

La Lettre

DETECTION DES CONDUITES ADDICTIVES AU LABORATOIRE



Didier OLICHON
Pharmacien Biologiste
Spécialiste Toxicologie

Tel l'esclave qui était ad dictus du latin ad-dicere, c'est à dire "dit à" son maître, dans le sens d'attribué ou donné, on peut considérer que l'alcoolique est à l'alcool, le fumeur au tabac ou le toxicomane à la drogue. Une conduite addictive n'est pas toujours associée à une substance xénobiotique mais décrit aussi certains comportements tels que des troubles des conduites alimentaires, la passion du jeu (et notamment les jeux de hasard), et pourquoi pas une pratique de la sexualité ou du travail à outrance. Une addiction se définit donc à la fois vis à vis de la nature de l'objet du désir et par l'intensité de la liaison qui l'unit au sujet : simple penchant ou attachement, forte habitude, pratique compulsive et irrépressible.

Sur le plan médical, la pharmacodépendance (psychique et parfois physique) s'accompagne le plus souvent de tolérance.

CONDUITES ADDICTIVES

Le laboratoire d'analyses médicales est aujourd'hui plus souvent qu'autrefois sollicité pour le dépistage, dans diverses circonstances, de substances licites ou illicites. Il s'agit alors soit de rechercher dans un milieu biologique le produit incriminé ou ses métabolites soit de rechercher un indicateur biologique témoin d'un usage abusif (alcoolisme chronique).

Le dépistage de l'alcoolisme chronique et le suivi du sevrage sont prescrits dans diverses circonstances impliquant la conduite de véhicules (accident de la voie publique, retrait du permis de conduire, surveillance de l'observance à une cure de sevrage, etc.).

La recherche du tabagisme comme facteur de risque cardiovasculaire majeur devient incontournable auprès des commissions médicales des établissements bancaires et des sociétés d'assurances. La recherche d'un tabagisme passif peut être parfois une indication chez des enfants asthmatiques.

Le dépistage des stupéfiants dans le cadre de la médecine du travail

peut être prescrit pour repérer une conduite addictive chez des sujets affectés à un poste de sûreté-sécurité. Il est réalisé à l'embauche après avoir prévenu le patient de la nature des recherches effectuées et aussi parfois dans certaines circonstances à l'imprévu. Il est aussi bien évidemment prescrit par les centres méthadone qui vérifient l'observance du traitement de substitution et la disparition de consommation des opiacés mais également mesurent l'impact de la polytoxicomanie résiduelle. Enfin il est devenu de plus en plus fréquent que cette recherche soit effectuée chez des enfants mineurs à la demande de parents inquiets devant l'augmentation de la prévalence de l'usage de drogues ces dernières années (fort impact médiatique des journaux, télévision, etc.).

Sur le plan épidémiologique, quelques chiffres récents collectés par l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) montrent qu'en France, l'alcool est consommé par 8 millions de personnes, le tabac par 12 millions, les médicaments psychotropes par 2 millions, le cannabis par 350 000 quotidiennement et 3 millions occasionnellement.

La cocaïne et l'ecstasy sont consommés par 150 000 personnes occasionnellement et les opiacés par 150 000 à 200 000. Les traitements de substitution aux opiacés concernent 75 000 sujets par la buprénorphine et 15 000 par la méthadone.

Le glissement progressif du statut des drogues de l'état d'exclusion vers davantage "d'inclusion sociale" (augmentation de la consommation chez les adolescents, dépénalisation du cannabis dans certains pays) tend à banaliser le dépistage des drogues. Aujourd'hui on peut presque sans risque affirmer que plus rien ne distingue le patient venant au laboratoire pour des analyses médicales du patient adressé pour une recherche de stupéfiants.

Dans la relation qui unit un sujet, son environnement et la substance consommée, demeure toujours le risque selon les circonstances, du passage d'un usage récréatif à l'abus, puis à l'abus nocif (dépendance, tolérance, renforcement) pouvant conduire à la désinsertion sociale et la marginalité.

La dépendance est un comportement compulsif de recherche et de consommation de drogue : elle peut être psychique (assuétude) et/ou physique mais en fait cette distinction est peu justifiée car l'état de manque n'est pas mortel. La tolérance entraîne la nécessité d'augmentation des doses pour produire les mêmes effets. Il y a rupture de cette tolérance au cours du sevrage ce qui provoque parfois des surdosages en cas de reprise de la consommation à la posologie utilisée avant l'arrêt.

Le type de produit consommé dépend en grande partie des circonstances d'utilisation : l'usage d'ecstasy et de crack est davantage localisé dans les univers festifs ("raves", discothèques) ou le produit sert à résister à la fatigue et à lutter contre le sommeil tandis que l'usage des opiacés caractérise plutôt un individu à la recherche d'isolement.

Le cannabis en revanche semble maintenant utilisé dans de nombreuses circonstances.

QUEL MILIEU BIOLOGIQUE ?

L'urine est la matrice biologique la plus propice à la mise en évidence d'une consommation régulière ou occasionnelle d'une substance classée dans les stupéfiants ou classée dans les psychotropes. Plusieurs avantages désignent cet échantillon comme milieu recommandé au dépistage : biologiquement non invasif avec une fenêtre de détection plus grande que celle du sang. C'est pour cette raison qu'il existe dans ce milieu la plus grande diversité de réactifs commerciaux utilisant des techniques aussi bien sur support solide (permettant le dépistage par immunochromatographie de 1 à 10 substances différentes sur un seul support) que des immunodosages automatisés en milieu liquide. Cependant quelques inconvénients inhérents à ce milieu et à ces méthodes immunologiques imposent d'identifier ou de confirmer des résultats positifs à l'aide d'une méthode physicochimique "dite" de référence.

Le sang (ou le sérum), en raison de la disparition rapide des substances par métabolisation ou captation n'est utile que pour corréler un état clinique ou un comportement relevant d'une conduite addictive au moment du prélèvement ou dans les quelques heures précédant ce prélèvement.

La recherche de ces substances est aussi maintenant proposée sur d'autres matrices biologiques alternatives pour augmenter la fenêtre de détection (cheveux) ou faciliter le prélèvement, son transport ou la réalisation des tests par des personnes n'appartenant pas au milieu médical (sueur, salive).

Le cheveu incorpore les substances xénobiotiques et notamment

les stupéfiants. La recherche sur les cheveux permet d'augmenter la fenêtre de détection (pousse d'environ 1 cm/mois). Il est notamment possible d'établir un profil de consommation (adhésion à un sevrage), de discriminer entre une dose unique et une utilisation régulière.

PARTICULARITES DU RECUEIL URINAIRE

Afin d'éviter toute contestation de la part de patients qui ne souhaiteraient pas être confrontés à un résultat positif, un certain nombre de précautions peuvent être prises dans le but d'éviter les fraudes.

La miction urinaire doit être émise sur place au laboratoire dans un local WC sans point d'eau et dont l'eau des sanitaires est colorée à l'aide d'un additif.

La température des urines dans les instants suivant leur émission doit être supérieure à 30° C.

La mesure de la créatinine peut être utile car en cas de résultat < 0,3 g/l correspondant à des urines trop diluées (par apport excessif de boisson liquide dans l'heure précédant la miction urinaire), des réserves doivent être apportées aux résultats obtenus pour les tests de recherche de drogues.

Il existe également des bandelettes réactives permettant les mesures de la densité, du pH, de la créatinine et détectant la présence d'agents exogènes d'adulteration tels que nitrites, aldéhydes et produits d'oxydation.

Si la mesure de la densité donne un résultat < 1,005, l'échantillon urinaire peut avoir été dilué par un liquide après la miction de même qu'un résultat de mesure du pH en dehors de la zone 6,5 à 7,5 peut résulter de l'ajout d'une substance exogène après la miction dans le but de fausser et/ou

perturber le dépistage des substances illicites.

METHODES DE DOSAGES AUTOMATISEES

Les immunodosages automatisés en milieu liquide utilisables dans les laboratoires sont le plus souvent dédiés à un matériel spécifique :

Fournisseurs	Technique	Matériel
Abbott Diagnostics	FPIA = Fluorescence Polarisation Immuno Assay	AxSYM, TDx, FLx
Beckman Coulter France	EMIT-DAT = technique immuno enzymatique en phase homogène	Synchron CX et LX20
Dade Behring SA	EMIT = Enzyme Multiplied Immuno Technic	Les réactifs EMIT II plus sont adaptables sur divers automates
Microgenics	CEDIA = Cloned Enzyme Donor Immuno Assay	Hitachi et apparentés
Roche Diagnostics	KIMS = Kinetic Interaction of Microparticules in Solution	Automates de la gamme Integra

* d'après *Dépistage des stupéfiants par immunoanalyse en milieu liquide*. -Spectra Biologie 2004 ; n° 140 : 49-56

Les réactifs disponibles permettent seulement d'effectuer des recherches par gamme de stupéfiants correspondant à des familles chimiques moléculaires ; amphétamines et ses dérivés, opiacés, cannabinoïdes, cocaïne, méthadone, phencyclidine, LSD, buprénorphine, propoxyphène sont les plus utilisés. Les molécules de référence de ces réactifs (servant à l'établissement de la calibration et du seuil de positivité) sont des molécules "mères" comme la d-amphétamine, la morphine, la méthadone, ou des

métabolites comme la benzoylecgonine (métabolite majeur de la cocaïne) ou le δ -9-THC-COOH (métabolite majeur du tétrahydrocannabinol).

Les réactifs de dépistage des **opiacés** permettent la détection des opiacés naturels (morphine, codéine) et héli-synthétiques (héroïne et son métabolite la mono-acétylmorphine, pholcodine, codéthyline). Ils ne permet-

pas de détecter les opiacés synthétiques utilisés en thérapeutique analgésique ni les produits utilisés au cours des traitements de substitution comme la buprénorphine et la méthadone. En revanche, un dépistage positif doit nécessairement être complété d'une identification de la ou des substances présentes afin, selon les circonstances, de tenter d'imputer cette présence à un simple traitement médical (pholcodine, codéthyline, codéine) ou à une consommation de

substance illicite (héroïne).

Les réactifs de dépistage de la **cocaïne** permettent la détection de la benzoylecgonine, métabolite urinaire le plus abondant. Ceux permettant le dépistage du **cannabis** détectent également la présence du métabolite majeur le THC-COOH. La positivité de ces recherches ne renseigne pas sur le mode de consommation (cannabis fumé ou ingéré et cocaïne sniffée ou fumée).

Les réactifs de dépistage des amphétamines permettent pour la

plupart de détecter l'**amphétamine**, la **méthamphétamine** et l'**ecstasy** (MDMA). Il est indispensable de confirmer une recherche positive par une méthode physicochimique en raison de l'existence de nombreuses réactions croisées avérées ou possibles et différentes selon les réactifs utilisés.

Les seuils de détection recommandés par les fournisseurs sont un compromis entre minimum de faux négatifs et de faux positifs car plus on abaisse ce seuil, plus le risque de ne pas dépister une conduite addictive diminue mais le nombre de faux positifs à confirmer augmente.

Opiacés	300 ng/ml
Amphétamines	500 – 1000 ng/ml
Cocaïne	300 ng/ml
Cannabinoïdes	50 – 100 ng/ml
Méthadone	250 – 300 ng/ml
LSD	0,5 ng/ml
Phencyclidine	25 ng/ml

La confirmation des résultats positifs par une méthode physicochimique (chromatographie gazeuse ou liquide généralement couplée à la masse), est toujours recommandée parce qu'il ne s'agit que de méthode de dépistage au moyen d'un anticorps. De plus pour les dépistages positifs des opiacés il s'agit là davantage d'une identification que d'une confirmation puisque l'interprétation sera modulée par le type de molécule présente.

METHODES CHROMATOGRAPHIQUES DE CONFIRMATION ET D'IDENTIFICATION

Ce sont des méthodes physicochimiques mettant en oeuvre successivement une séparation chromatographique puis une



Ensemble de chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG/SM)
Photo prise au Laboratoire Pasteur Cerba.

détection des substances par spectrophotométrie UV ou spectrométrie de masse. On trouve ainsi dans ce répertoire la chromatographie liquide avec détection UV à barette de diodes (CLHP/UVBD), la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG/SM) la plus répandue et de plus en plus d'applications avec la chromatographie liquide couplée à une masse en tandem (LC/MSMS). Ces méthodes (excepté la LC/MSMS) nécessitent des étapes pré-analytiques plus ou moins longues (hydrolyse des urines, extractions liquide/liquide ou liquide/solide, dérivatisation, etc.), un volume échantillon supérieur à celui utilisé en immunodosage et l'utilisation d'un appareillage complexe et coûteux. Elles ne sont donc envisageables qu'en seconde intention pour confirmer un dépistage positif obtenu par un immunodosage qualitatif.

Par CPG/SM il est possible au minimum d'identifier et de quantifier les différentes molécules d'**opiacés** présentes :

- Morphine
- Codéine
- Codéthyline
- Pholcodine
- 6 monoacétylmorphine (6MAM)

Seule la présence de 6MAM, le métabolite de l'héroïne, permet d'affirmer une consommation d'héroïne (diacétylmorphine). La morphine détectée isolément peut provenir d'une consommation de morphine thérapeutique, de la consommation d'opium ou du métabolisme de la codéine (voire de la pholcodine). Si la codéine est identifiée, sa présence ne

préjuge pas des quantités consommées et de leur fréquence (comme antitussif ou comme substitutif à l'héroïne) mais elle reste une substance licite. La pholcodine détectée seule ou en présence d'une petite quantité de morphine permet d'affirmer une prise thérapeutique.

Avec la CPG/SM les urines positives au dépistage de **benzoylecgonine** permettent d'identifier et de quantifier la benzoylecgonine comme principal métabolite, de l'ecgonine méthylester comme autre métabolite et quelque fois du cocaéthylène quand la cocaïne a été consommée en même temps que de l'alcool. En revanche si la consommation de cocaïne sous forme de " crack " entraîne la formation d'anhydroecgonine, ce produit est très rapidement hydrolysé in vitro et n'est plus retrouvé.

La quantification du taux de **THC-COOH** contenu dans un échantillon urinaire trouvé positif au dépistage de cannabis permet d'affirmer une consommation active de produit cannabinoïde. En effet un certain nombre de sujets



Chaîne de chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem (LC/MSMS). Photo prise au Laboratoire Pasteur Cerba.

dépistés positifs invoquent une contamination de leur organisme par inhalation passive au contact de personnes fumant du cannabis. Les expériences réalisées par des auteurs américains démontrent qu'il n'est pas possible de trouver un taux supérieur à 10 ng/ml dans ce contexte.

L'identification des **amphétamines** par CPG/SM sur un échantillon dépisté positif permet d'identifier les dérivés les plus utilisés à l'heure actuelle : amphétamine, méthamphétamine, ecstasy (MDMA) et son métabolite le MDA, MDEA, MBDB, etc. Les saisies douanières et policières de ces dernières années ont montré le développement d'un nombre important de dérivés synthétiques dans cette famille pour lesquels les laboratoires ne disposent pas forcément de produit de référence permettant leur identification et leur quantification.

CANNABIS

Le cannabis est la substance illicite la plus consommée. Les enquêtes effectuées auprès des collégiens et des lycéens (source OFDT) montrent qu'à 18 ans, 2 garçons sur 3 et la moitié des filles l'ont déjà expérimenté (au moins une fois) et plus encore, qu'un garçon sur 5 et une fille sur 15 en consomment régulièrement (au moins 10 fois par mois). Parmi les nombreux dérivés extraits de la résine de cannabis (environ une soixantaine de cannabinoïdes), seul le δ -9 tétrahydrocannabinol (THC) est reconnu comme principal agent psychoactif ; il est classé parmi les substances psycho-dysléptiques (ou perturbateurs du système nerveux central) avec les hallucinogènes, les solvants et l'alcool éthylique.

La teneur en THC varie selon l'origine de la plante et le type de préparation :

■ les feuilles, les tiges et les graines pulvérisées et desséchées

constituent "l'herbe" (ou "marijuana", "foin", "kif") et contiennent moins de 5 % de THC pour la variété indica et moins de 0,5 % pour la variété textile ;

■ le battage des extrémités florales et des feuilles sèches donne une poudre de couleur verdâtre, brune ou noire qui, compressée en barrettes ou bâtonnets, constitue le "haschisch" (ou "hasch", "shit") et contient 10 à 20 % de THC ;

■ l'huile de cannabis, obtenue par extraction de la résine dans un solvant, peut contenir jusqu'à 60 % de THC.

Le cannabis est généralement consommé fumé, soit seul comme la marijuana dans des narguils, soit mélangé à du tabac comme l'herbe ou le hasch et fumé dans des cigarettes ("joint" ou "pétard"). L'ingestion de cannabis par voie orale après incorporation dans des aliments (pâtisseries ou space cakes) est fréquente en Afrique du nord.

Après inhalation, l'absorption pulmonaire est rapide et le pic plasmatique est obtenu en 8 à 10 minutes. Le THC est très rapidement distribué à de nombreux tissus mais surtout aux tissus riches en lipides (et notamment le cerveau) où il s'accumule. Le THC accumulé au niveau des graisses sera relargué progressivement, puis métabolisé par le foie. Ainsi en fonction de la concentration en THC dans le produit consommé, de la fréquence de la consommation, de la quantité de tissu adipeux, le relargage du THC et la persistance de l'élimination des métabolites dans les urines peut atteindre de une à plusieurs semaines.

Le foie réalise rapidement la transformation du THC donnant surtout du 11-OH- δ -9 THC qui sera ensuite oxydé en acide 11-nor- δ -9 THC carboxylique (THC-COOH). Ce métabolisme concerne environ la moitié de la dose absorbée et le THC-COOH apparaît rapidement dans les urines où il constitue le métabolite majeur. On retrouve

également ce métabolite dans la sueur et le lait maternel.

Les effets psychotropes peuvent varier d'un sujet à l'autre, mais aussi chez le même sujet en fonction de l'état psychologique du moment et de la quantité consommée :

■ à faible dose, le cannabis a des propriétés euphorisantes : ébriété, sensation de bien-être, accroissement des perceptions sensorielles, distorsion de la notion de temps, etc. Cet effet cesse rapidement, cependant la vigilance peut être altérée pour 24 heures.

■ à forte dose, le cannabis possède des propriétés hallucinogènes avec dépersonnalisation et attaque de panique.

L'usage répété du cannabis entraîne des modifications persistantes du comportement avec perte des facultés intellectuelles et mnésiques, apparition d'un syndrome amotivationnel, altération des performances psychomotrices. Cet effet psychotoxique du cannabis peut entraîner chez certains consommateurs un tableau clinique d'installation progressive, proche d'un processus schizophrénique déficitaire ; les adolescents fragilisés par un contexte familial ou social perturbé y sont plus sensibles. L'usage du cannabis chez les conducteurs automobiles entraîne un risque accru d'accidents. La dépendance physique au cannabis est très faible.

Les dispositifs de dépistage d'une consommation de cannabis reposent aujourd'hui sur la mise en évidence du métabolite, le THC-COOH, sur un échantillon urinaire. Le seuil de positivité le plus fréquemment proposé (50 ng/ml) permet d'ignorer une inhalation passive de cannabis assez souvent invoquée pour tenter de dissimuler une consommation active. En cas de contestation, une confirmation de la présence de THC-COOH par une méthode chromatographique permet de

lever le doute puisque les expérimentations ont démontré qu'en cas d'inhalation passive, les concentrations urinaires ne dépassaient pas le taux de 10 ng/ml par méthode CPG/SM.

OPIACES

Le terme "opiacés" désigne une famille de produits d'origine naturelle, semi-synthétique ou synthétique, utilisés en thérapeutique comme analgésiques et antitussifs. Seule l'héroïne (diacétylmorphine) n'est pas inscrite à la pharmacopée et appartient au groupe des substances illicites. Les opiacés appartiennent au groupe des psycholeptiques ou déprimeurs du système nerveux central.

Le chef de file de ces produits est la morphine : elle est contenue, ainsi que d'autres alcaloïdes comme la codéine, la thébaine et la papavérine, dans le latex obtenu par scarification de la capsule encore verte du pavot indien (*Papaver somniferum*) dont le séchage à l'air forme l'opium.

La codéine (extraite de l'opium) mais également la codéthyline et la pholcodine (dérivés semi-synthétiques à partir de la morphine-base) sont utilisées comme agents antitussifs dans de très nombreuses spécialités pharmaceutiques (sirop et comprimés) dont la vente est libre et non soumise à réglementation.

En revanche, la morphine, les préparations à base d'opium, les dérivés synthétiques agonistes tels la pentazocine (Fortal®), la péthidine (Dolosal®), l'oxycodone (Eubine®), le fentanyl (Durogésic®) et la buprénorphine (Temgésic®) sont utilisés pour leurs propriétés analgésiques comme médicaments de la douleur et sont inscrits sur la liste des produits stupéfiants ou sur la liste I.

L'héroïne est produite clandestinement à partir de la morphine-base. En dehors de l'Inde, seul pays autorisé à cultiver le pavot

pour la production de morphine médicale, c'est dans le triangle d'or (Thaïlande, Laos, Birmanie), dans le croissant d'or (Afghanistan, Pakistan), au Proche-Orient ou en Colombie que la culture illícite du pavot fournit la matière première à la transformation de la morphine en héroïne qui sera ensuite acheminée en Amérique du nord et en Europe.

L'utilisation illicite des opiacés peut revêtir plusieurs aspects : la consommation d'héroïne ou d'opium a beaucoup baissé au cours de la dernière décennie au profit de l'utilisation frauduleuse des produits de substitution (buprénorphine), des analgésiques morphiniques majeurs et des opiacés libres de prescription (codéine).

L'héroïne est essentiellement injectée par voie parentérale. Il est exceptionnel qu'elle soit fumée ou ingérée. En revanche, l'opium est fumé ou ingéré, mais son utilisation selon ces modes traditionnels concerne plus particulièrement certaines communautés originaires d'Extrême-Orient. Après une injection IV, l'héroïne disparaît du sang très rapidement en quelques minutes.

Elle est métabolisée en 6-monoacétylmorphine (dont la demi-vie plasmatique est d'une vingtaine de minutes), puis en morphine. La morphine subit une glucuroconjugaison hépatique importante (environ 70 % de morphine-3-glucuronide) ou bien une N-déméthylation (environ 20 % de normorphine). De la codéine est aussi formée au cours de ce métabolisme.

En conséquence, seules les urines des toutes premières heures suivant la consommation d'héroïne contiendront des traces du métabolite spécifique, la 6-monoacétylmorphine, tandis que la morphine et ses métabolites continueront à être éliminés dans les urines pendant 3 à 4 jours.

La codéine est métabolisée de la même façon en conjugué

codéine-6-glucuronide et en norcodéine, mais est également transformée par O-déméthylation en morphine. Le jeu métabolique des biotransformations (morphine® en codéine® et codéine® en morphine®), aggravé par la disparition rapide de la 6-monoacétylmorphine en cas de prise d'héroïne, rend très souvent difficiles les interprétations à partir des molécules identifiées dans les urines (prise thérapeutique isolée ou prise thérapeutique afin de masquer une conduite addictive). Les opiacés semi-synthétiques comme la codéthyline (éthylmorphine) et la pholcodine donnent de la morphine comme métabolite mineur.

Les opiacés se fixent sur des récepteurs membranaires présents dans de nombreux tissus (les opiorécepteurs), qui possèdent également des ligands endogènes naturels (les endorphines). L'injection IV d'héroïne provoque chez le sujet une phase d'euphorie associée à un état de bien être profond ("flash"). Cette phase est suivie d'un état de somnolence et d'apathie pouvant persister plusieurs heures. La tolérance survient très rapidement, donnant alors une tendance à augmenter très fortement les doses pour éviter un phénomène de manque et ainsi retrouver l'effet agréable.

Les opiacés et l'héroïne possèdent de nombreuses propriétés pharmacologiques : ils induisent une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire en cas d'overdose ; ils ont une action antalgique (en élevant le seuil de la perception douloureuse provoquant indifférence et sédation) et antitussive, provoquent une hypotension et des syncopes ; ils diminuent les sécrétions et entraînent une constipation.

Les opiacés induisent une forte dépendance physique et psychique entraînant à l'arrêt de la drogue la survenue d'un syndrome de sevrage ou de manque à la symptomatologie variée (mydriase, tachycardie, transpiration,

diarrhées et vomissements, agitation, insomnie, instabilité et anxiété).

L'utilisation de la méthadone (opiacé de synthèse) dans le traitement de substitution permettrait à dose convenable par voie orale de prévenir les symptômes de manque tout en annulant la phase de "flash" provoquée par l'injection IV d'héroïne. Par ailleurs le syndrome d'abstinence qui survient à l'arrêt de son administration serait peu intense. Mais c'est surtout la buprénorphine (Subutex®) qui domine aujourd'hui le marché du traitement substitutif. Le traitement substitutif aux opiacés vise à stabiliser la dépendance pour faire perdre progressivement de l'importance au produit, supprimer la quête, réinsérer la personne en sortant des circuits d'approvisionnement illégaux.

Les opiacés naturels ou semi-synthétiques (morphine, héroïne, codéine, codéthyline et pholcodine) et leurs métabolites peuvent être dépistés sur un échantillon urinaire pendant 3 à 4 jours suivant la prise thérapeutique ou la consommation illicite. Ce dépistage est proposé avec un seuil de positivité à 300 ng/ml. Un résultat positif par cette méthode doit obligatoirement être complété d'une identification par une méthode chromatographique afin d'identifier les produits en cause (opiacés thérapeutiques ou illicites et leurs métabolites). Les méthodes de dépistage des opiacés ne détectent pas les dérivés synthétiques (dextrométorphane, dextro-propoxyphène, péthidine, fentanyl, nalbuphine, pentazocine) ni les traitements substitutifs (méthadone et buprénorphine).

COCAÏNE

La cocaïne (chlorhydrate de méthylbenzoylecgonine) est un alcaloïde extrait des feuilles du cocaïer : *Erythroxylon coca*. Il s'agit d'un arbrisseau cultivé en Amérique du sud sur les pentes du relief andin commun à de

nombreux pays (Colombie, Bolivie, Pérou, Equateur, nord-ouest du Brésil). Sur place, les feuilles du cocaïer sont mâchées par les populations locales depuis de nombreux siècles après avoir été mélangées à de la chaux ou de la cendre.

Les différentes étapes d'extraction des alcaloïdes à partir des feuilles fraîchement cueillies aboutissent à la cocaïne base et ses sulfates. Le chlorhydrate de cocaïne obtenu à partir de la cocaïne base se présente sous une forme de fins cristaux blancs (ice, blanche ou neige) et constitue la forme de consommation la plus courante sous forme "sniffée". Elle peut aussi être mélangée à l'héroïne et injectée. La cocaïne base ou "crack" obtenue par précipitation du chlorhydrate se présente sous forme de "rochers" ou "cailloux" et est destinée à être mélangée à du tabac pour être absorbée par inhalation à partir de pipes à eau ou surtout fumée à partir de cigarettes. Cette nouvelle forme de cocaïne constitue une extension d'un marché primitivement élitiste vers un grand nombre de consommateurs de cannabis.

Après administration intra-nasale, la concentration maximale plasmatique survient en 30 à 40 minutes. Après inhalation, le pic plasmatique survient en 10 à 20 minutes. La cocaïne est rapidement distribuée à de nombreux tissus de stockage (demi-vie de 30 à 90 minutes), cependant son métabolisme et son élimination sont relativement lents. Elle est essentiellement transformée en benzoylecgonine et ecgonine-méthylester sans activité psychotrope qui sont éliminées dans les urines. Ce métabolisme se produit au niveau hépatique et sanguin à l'aide d'esterases circulantes (cholinestérase). Il est possible de retrouver des traces de benzoylecgonine dans les urines pendant 2 à 4 jours après une prise de cocaïne. De faibles quantités d'ecgonine et de norcocaïne obtenues par déméthylation peuvent être éga-

lement éliminées dans les urines. La consommation simultanée d'alcool éthylique conduit à la formation de cocaéthylène par transestérification de la cocaïne au niveau hépatique. La métabolisation du cocaéthylène fournit de l'ecgonine éthylester, de la benzoylecgonine et du norcocaéthylène. Enfin, le mode de consommation particulier du crack entraîne la formation d'anhydroecgonine méthylester par pyrolyse de la cocaïne base. Cette anhydroecgonine méthylester contribue fortement par ses propriétés cholinergiques à la toxicité particulière du crack.

La cocaïne est un stimulant de la vigilance classé dans les substances psycho-analeptiques avec les amphétamines et ses dérivés, la caféine et le tabac. Cette stimulation est obtenue par la libération des neuromédiateurs, dopamine et sérotonine. De même, la cocaïne entraîne une libération de noradrénaline responsable d'effets sympathicomimétiques. Elle provoque un bien-être artificiel bref avec stimulation intellectuelle et une exaltation intense accompagnée d'hallucinations. La dépendance psychique est importante et s'installe rapidement. L'angoisse et l'apathie qui succèdent à la phase euphorique peuvent être à l'origine de complications psychiatriques. Il n'y a pas de dépendance physique. La contamination fœto-maternelle et le passage de la cocaïne dans le lait ont des effets néfastes chez le fœtus et le nouveau-né : retard mental, difficultés scolaires globalement liées à une hypoxie. L'utilisation des anesthésiques locaux de synthèse a depuis longtemps supplanté la cocaïne dans son usage médical.

La recherche d'une conduite addictive par consommation de cocaïne s'effectue au moyen de réactifs immunochimiques qui permettent de réaliser le dépistage sur un échantillon urinaire ; les anticorps sont généralement dirigés contre la benzoylecgonine.

Le seuil de positivité généralement utilisé est de 300 ng/ml. Une méthode d'identification et de confirmation par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse peut s'avérer nécessaire en présence d'un dépistage positif.

Dans le sang total la cocaïne et ses principaux métabolites (benzoylecgonine, ecgonine méthylester, ecgonine, cocaéthylène) peuvent être recherchés chez un individu suspecté de consommer de la cocaïne et présentant les signes d'une psychose paranoïaque.

AMPHÉTAMINE ET DERIVES



L'amphétamine et ses dérivés constituent un ensemble de produits de synthèse stimulants du système nerveux central, aujourd'hui considérés comme des substances toxicomanogènes, dont les principales (également les plus utilisées) sont :

- la D-amphétamine (ou speed) ;
- la méthamphétamine (ou ice, crystal, meth) ;
- la méthylènedioxyamphétamine (MDA) (ou love drug) ;
- la méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA) (ou ecstasy, "E", Adam) ;
- la méthylènedioxyéthamphétamine (MDEA) (ou Eve) ;
- la méthylbenzodioxazolylbutanamine (MBDB) (ou éden).

Par extension, la cathinone, alcaloïde extrait du khat (arbrisseau

africain) et son homologue synthétique la methcathinone (ou Jeff, cat) appartiennent à cet ensemble en raison de leur structure chimique et de leurs propriétés psychotropes. De même, l'éphédrine et la pseudo-éphédrine, alcaloïdes provenant de l'ephedra et utilisés comme décongestionnant nasal peuvent être clandestinement transformés en methcathinone.

En fait, les transformations chimiques de l'amphétamine sont très nombreuses et les "designer drugs" obtenues ont des propriétés pharmacologiques voisines ou différentes avec notamment la production d'un contact avec son propre intérieur (produits entactogènes comme MDMA, MDEA, MDA, MBDB).

Les amphétamines, l'éphédrine, la phénylpropanolamine, la phényléphrine, la pseudo-éphédrine, sont des amines sympathomimétiques en raison d'une analogie de structure et de fonction avec les neurotransmetteurs catécholaminergiques (adrénaline, noradrénaline et dopamine). Cependant, les propriétés psychostimulantes et anorexigènes des amphétamines prévalent sur les propriétés alpha-constrictrices (effet décongestionnant) et broncho-dilatatrices.

L'usage thérapeutique des amphétamines est exceptionnel et réservé au traitement de l'hyperkinésie de l'enfant et de la narcolepsie.

Jusqu'au milieu des années 70, leur usage était courant comme stimulant chez les étudiants, les sportifs, les militaires, les hommes d'affaires, ou comme "coupe-faim" dans les régimes amaigrissants. L'inscription au tableau des stupéfiants a supprimé cet usage et les fait considérer dorénavant comme substances toxicomanogènes. De même, quelques spécialités pharmaceutiques contenant des analogues structuraux des amphétamines et proposés comme anorexigènes (amfé-

pramone, fenfluramine, clobenzorex, etc.) ont été retirés du marché en 1999.

L'amphétamine et ses dérivés sont utilisés par voie orale ou IV, parfois par inhalation. L'administration IV provoque des effets plus rapides et plus intenses que par voie orale : une phase d'excitation et d'exaltation ("flash") suit l'injection ; le sujet a l'impression d'une grande facilité intellectuelle, d'une intensification des facultés de mémorisation, d'un sentiment rassurant de surpuissance, d'une abolition de la sensation de fatigue, d'une euphorie et d'une diminution des envies de sommeil et de faim. Cet état psychique s'accompagne d'une hypertension, d'une tachycardie, d'une bronchodilatation et d'une mydriase. A la phase d'excitation succède un état dépressif très pénible, appelé "la descente", incitant le sujet à renouveler les prises : il devient anxieux, irritable, ressent une grande asthénie psychique et physique. La dépendance est surtout psychique et s'installe rapidement quel que soit le mode d'administration. La dépendance physique est faible. Les surdosages provoquent une agitation intense, des hallucinations, une hyperthermie, une hypertension avec convulsions et perte de connaissance parfois compliquée de troubles cardiaques. Au stade initial de l'intoxication, la sensation d'une soif intense (surtout au cours de l'utilisation d'ecstasy) peut entraîner une intoxication par l'eau avec œdème cérébral irréversible et une hyponatrémie.

De même chez les patients séropositifs, l'association ritonavir/ecstasy est une combinaison dangereuse. Le mécanisme d'action de l'ensemble de ces produits est dû à la libération des neurotransmetteurs dopamine, noradrénaline et sérotonine.

Les dérivés amphétaminiques étant des molécules relativement stables, on retrouve dans les urines une partie de la drogue ingé-

rée, sous forme non métabolisée. Le pourcentage de drogue retrouvée sous forme inchangée dans les urines de 24 h est d'autant plus important que le pH urinaire est bas ; ainsi, le taux pourra passer de 2 % à pH alcalin à 75 % à pH acide.

Une partie de la drogue est dégradée au niveau du foie, ceci aboutissant à l'obtention de composés différents selon la voie métabolique :

- la désamination oxydative aboutit à la formation d'acide benzoïque, puis d'acide hippurique après glycuconjugaison ;
- l'hydroxylation donne naissance à l'hydroxynoréphédrine.

Ainsi, à pH urinaire normal, environ 30 % de la drogue administrée est excrétée dans les urines de 24 h sous forme d'amphétamine inchangée et 25 % sous forme d'acides benzoïque et hippurique. Il en va de même pour la méthamphétamine : à pH urinaire normal, on retrouve environ 40 % de méthamphétamine inchangée et 4 à 7 % d'amphétamine provenant de la déméthylation de la molécule.

La recherche des amphétamines et dérivés dans les urines peut être réalisée à l'aide d'une méthode immunologique. En fonction des réactifs commerciaux et de la spécificité des anticorps utilisés, les molécules apparentées à la D-amphétamine et à la méthamphétamine sont plus ou moins reconnues. Ainsi, la MDMA ou "ecstasy" est détectée par la plupart des réactifs ; cependant, les analogues anorexigènes ne sont pas détectés, ni la cathinone ou la méthcathinone.

Une méthode d'identification par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG/SM) est indispensable dès que la recherche s'avère positive afin d'identifier les principales amphétamines. Cette méthode est aussi utile à la recherche de l'amphétamine et de ses dérivés

dans le sang, seul milieu biologique approprié témoignant d'une imprégnation récente et permettant par une analyse quantitative la mesure du degré d'imprégnation pour apprécier l'altération de la vigilance.

La durée approximative de détection de l'amphétamine et de ses dérivés dans les urines est de deux à quatre jours, mais peut varier en fonction des particularités métaboliques individuelles, de la diurèse, de la fréquence d'administration et des doses utilisées, ou de la nature du produit utilisé (le MBDB n'est détectable que dans les urines des premières 24 heures).

■ LSD

Le LSD (diéthyl amide de l'acide lysergique) est le plus puissant hallucinogène connu. Il est classé parmi les stupéfiants mais n'entraîne pas de dépendance ni de tolérance. Obtenu par synthèse à partir de l'acide lysergique lui-même produit avec d'autres alcaloïdes par l'ergot de seigle, un champignon parasite.

Il est généralement proposé à la vente sous forme de petits carrés de papier buvard ou de timbres où il a été déposé et insolubilisé. Il est consommé par voie orale et entraîne des effets variables selon les sujets et la quantité absorbée : euphorie ou angoisse, hallucinations, altérations de la conscience pouvant conduire à une désinhibition responsable d'accès de folie passagère. Il est rapidement métabolisé (demi-vie dans le sang de 2 à 5 heu-

res) et éliminé dans les urines en 24 heures. Les méthodes de dépistage dans les urines ont un seuil de positivité de 0,5 ng/ml.

■ ALCOOL

L'alcoolisme chronique consiste en l'absorption régulière d'une quantité importante d'alcool, rarement suffisante pour entraîner l'ivresse, mais dont les conséquences somatiques et métaboliques sont excessivement graves au bout d'un certain nombre d'années : pancréatite, hépatite alcoolique, cirrhose, cancers du tube digestif, troubles psychiques avec anxiété, insomnies, dépression, troubles de la mémoire, troubles mentaux, maladies cardio-vasculaires, etc.

Parmi les indicateurs d'une alcoolisation continue, plusieurs marqueurs sont proposés pour détecter les conduites d'alcoolisation : γ GT, ALAT, ASAT, VGM, HAA (Hemoglobin Associated Acetaldehyde), EDAC (Early Detection of Alcohol Consumption ou score cal-



Tracé électrophorétique des isoformes de la transferrine.

culé sur 36 paramètres de routine de laboratoire) et CDT (Carbohy-drate Deficient Transferrin). C'est ce dernier paramètre qui semble aujourd'hui le plus pertinent en terme de spécificité.

La transferrine est une glycopro-téine synthétisée par le foie. Sur la chaîne polypeptidique sont nor-malement greffées 2 chaînes polysaccharidiques terminées par 2 ou 3 résidus d'acide sialique négativement chargé. La forme prédominant chez le sujet sain est la transferrine tétrasialylée. La fraction glycosylée de la protéi-ne lui confère sa charge électrique (point isoélectrique : pHi. de 5,2 à 5,7).

La consommation quotidienne et prolongée de 50 à 80 g d'alcool pur (un litre de vin à 12° contient 96 g d'alcool pur) modifie la répartition des formes moléculai-res de la transferrine.

L'intoxication éthanolique entraîne une inhibition des mécanismes de N-glycosylation avec pour consé-quence une augmentation des formes a-, mono- et disialylées chez l'éthylique. L'ensemble de ces formes est appelé transferrine désialylée ou Carbohy-drate-Defi-cient Transferrin (CDT).

Une corrélation positive est trou-vée entre la concentration de CDT et la consommation d'alcool. Consommer quotidiennement de 50 à 80 g d'alcool pur pendant une à deux semaines provoque une élévation du taux de CDT. L'efficacité diagnostique de la CDT comme marqueur biologique de consommation d'alcool n'est pro-bablement pas très supérieure à celle des autres marqueurs biolo-giques (sensibilité 0.6 à 0.8), en revanche, la spécificité supérieure à 90 % fait de ce marqueur, quand il est augmenté, un témoin indispensable de la bonne obser-vance d'une cure de sevrage puisque la CDT décroît au cours du sevrage chez tous les patients qui ont une CDT initialement élevée. Le délai de retour à la valeur de base est d'environ 2 à 4 semaines.

Cette valeur de base individuelle à chaque patient peut aussi permet-tre de mettre en évidence des rechutes même si le taux demeure dans l'intervalle aux valeurs usuelles de la méthode. La CDT est augmentée chez des patients non-buveurs atteints de patholo-gies hépatiques non liées à l'al-cool : cirrhose biliaire primitive, hépatite chronique et carcinomes hépatocellulaires.

Le dosage doit s'effectuer exclusi-vement sur du sérum, l'EDTA comme l'héparine agissant sur le pHi. des protéines et perturbant la phase de séparation du dosage. Plusieurs méthodes sont utilisables : isoélectrofocalisation, immunoturbidimétrie, HPLC et électrophorèse capillaire. L'élec-trophorèse capillaire a sur les méthodes immunoturbidimé-triques l'avantage de visualiser sur le tracé électrophorétique la présence des isoformes carboxy-déficientes et la présence de variants génétiques (B, C et D avec chacun plusieurs sous-types).

TABAC

La fumée de tabac de cigarette contient de très nombreuses sub-stances dont de la nicotine, du monoxyde de carbone, des thio-cyanates, du cadmium, des irri-tants (phénols, acroléine, aldéhy-des) et des goudrons cancérigè-nes (hydrocarbures aromatiques polycycliques, nitrosamines). Il est maintenant clairement établi que la consommation de tabac est à l'origine de pathologies graves : cancers, accidents coronariens, accidents cérébrovasculaires, atteintes vasculaires périphé-riques, atteintes respiratoires chroniques. Le tabac tue annuel-lement 66 000 personnes en Fran-ce. Il est aussi démontré l'existen-ce d'un retentissement de la consommation de tabac pendant la grossesse sur le fœtus (aug-mentation de la prévalence du RCIU) et sur le nouveau-né et le petit nourrisson (augmentation

du risque de mort subite et aug-mentation de la fréquence et de la durée des apnées obstructives pendant le sommeil).

C'est la nicotine qui est responsa-ble de la dépendance pharmaco-logique mais ce n'est pas une sub-stance psycho-active: elle stimule la libération de dopamine dans le cortex, mais pas ou très peu dans le noyau accumbens, siège du système de récompense. Le fumeur de tabac souffre d'une dépendance psychologique liée aux habitudes sociales ayant créé de véritables réflexes condition-nés (recherche d'une stimulation intellectuelle, apaisement d'une tension ou de l'anxiété, etc.) et d'une dépendance physique à la nicotine ou le syndrome d'absti-nence se traduit par une irritabili-té, une sensation de malaise, une concentration réduite, une som-nolence, une crise de boulimie, etc.

Une cigarette contient de 1 à 3 mg de nicotine dont près de 100 % sont absorbés pour gagner en quelques secondes les récepteurs nicotiques situés notamment dans les glandes sur-rénales et le SNC. Seule la nicoti-ne et a fortiori ses métabolites sont des marqueurs spécifiques du tabagisme. Sa demi-vie est très brève (de 30 à 120 minutes). Son métabolisme rapide par le foie, les reins et les poumons pro-duit de la cotinine (20 % des métabolites) seul paramètre véri-tablement intéressant à doser en raison de sa demi-vie d'élimina-tion (de 16 heures à 22 heures).

Le dosage de la cotinine urinaire est réalisable par immuno-dosa-ges ou par des techniques chro-matographiques.

Ces dernières sont généralement plus sensibles (avec un seuil de détection à 10 µg/l), permettant également de mettre en évidence un tabagisme passif par séjour dans une ambiance enfumée (taux compris entre 10 et 50 µg/l). La nicotine inhalée, ingurgitée

(gommes et chewing-gum) ou bien absorbée par la peau (patch à la nicotine) est retrouvée abondamment dans les urines sous forme de cotinine. Des taux compris entre 800 µg/l et 3 000 µg/l sont habituellement rencontrés chez les vrais fumeurs.

La nicotine passe dans le lait maternel et peut ainsi se retrouver également dans l'organisme de l'enfant allaité.

Le dosage urinaire de la cotinine est rarement utilisé pour mettre en évidence un tabagisme passif hormis chez le nouveau-né et le nourrisson ou on peut trouver des taux jusqu' à 50 µg/l chez des enfants souffrant de pathologies respiratoires (asthme) et vivant dans une atmosphère familiale tabagique. De même la surveillance d'un traitement substitutif par patch à la nicotine n'est pas réalisée en pratique. Le dosage peut servir à vérifier la réalité d'un sevrage mais c'est surtout dans un contexte de dépistage de conduite à risque que la demande au cours de ces dernières années a fortement augmenté sous la pression des compagnies d'assurance. Le " tobacco test " ou dosage de la cotinine urinaire chez tout souscripteur d'un emprunt élevé permet de compléter l'évaluation de son dossier où le tabac est considéré comme un des facteurs de risque cardiovasculaire. Compte-tenu de la demi-vie d'élimination de la cotinine, il est nécessaire de s'abstenir de fumer pendant plusieurs jours pour "se débarrasser" de la cotinine urinaire.

AUTRES VÉGÉTAUX

Depuis quelques années, on assiste au développement d'une consommation de substances d'origine végétale (plantes toxiques et/ou médicinales, végétaux et champignons hallucinogènes) à visée récréative

dans un but de recherche de sensations (essentiellement visuelles). Ces substances provoquent des hallucinations pour des doses non toxiques mais n'induisent généralement pas d'accoutumance et le contexte de leur utilisation est davantage à visée expérimentale limite (au sein de petits groupes d'initiés) que par une nécessité impérieuse de consommation.

Mis à part le LSD, dérivé semi-synthétique, beaucoup de ces substances sont connues depuis l'antiquité et parfois encore utilisées dans un contexte de tradition culturelle ancestrale, religieux (chamanisme) mais les migrations de populations (surtout dans les grandes capitales européennes), la difficulté de contrôle de quantités croissantes de produits importés, le commerce sur internet, ont facilité l'arrivée de certains de ces produits dans nos grandes villes.

La grande majorité des cliniciens (urgentistes) et des biologistes ne sont pas préparés à la recherche de ces substances, plus indiquée dans un contexte d'urgence clinique (en cas de surdosage) que d'addiction. Les produits rencontrés sont aussi bien des substances courantes sur nos sols que sur d'autres continents : mescaline, atropine, scopolamine, psilocybine, harmaline, harmine, diméthyl-tryptamine, kavaïne, etc. Aucun immunodosage commercial n'est actuellement disponible et seulement quelques laboratoires effectuent ces recherches par des méthodes chromatographiques.

INHALANTS

L'inhalation régulière de produits organiques volatils consommés par les "sniffers" entraîne une dépendance au produit et surtout un risque d'intoxication aiguë et chronique sévère pouvant conduire au décès. Ces produits sont

consommés soit directement à partir de leur contenant (bouteilles de gaz, tubes de colles, flacons de détachant, etc.) soit après avoir été placés dans un sac (chiffon imbibé ou après vaporisation) soit directement sur un chiffon imprégné et placé sur le nez.

Ce sont pour la plupart des produits détournés de leur usage domestique, industriel ou médicamenteux (vols de bouteilles de protoxyde d'azote N₂O dans les hôpitaux). Ils sont regroupés sous le terme anglo-saxon de "volatil substance abuse" (VSA). Ce ne sont donc pas des substances illicites. On va trouver des gaz ou solutions anesthésiques (protoxyde d'azote, éther, chloroforme), des colles à séchage rapide (en raison des solvants contenus comme les hydrocarbures pétroliers, cétones, alcools, acétates, hydrocarbures aliphatiques chlorés, etc.), des antigels (éthylène glycol), des détachants ("eau écarlate"), des solutions correctives (Tipex®), des combustibles (essence), des dissolvants de vernis à ongles, des diluants de peinture, des produits de nettoyage, etc .

Ils sont consommés pour les effets à court terme qu'ils entraînent : euphorie, ivresse, sensations visuelles colorées et souvent comme dans un but d'évasion à des situations sociales pénibles (enfants du Brésil).

Les méthodes de recherche et d'évaluation des risques encourus peuvent faire appel aux méthodes usuelles utilisées au cours de la surveillance des indicateurs biologiques et des marqueurs d'une exposition professionnelle aux solvants.

	Cannabis	Cocaïne	Opiacés	Amphétamine et ses dérivés	LSD
Modes de consommation les plus répandus	Il est surtout fumé par mélange de la forme haschich (barette) avec du tabac dans une cigarette (joint)	Voie nasale (Sniff) sous forme de chlorhydrate ou fumé par mélange avec du tabac sous forme de cocaïne base (crack)	Héroïne injectée par voie IV Morphine absorbée par voie orale ou IV après dissolution Codéine absorbée par voie orale	Comprimés absorbés par voie orale	Administration sublinguale
Effets recherchés	Sensations ébrieuses avec euphorie, apaisement, plaisir et détente Mais il provoque une diminution de la vigilance, une sédation et des hallucinations (à forte dose)	Stimulation du circuit de récompense (émotions et comportements fondamentaux) Sentiment de puissance intellectuelle et physique Indifférence à la douleur et la fatigue	L'effet recherché par l'injection IV (« flash orgasmique ») avec apaisement, euphorie, sensation d'extase) est fugace (quelques dizaines de secondes) et suivi d'une phase de sédation, somnolence et sommeil.	Stimulation par : - accroissement de la vigilance, des performances, de la concentration et de la confiance en soi. - diminution de la sensation de fatigue. Modification des rapports sociaux par effet entactogène et hallucinogène.	Hallucinations , sensations de bien-être, fous rires incontrôlables
Dépendance	Psychique (+/-) selon les individus	Psychique (très intense pour la forme fumée)	Physique (+++) et psychique	Psychique (+/-) selon les produits et les individus	Absence de dépendance
Durée de détection dans les urines	2 à 3 jours chez le consommateur occasionnel 2 à 3 semaines chez le consommateur régulier	2 à 3 jours pour la benzoylecgonine	2 à 3 jours	2 à 3 jours	24 heures (à l'abri de la lumière)
Durée de détection dans le sang	2 à 3 heures pour le THC 12 à 24 heures pour le métabolite le THC-COOH	12 heures	Héroïne quelques minutes 6MAM 1 à 2 heures Morphine et codéine 12 à 15 heures	24 heures	Moins de 6 heures
Risque de surdose mortelle	Non si consommé seul	Surtout si injectée ou fumée	Avec l'héroïne surtout	Avec l'ecstasy surtout et même en faible dose	
Toxicité sur le neurone	Non	Oui	Non	Oui	Non
Risque de troubles psychiatriques	Oui	Oui (manifestations neurologiques de type psychose paranoïaque)	Non	Oui	Oui
Toxicité générale	A long terme apparition d'un syndrome amotivationnel et d'une diminution des performances intellectuelles, motrices et cognitives	Troubles du rythme cardiaque	Insuffisance respiratoire avec perte de connaissance et mort	Toxicité paradoxale L'augmentation de la confiance en soi entraîne un comportement irrationnel et une prise de risques	Risque lié à l'altération de la conscience