannabinoïdes de synthèse

Les cannabinoïdes de synthèse présentent une toxicité beaucoup plus marquée que le cannabis, avec un plus grand nombre d'effets secondaires négatifs que ce dernier. Agissant sur les mêmes récepteurs ubiquistes CB1, leurs effets sont assez similaires à ceux du cannabis, mais ils sont majorés. On constate avec les cannabinoïdes de synthèse des intoxications beaucoup plus sévères qu'avec le cannabis. Ainsi, on note trois fois plus d'hypertensions artérielles et de vertiges, mais surtout six fois plus d'hallucinations et trois fois plus de tachycardies ces deux derniers effets étant susceptibles de menacer le pronostic vital. Après leur consommation, des intoxications à conséquence mortelle par défenestrations et automutilations consécutives au syndrome hallucinatoire, mais aussi par arrêt cardiaque ou infarctus du myocarde, voire accident vasculaire cérébral sont rapportées.

Les cathinones de synthèse

Elles sont très présentes sur le marché des stimulants illicites et sont souvent consommées de manière interchangeable avec les amphétamines ou l'ecstasy. L'injection de cathinones de synthèse, sans être répandue en Europe, constitue un sujet préoccupant localisé dans des groupes d'usagers problématiques de drogues dans certains pays. Ainsi, l'injection de méthamphétamine avec

d'autres stimulants, le plus souvent des cathinones de synthèse dans un contexte de marathon homosexuel, est également signalée en France. Ces pratiques dites de « *slam* » suscitent des inquiétudes en raison de la prise de risque tant dans la consommation de drogues que dans le comportement sexuel. Les effets psychostimulants exercés sont assez similaires à ceux des amphétamines ou de la cocaïne. L'intoxication aiguë aux cathinones de synthèse est également susceptible de menacer le pronostic vital car elle peut associer des troubles cardiaques incluant tachycardie, douleurs thoraciques, hypertension artérielle, anomalies électriques à l'ECG, hyperthermie, œdème cérébral, convulsions, rhabdomyolyse et complications psychiatriques aiguës. Les cathinones de synthèse figurent parmi les nouvelles substances le plus fréquemment à l'origine de décès.

Pourquoi toutes ces nouvelles drogues et comment expliquer leur brutale prolifération ?

Parmi les raisons qui expliquent cette explosion, il existe une demande très pressante de consommateurs avides de sensations fortes. La recherche de drogues plus puissantes, pouvant exercer des effets stimulants sur le système nerveux central, des effets euphorisants, ou hallucinogènes, voire de substances possédant à la fois toutes ces propriétés constitue la principale motivation. Il y a donc un marché et dans le même temps des chimistes peu scrupuleux répondent à ces sollicitations. Une autre raison, qui explique cet engouement est la possibilité d'acquérir en toute légalité, sans risque pour l'acheteur, des produits « inconnus » que la réglementation n'a pas encore classés dans la catégorie des drogues, ce qui permet d'échapper à toute poursuite en cas de saisie. De plus, alors que l'usage des drogues traditionnelles comme le cannabis, l'héroïne, la cocaïne ou l'ecstasy est facilement mise en évidence par le dépistage salivaire ou urinaire, la consommation de ces nouvelles drogues échappe aux dépistages biologiques habituels, les tests utilisés étant totalement inopérants. Enfin, il est très facile de se les procurer sur Internet et de se faire livrer à domicile par voie postale. Il existe aujourd'hui un marché très lucratif à l'abri de tout contrôle, qui constitue l'activité principale de la criminalité organisée. Face à cette situation très préoccupante, l'Union Européenne (UE) a créé des structures de surveillance pour suivre, analyser et tenter de maîtriser cet afflux dont les

conséquences pourraient être désastreuses s'il n'était pas contenu.

Internet et le cybermarché noir : un marché en plein essor avec de nouvelles drogues de plus en plus diversifiées

La plupart de ces NSP chimiques ne sont pas encore réglementées donc inconnues par le droit international et fréquemment conçues dans le but d'imiter les effets des drogues interdites. Le produit fini, ou le plus souvent un intermédiaire de synthèse, est fabriqué à très bas coût en Chine ou en Inde, où il a une existence légale, puis il est vendu en Europe. La plupart des cannabinoïdes synthétiques sont fabriqués en Chine, puis acheminés en vrac, par l'intermédiaire de réseaux de transport et de distribution ayant pignon sur rue. Une fois dans l'UE, ces cannabinoïdes sont généralement mélangés à des végétaux séchés ou pulvérisés, puis conditionnés comme « euphorisants légaux » ou « *legal highs* » pour être vendus sur Internet ou par des intermédiaires. En 2013, 35.000 saisies ont été notifiées à l'EWS, en majorité des cathinones (31%) et des cannabinoïdes de synthèse (30%). Ces nouvelles drogues sont parfois produites en Europe à partir d'intermédiaires de synthèse, dans des laboratoires clandestins, principalement localisés dans le Nord et l'Est de l'Europe, puis vendues directement. Comme dans de nombreux domaines, mais tout particulièrement celui des drogues, la vente sur Internet occupe une place de plus en plus importante et pose de sérieux problèmes pour contrôler et freiner cette offre. La possibilité pour les fabricants, les grossistes, les revendeurs, les hébergeurs de sites web et de paiement d'être localisés dans différents pays et de plus très mobiles, rend la situation particulièrement difficile à maîtriser. En 2013, l'UE a recensé 651 sites Internet proposant ces nouvelles drogues sous le label « *legal highs* » ou sous des appellations des plus fantaisistes, afin d'en falsifier l'identité comme « produit chimique destiné à la recherche », « engrais » voire « complément alimentaire ». Un nombre croissant de ces nouvelles drogues est aussi proposé à la vente en tant que simple médicament ou comme « *smart drug* ». L'étiquetage mentionne d'ailleurs le plus souvent que l'achat n'est pas destiné à la consommation humaine. C'est aussi habituellement avec la mention « *not for human consumption* » figurant sur l'emballage que les cannabinoïdes de synthèse sont proposés. Ce trafic

de drogue en ligne est assuré par des sites dont le degré de sophistication rivalise avec les meilleurs sites légaux, disposant même parfois d'un véritable support technique.

Une nouveauté Internet : le cybermarché noir ou darknet

A cela s'ajoute un nouveau défi : le cybermarché noir ou le recours récent à des réseaux clandestins anonymes du cybermarché noir ou *darknet* pour écouler toutes ces drogues auprès de dealers et de consommateurs. Ce nouveau marché échappe à tout contrôle car les transactions sont rendues anonymes. Le premier exemple fut le site *Silk Road* (route de la soie) qui a été créé en 2011 et qui rend anonymes tous les échanges grâce à une technologie informatique très sophistiquée appelée « *TOR* » ou *The Onion Router* (routeur en couche d'oignon). Chaque intermédiaire a accès à une couche, mais aucun ne peut « peler l'oignon », pour accéder au cœur de celui-ci, qui contient le message. Ces nombreuses couches masquent les adresses IP des ordinateurs, garantissant ainsi l'anonymat des transactions. Grâce à cette technologie, des cyberdealers mettent en relation les clients avec les sites marchands moyennant une commission. Les achats sont payés à l'aide d'une monnaie officielle fictive, le *bitcoin*, qui permet à l'acheteur de conserver l'anonymat, son argent étant déposé sur un compte dédié. Le site *Silk Road 1* a été démantelé et fermé par le FBI en octobre 2013 après 18 mois d'enquête. Le chef de ce réseau, Ross Ulbricht, âgé de 31 ans a été condamné aux USA à la prison à vie le 29 mai 2015. Le site *Silk Road 2* qui avait pris le relais est également tombé un an plus tard. Selon la cyberdouane, il y aurait également en France une centaine de ces cyberdealers d'un nouveau genre.

Comment lutter contre la prolifération de ces nouvelles drogues ?

La production et l'offre de drogues constituent aujourd'hui l'activité principale de la criminalité organisée qui en tire des profits tout à fait considérables, d'autant qu'il s'agit de drogues qui échappent souvent à la réglementation en vigueur. L'émergence de ces dernières a également des conséquences sur la lutte antidrogue qui devient beaucoup plus difficile, puisque à partir d'une très faible quantité de principe actif, il est possible de produire un très grand nombre de doses. Ainsi alors qu'il faut

respectivement 200 grammes de cocaïne ou 750 grammes d'ecstasy pour fabriquer 10.000 doses, mais 2,5 grammes de méthylfentanyl ou 0,1 gramme de carfentanyl suffisent. Cette réduction drastique des quantités de matière première facilite leur dissimulation et donc leur trafic, en particulier par voie postale. Conséquence immédiate, tandis que les décès dus à l'héroïne sont en recul d'une manière générale dans certains pays, les décès dus à ces fentanyl progressent très vite et dépassent désormais ceux attribués à l'héroïne.

Fréquence d'usage des NSP en France chez les 15-24 ans, la France seconde en Europe

La prévalence de la consommation de ces substances semble à l'heure actuelle être assez faible en France. Toutefois, une enquête récente menée en Europe de l'ouest chez 13.000 sujets âgés de 15 à 24 ans a révélé que la fréquence d'usage d'au moins une NSP dans l'année était la plus forte en Irlande (9%), suivie par la France (8%) et l'Espagne (8%). Il est à craindre que la progression de leur usage ne soit prévisible dans notre pays, si on en juge par la situation actuelle de ces substances aux USA, où le cannabis de synthèse constitue la seconde drogue la plus consommée par les jeunes de terminale.

Il y a de quoi en faire un tabac

Lors de la XVIème conférence mondiale sur le cancer du poumon, à Denver (Colorado) en septembre 2015, Thunnissen et coll. ont estimé que chaque cigarette fumée abrégait la vie de 12,6 minutes ; soit près de 4h par paquet de cigarettes. Les sénateurs français, qui ont scandaleusement retoqué la bonne idée du paquet neutre de cigarettes, ne semblent pas avoir mesuré les conséquences de leur refus. Il est vrai, pour essayer de les comprendre, que les 26.000 buralistes ont le droit de voter, tandis que les 78.000 morts annuels du tabac se le voient retirer....

Jean Costentin

Et l'on reparle des relations avérées entre le cannabis et la schizophrénie

Pr. Jean Costentin

La relation entre l'usage du cannabis et le risque de développer, de révéler ou d'aggraver une schizophrénie est devenue, au fil de ces vingt dernières années, irréfragable. Il est bien établi désormais que la poursuite de la consommation de cannabis crée une résistance aux traitements antipsychotiques (neuroleptiques ou non neuroleptiques) avec pour corolaire un allongement de la durée de séjour hospitalier. Est établie également l'importante sur représentation des consommateurs de cannabis chez les schizophrènes (dans certaines études 60% vs. 15% dans la population générale). La responsabilité de cette drogue dans le déclenchement d'une auto- ou d'une hétéro-agressivité du schizophrène est devenue très vraisemblable, de même que le déclenchement de nouveaux épisodes aigus.

A ces divers égards on pointe du doigt le caractère précoce des premiers usages. Or on constate en France un rajeunissement de ceux-ci. Alors que la première rencontre avec le cannabis se faisait à l'université, ce fut ensuite au lycée, et c'est maintenant au collège, entre 12 et 15 ans, entre la cinquième et le troisième. Comme nous le martelons : « Plus tôt l'essayer, c'est plus vite l'adopter, et plus intensément se détériorer ».

L'étude Néo-Zélandaise de M.-L. Arseneault a montré que sur 1000 gamins ayant commencé à consommer du cannabis entre 12 et 15 ans, 10% d'entre eux étaient schizophrènes à 18 ans.

L'étude de S. Andreasson, portant sur les 50.000 conscrits Suédois de l'année 1971, après avoir écarté ceux qui présentaient des troubles schizophréniques (d'une certaine façon ceux de l'étude précédente), s'est enquis de la consommation de cannabis des participants de cette cohorte, puis a suivi l'évolution de leur santé mentale au cours des 10 années qui suivaient (grâce au registre des affections mentales qui existe dans ce pays). En 1983 était publiée dans « The Lancet » le résultat, dont le raccourci était : Le fait d'avoir fumé plus de 50 joints / pétards, avant l'âge de la conscription multiplie d'un facteur 6 le risque de développer une schizophrénie entre 18 et 28 ans. Cette cohorte d'Andreasson, revisitée par un Gallois, S. Zammit, sur une période de cinq années

supplémentaires, aboutit à des conclusions similaires, qui s'expriment, elles, par le raccourci : une cité, une nation sans cannabis, diminuerait de 15% son nombre de schizophrènes. En France (sur la base de 1% de la population) on doit s'attendre à environ 650.000 schizophrènes, cela ferait près de 100.000 cas en moins. Quand on sait le drame personnel, familial et social que représente la schizophrénie, il est plus que temps de devenir sérieux.

« Le poison est aussi dans la dose ». Or on voit s'accroître régulièrement le taux de tétrahydrocannabinol dans les cannabis en circulation. Une étude récente souligne ce point « Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis : a case control study- M. Di Forti... sous la direction de Robin M Murray, Dpt of psychosis studies, Institute of psychiatry-King's College of London - The Lancet, 2015, vol.2, 233-238.

Cette étude montre que la diffusion d'un cannabis fortement dosé en tétrahydrocannabinol, du type « Skunk », consommé quotidiennement, est à l'origine d'une incidence accrue (+ 24%) de premiers épisodes schizophréniques, dans la population étudiée du sud de Londres.

Plus les conséquences de l'usage, suivi bientôt par l'abus du cannabis, font logiquement peur, plus ceux qui veulent sa légalisation, (scandaleusement épaulés par « Le Monde », ou « Libération »), accélèrent la pression pour y parvenir rapidement. Ils savent, qu'en France, le char de l'Etat n'ayant pas de marche arrière, cette légalisation, qui apparaît de plus en plus comme une folie, prendrait un tour irréversible. Nous devons tout faire pour nous y opposer.

Vous retrouverez cette lettre sur le blog du CNPERT,

Drogaddiction.com

ainsi que toutes les lettres précédentes et un résumé de toutes nouvelles publications portant sur l'usage des drogues. L'inscription est gratuite sur simple demande.