

UNE SOCIÉTÉ SOUS ORDONNANCE

Quand la béquille devient indispensable.

JEUDI 9 MARS 2023

Nicolas Donzé
*Biologiste FAMH en chimie clinique
Toxicologue forensique SSML*

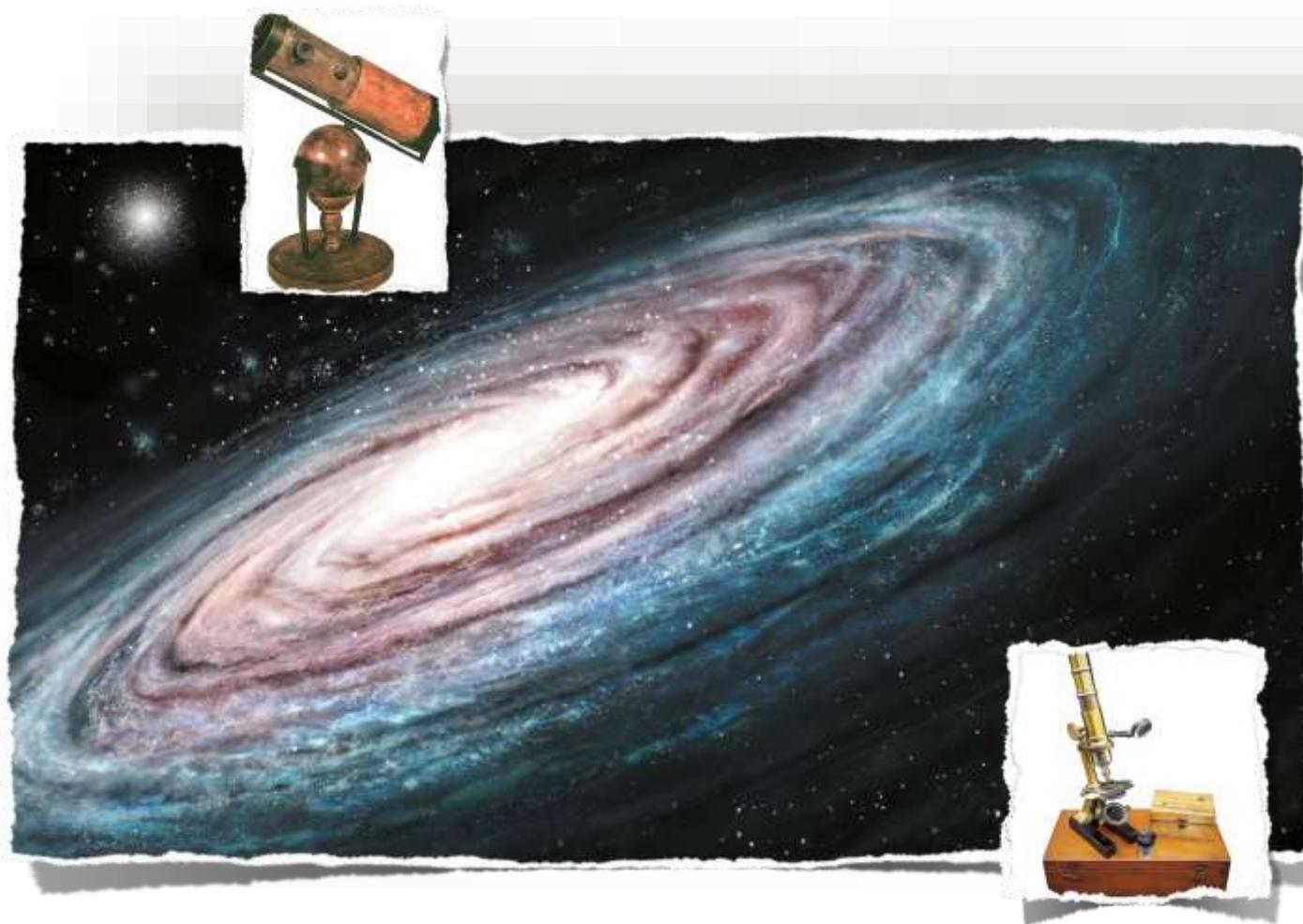
QUID NOVI ?

QUID EST HUMANITAS ?

NEUROBIOLOGIE

DROGUES & (sur)-MEDICATION

PRO MEMORIA



La consommation de médicaments en Suisse chez les plus de 15 ans

1992 => 38%

2017 => 50 %

Les femmes plus souvent des médicaments que les hommes (55% contre 45%).

chez les plus de 75 ans

2017 => 84%



En 2017

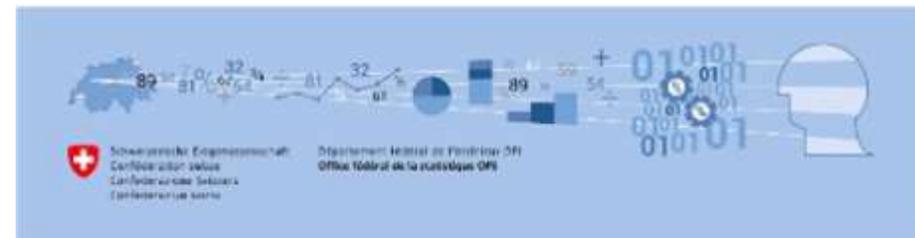
24% => un antidouleur.

16% => TTT l'hypertension,

8% => cholestérol trop élevé

7% => TTT du cœur.

5 % => Les somnifères, les tranquillisants et les antidépresseurs.





QUID NOVI ?



RESEARCH

Open Access

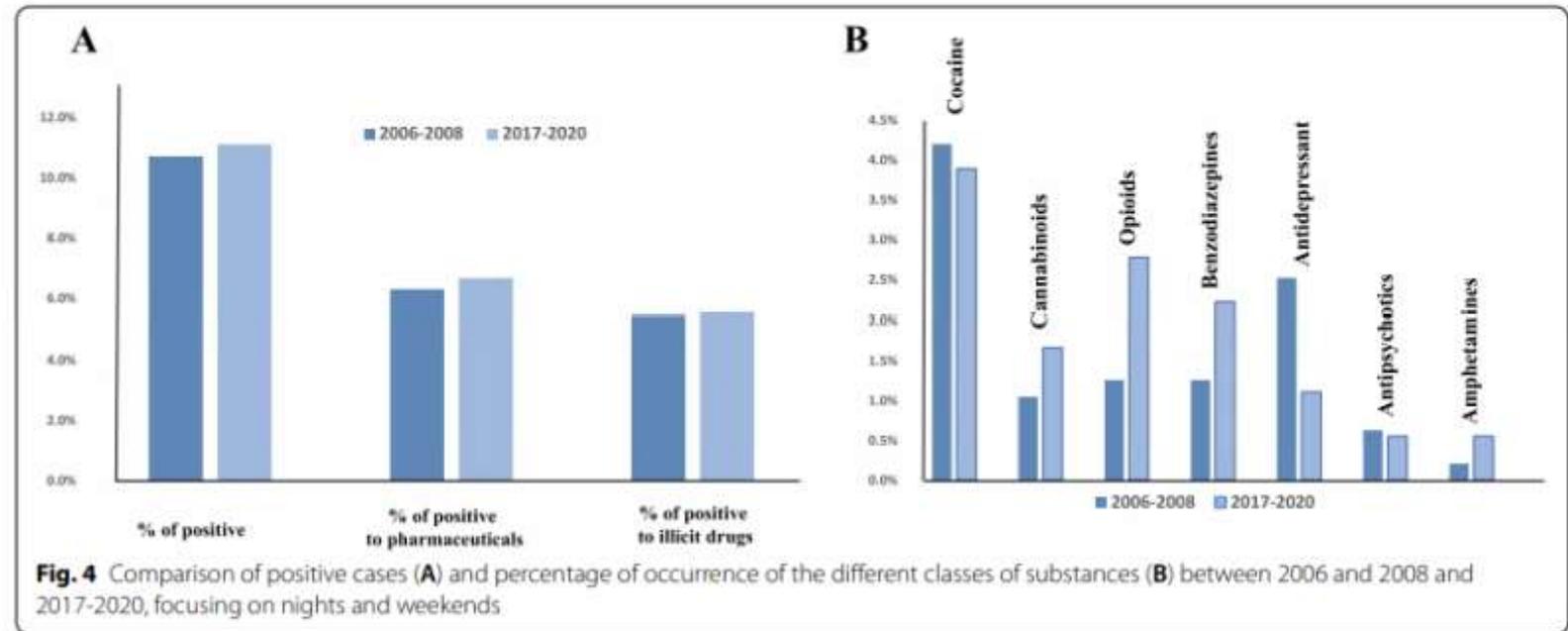


Randomly controlled drivers using minimally invasive sampling: assessment of drug prevalence in Western Switzerland over two time periods

Timothée Joye¹, Julien Déglon¹, Nicolas Donzai², Federica Gilardi³, Jonathan Sidibe³, Bernard Favrat^{4,5}, Marc Augsburger^{1,4} and Aurélien Thomas^{1,4}

Joye et al. BMC Public Health (2022) 22:2446

Page 7 of 11



Histoire d'un jeune homme de 18 ans dans une institution

⇒ Il fume trop de cannabis...

⇒ Un test dépistage est à organiser.

Pour mieux connaître le cas, je demande s'il y a d'autres substances ?

Réponse : Oui...

Quétiapine
Zolpidem



Dans certains, cas, il y a encore : midazolam, paroxétine, diazépam, ritaline, etc....

XENOBIOTIQUES



SANTE

MALADIE

DROGUES

MEDICAMENTS

QUID EST HUMANITAS



L'esprit

Aspect supérieur de l'âme, ce qui en l'homme est tourné vers l'Esprit divin, et qui est capable de dialoguer avec lui pour recevoir une inspiration.

L'âme

sensibilité, réceptivité, imagination, capacité de comprendre, de réfléchir, d'aimer.



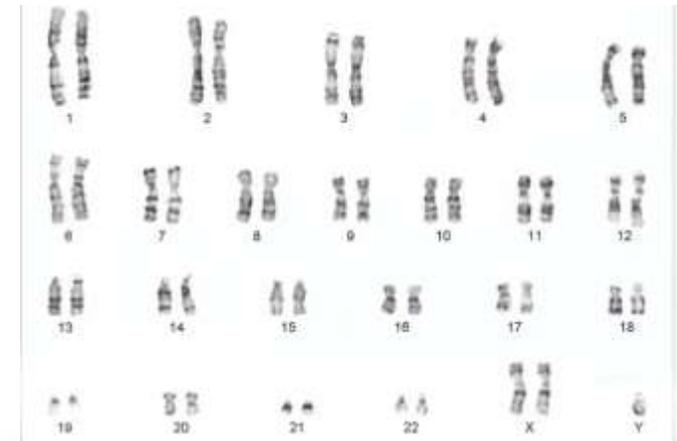
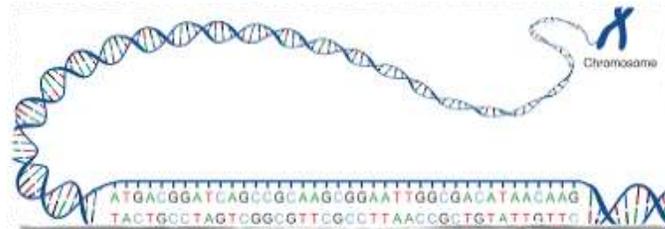
Le corps ou la chair,

faiblesse, précarité du temps, relativité, finitude

HARMONIE



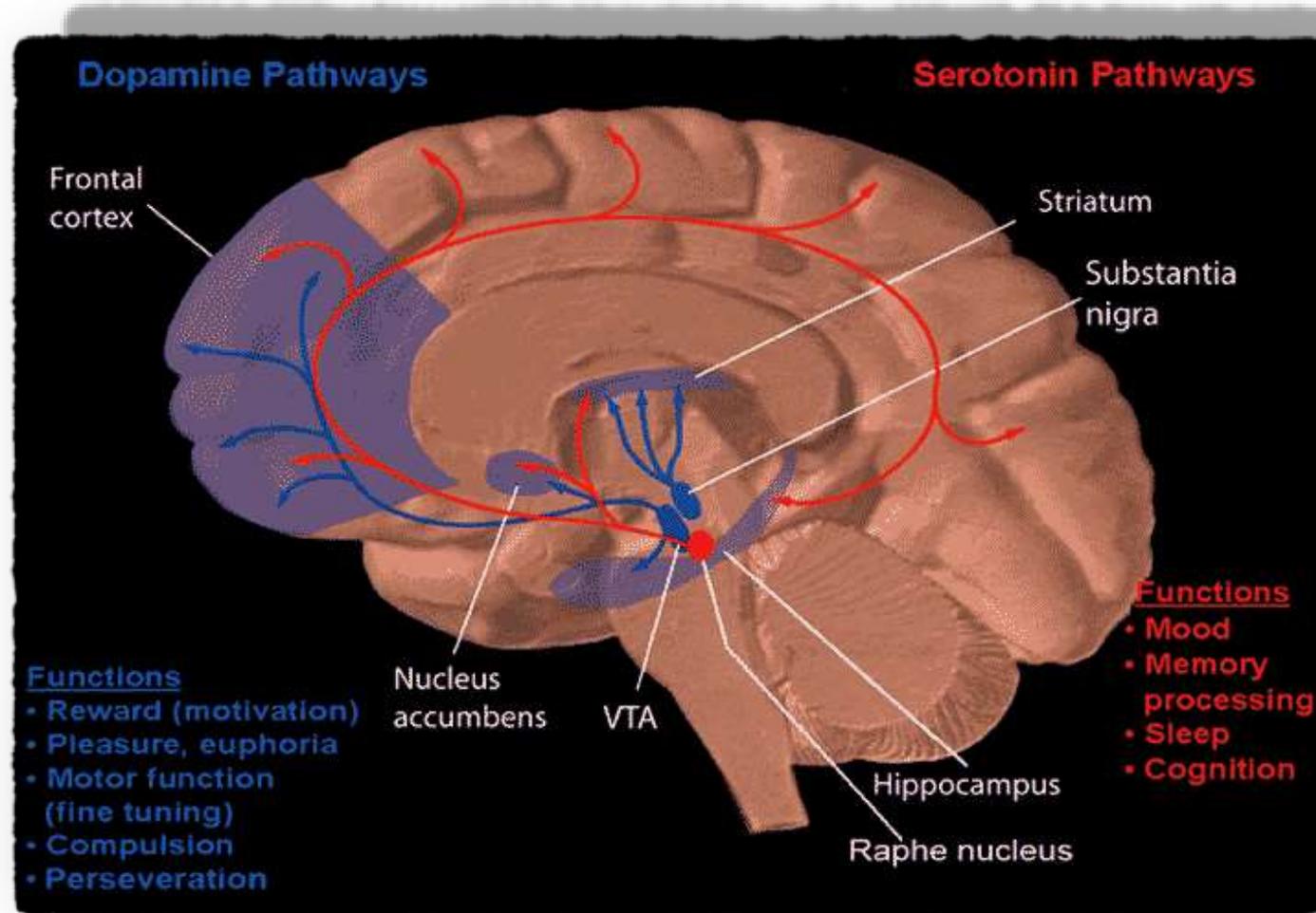
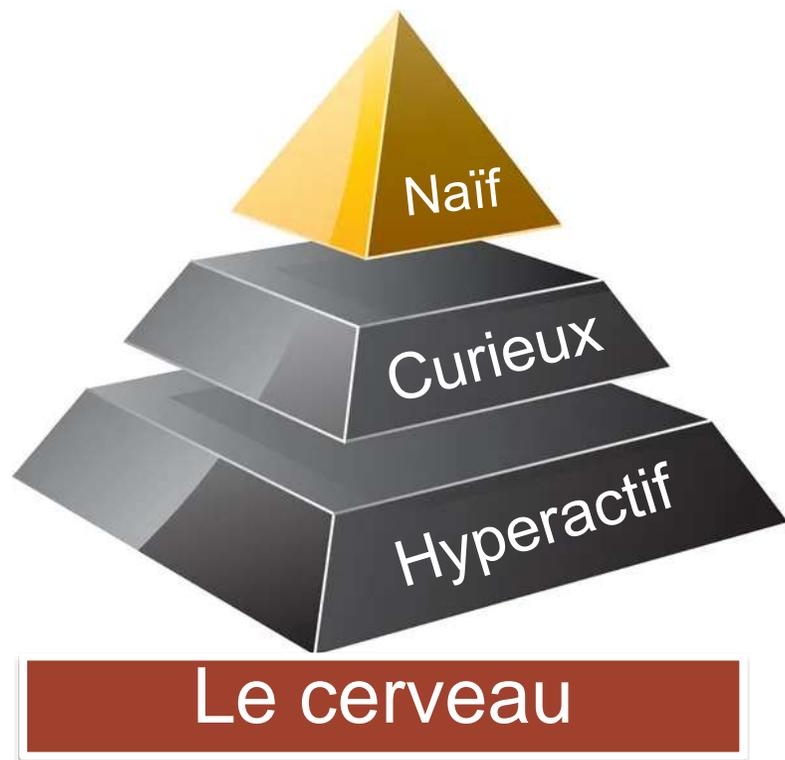
QUID EST HUMANITAS

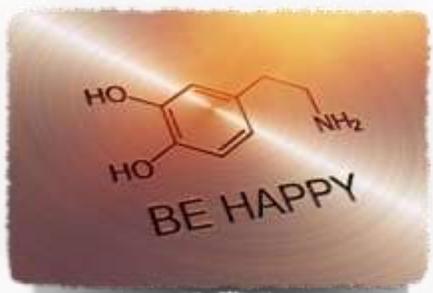


Le corps ou la chair,
faiblesse, précarité du temps, relativité, finitude

Quo vadis ?

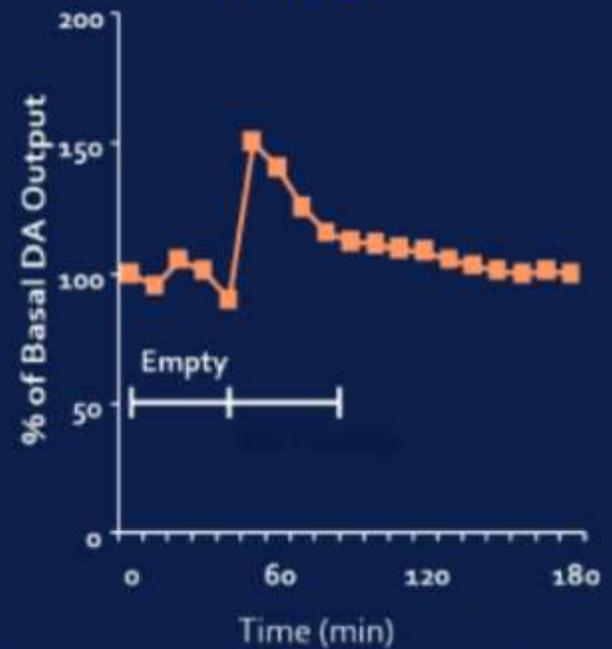




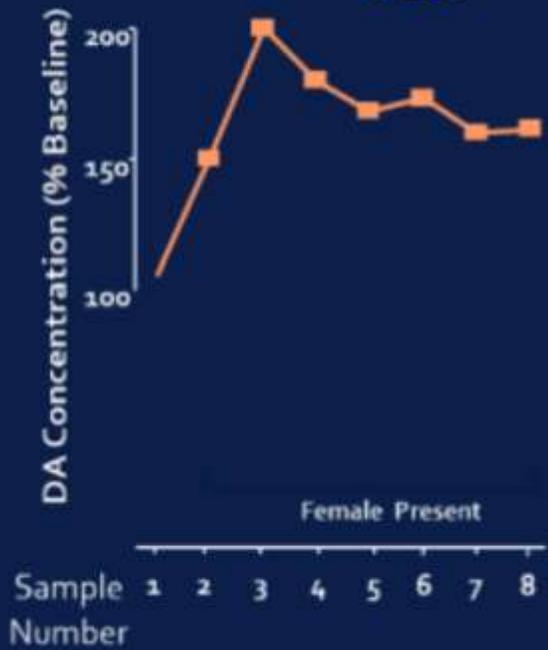


Natural Rewards and Dopamine Levels

Food

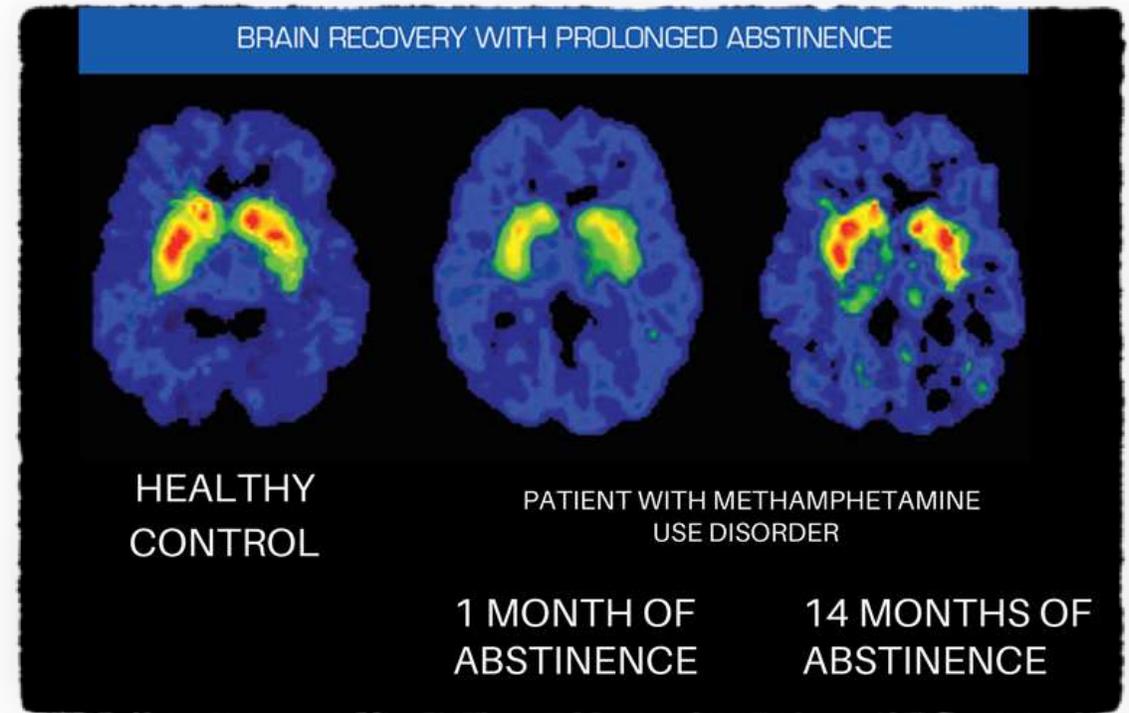
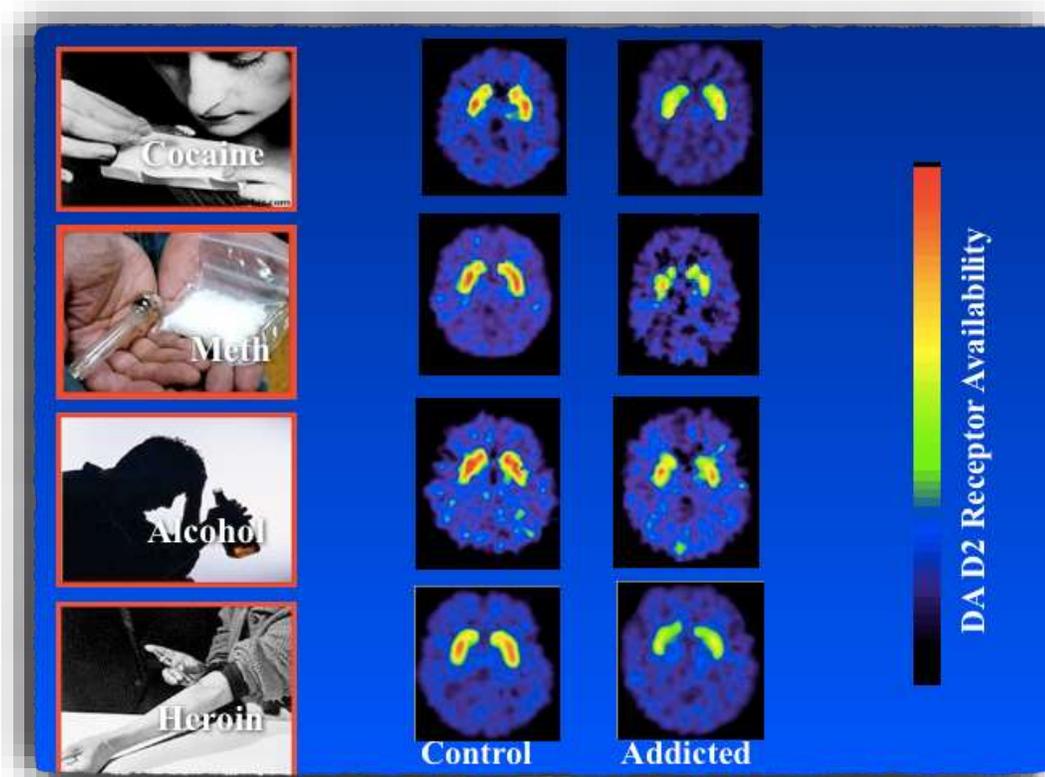


Sex

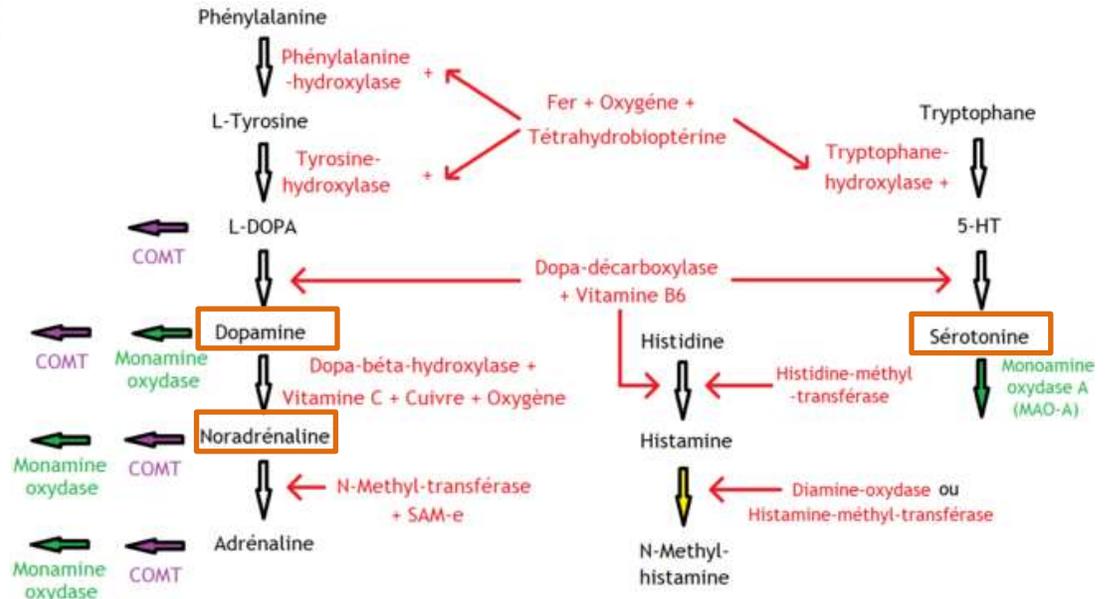
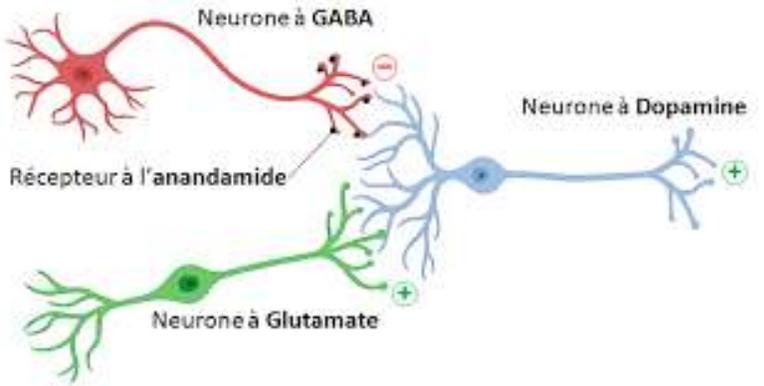
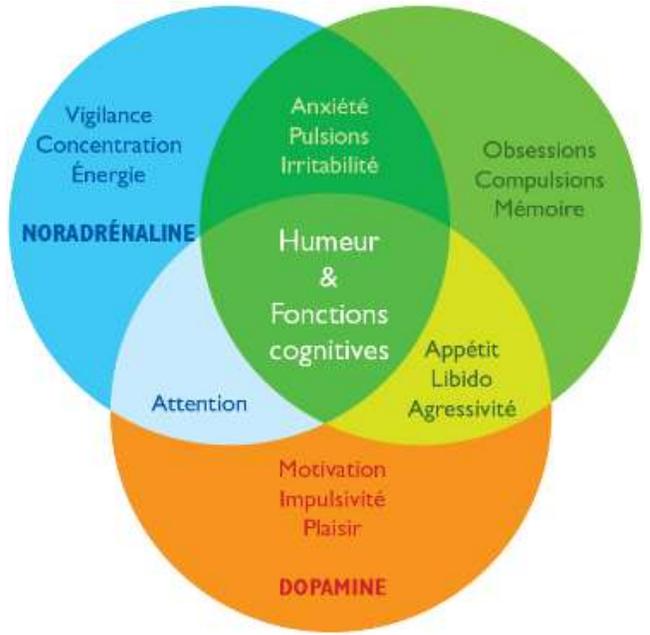
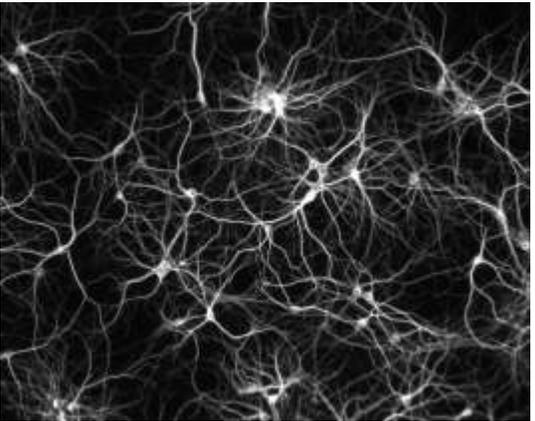


Adapted from: Di Chiara et al, *Neuroscience*, 1999
 Adapted from: Fiorino and Phillips, *J Neuroscience*, 1997
 Source: Di Chiara and Imperato

Le nombre de récepteurs de type D2 de la Dopamine diminue dans l'addiction.



Neurotransmetteurs

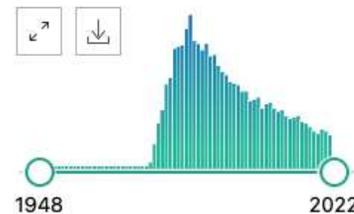


Endorphines et endocannabinoïdes

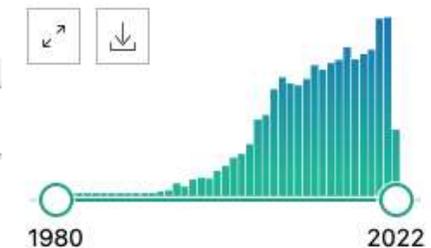
DATE	Système endorphinique	Système endocannabinoïde
4000 av. J.C	Les sumériens décrivent les opiacés	
2000 av. J.C		Les chinois décrivent le cannabis
1801	La morphine est extraite de l'opium	
1964		Le THC est extrait du cannabis
1973	récepteurs opioïdes	
1976	opioïdes endogènes : Les endorphines, les enképhalines	
1988		récepteurs à cannabis
1992		Cannabinoïdes endogènes



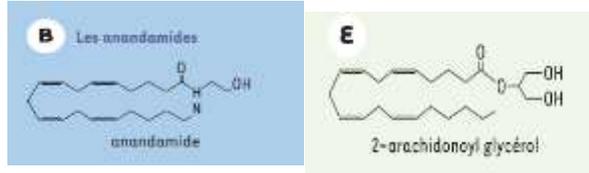
RESULTS BY YEAR



RESULTS BY YEAR



Endorphines et endocannabinoïdes



Endocannabis

- Lipides
- Arachidonylethanolamide (*Anandamide*)
- 2 Arachidonoyl- glycérol (2-AG)
- non stockés dans des vésicules
- synthétisé sur demande
- Dégradé par FAAH (AEA)
- Dégradé par MAGL (2-AG)

Anandamide

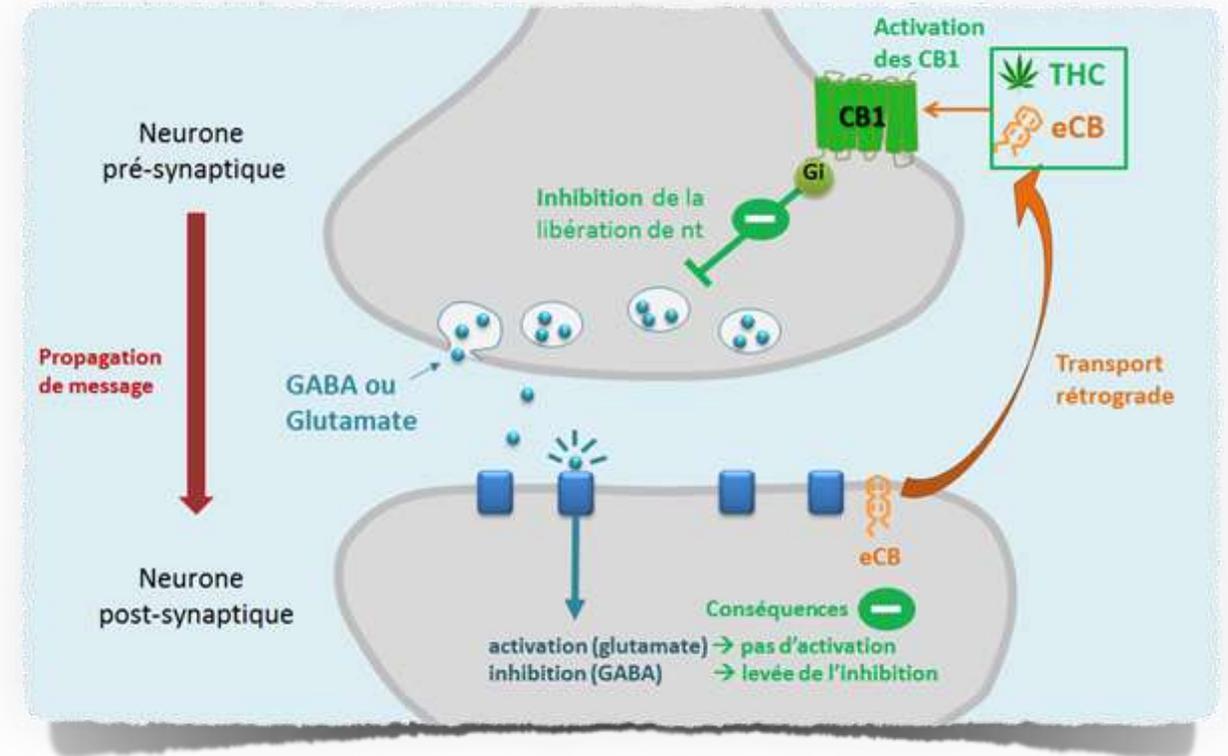
=> agoniste partiel pour CB1 et agoniste faible pour CB2

2-AG

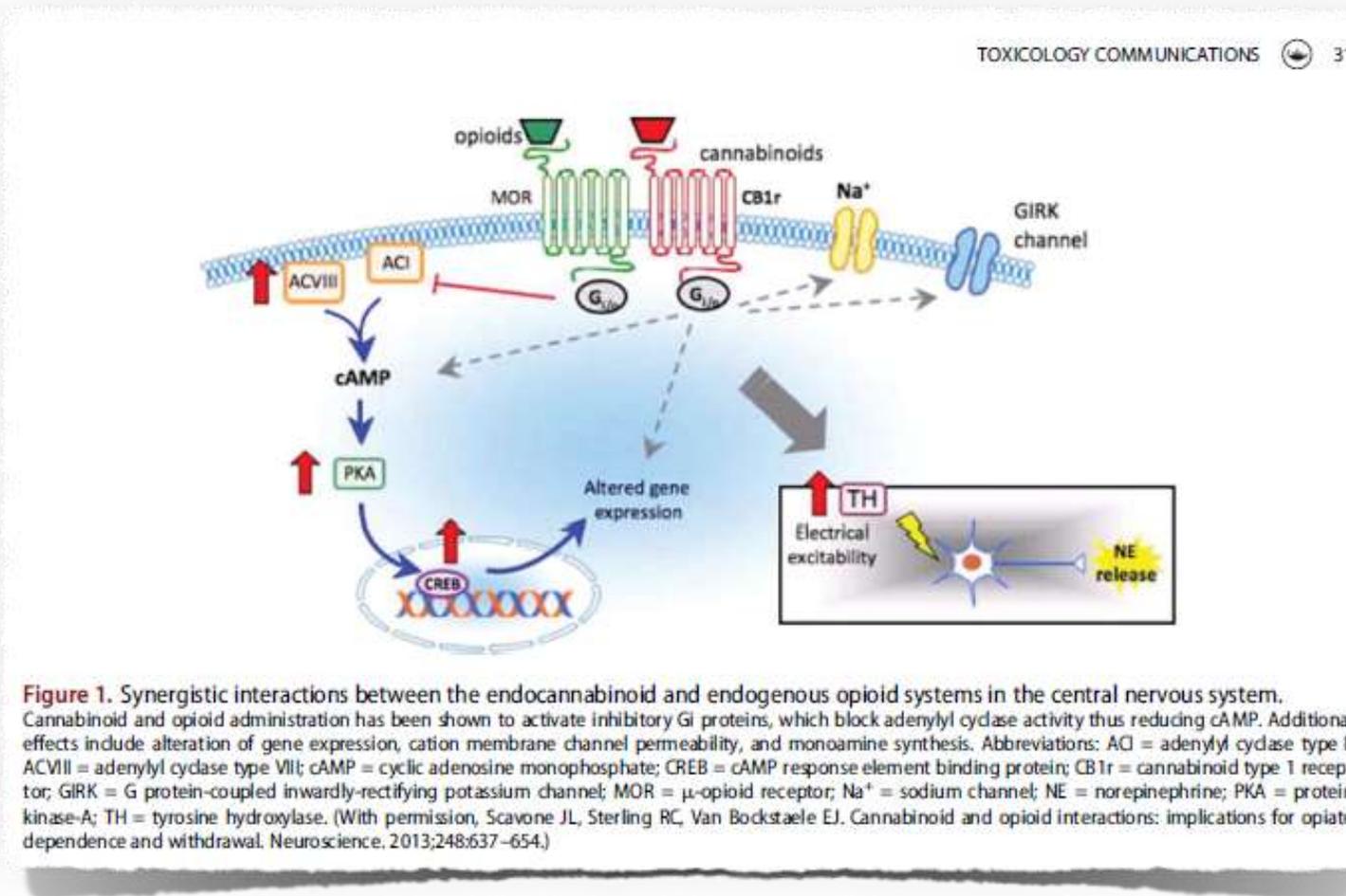
=> agoniste total pour CB1 et CB2

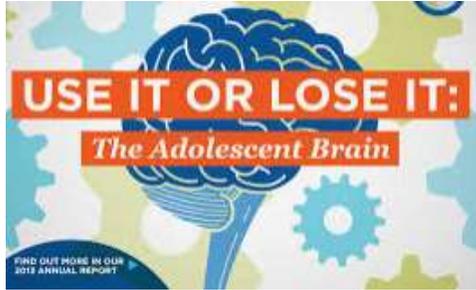
N-acylethanolamines (NAEs)

- => pas d'action sur les CB.
- => antidouleur, anti-inflammatoire, anorexigène, pro-apoptotique
- => action sur PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor (**PPAR- α**))
- => action sur Transient receptor potential vanilloid type 1 (**TRPV1**)
- => action sur G protein-coupled receptors (**GPR55**)



Endorphines et endocannabinoïdes

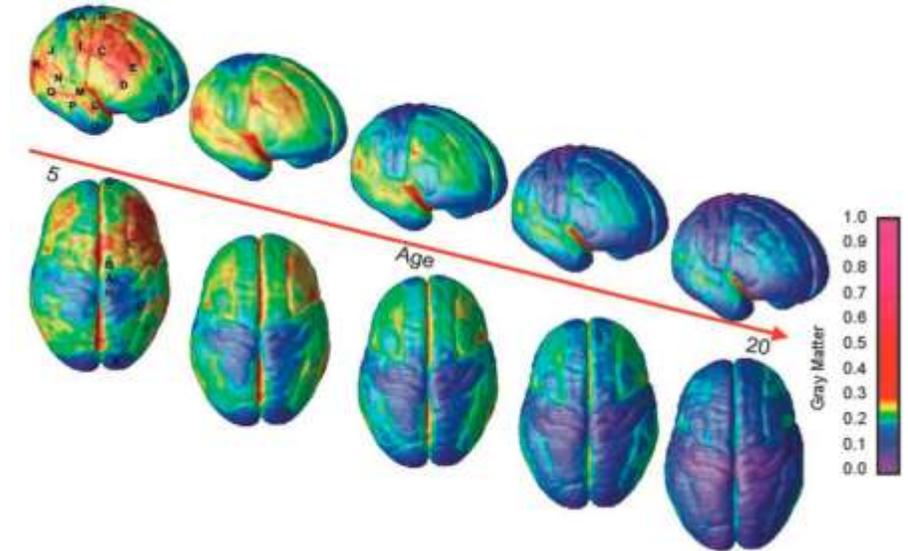
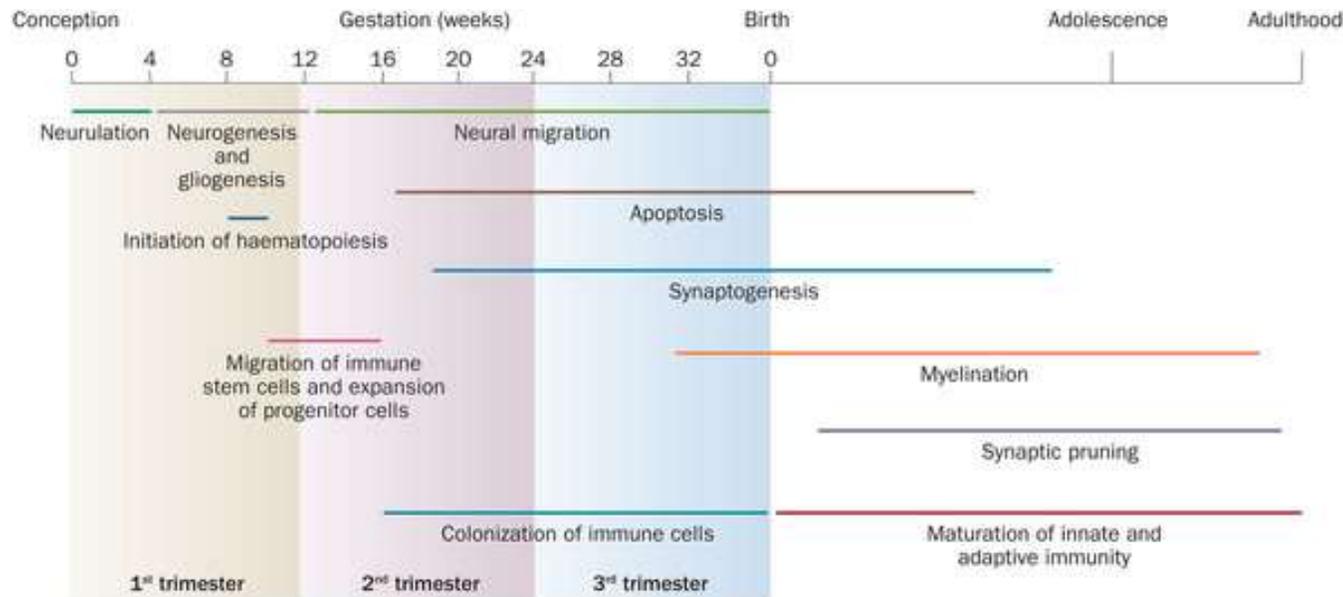


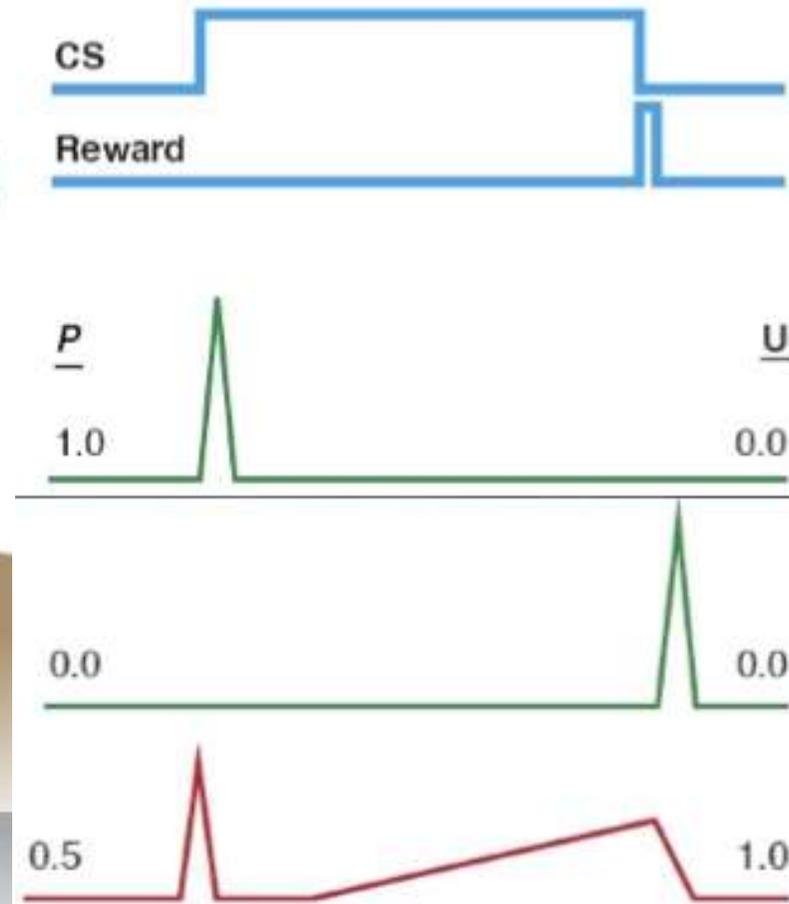
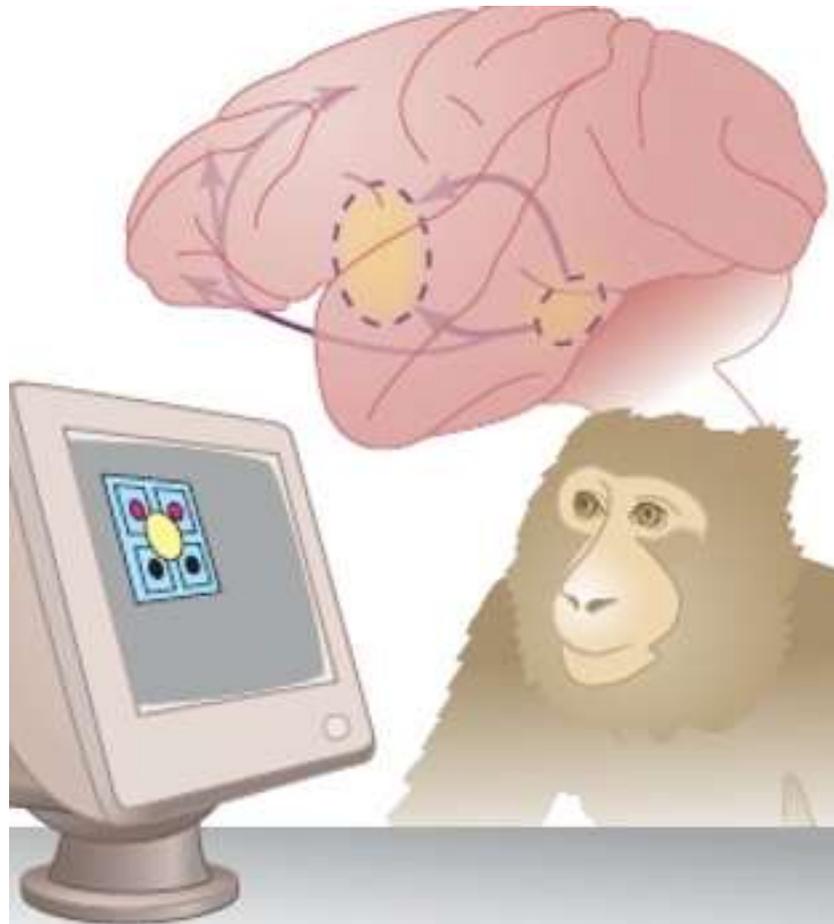


Le cerveau

=> développement jusqu'à l'âge de 25 ans

- ⇒ Modification de la matière blanche et grise
- ⇒ Naissance et enfance => formation important de nouveaux synapses surtout dans le cortex
- ⇒ Adolescence => "pruning process" = élagage
 - ⇒ Élimination des connexions non stimulées ou redondantes...
 - ⇒ Perte de neurones :
 - ⇒ environ 40 % de neurones





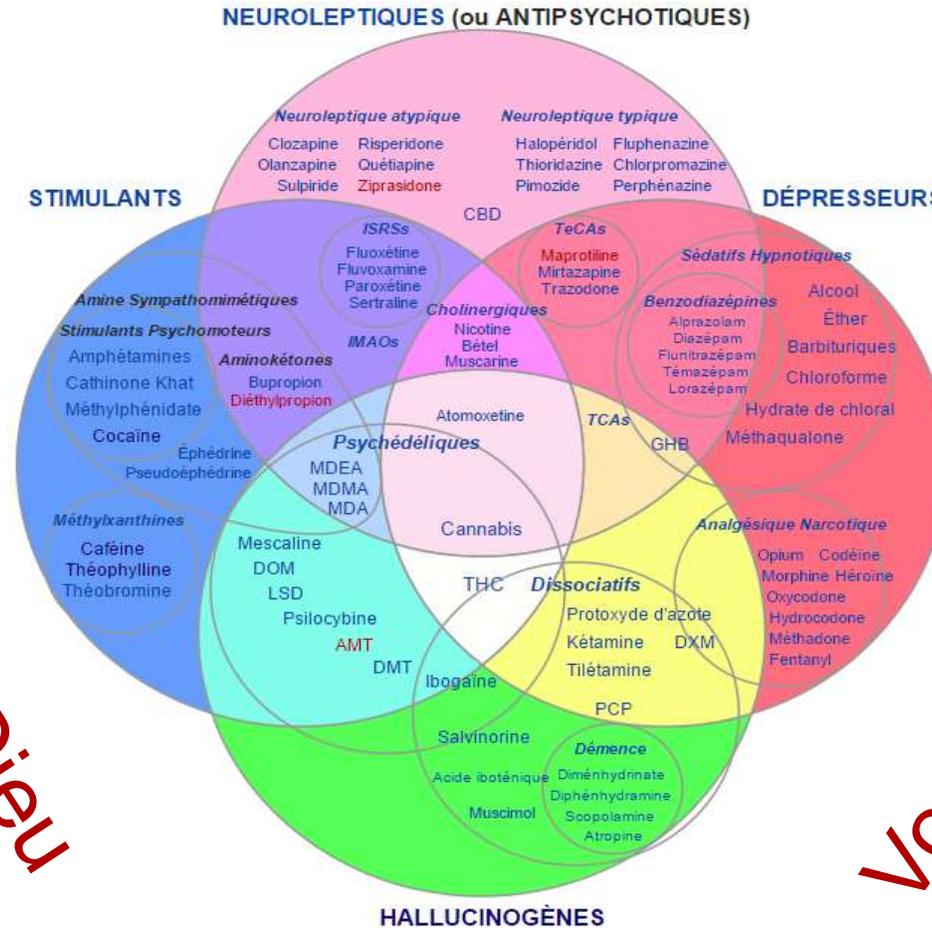
Gambling on Dopamine

PETER SHIZGAL AND ANDREAS ARVANITOGIANNIS

SCIENCE • 21 Mar 2003 • Vol 299, Issue 5614 • pp. 1856-1858 • [DOI: 10.1126/science.1083627](https://doi.org/10.1126/science.1083627)

Vous croyez être Dieu

Vous croyez voir Dieu



DROGUES & (sur)-MEDICATION

E
T
H
A
N
O
L

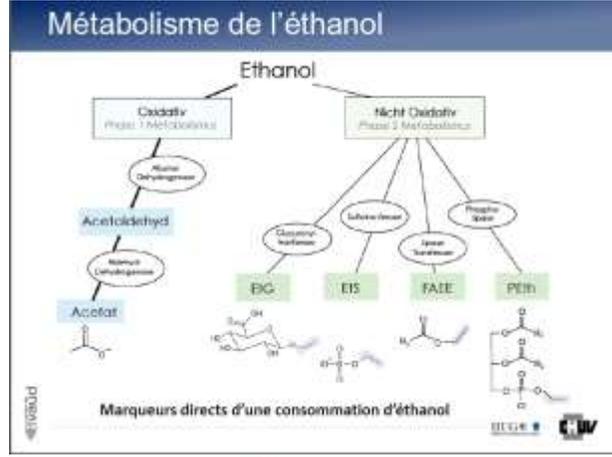
Faible risque

Un **homme** ne devrait pas boire plus de **2 verres** maximum de boissons alcoolisées **par jour**

Une **femme** ne devrait pas boire plus de **1 verre** maximum de boissons alcoolisées **par jour**

Chaque consommateur devrait observer une **période d'abstinence** d'au moins **2 jours de suite** par semaine (idéalement plusieurs jours) : le foie a besoin de 24 heures pour éliminer toutes les toxines de l'alcool

48h



	Marqueurs	Matrice	Valeurs seuils	Fenêtre de détection	Spécificité	Sensibilité	Avantages	Inconvénients
Directs	E1G	Cheveu	A : <7pg/mg E : >30pg/mg	Jusqu'à 6 mois	93%	81%	Fenêtre de détection étendue	Matrice : cheveu trop court ; influence des cosmétiques
	PEth 15 : 0/18 : 1	Sang	A : 20ng/mL E : 210ng/mL 700 ou 800ng/mL	2 semaines	~100%	~95%	-Bon suivi d' abstinence -Distinguer les consommateurs modérés	-Variabilité inter-individuelle -Influence de la nutrition
Indirect	CDT	Serum	A : - E : >1.7% >3% >2.4%	2 semaines	~90%	~50%	-Bonne corrélation s'il y a de fortes consommations (>60-80g/jour)	-Plus de faux positifs . -Influence de l'âge, le genre et des maladies du foie -variation de la sensibilité selon les conditions expérimentales

Lexique du tableau : A : Abstinent ; E : Consommateur Excessif

1 verre d'alcool = 10 g d'alcool pur

ballon de vin 12° (10 cl) = verre de porto 45° (2,5 cl) = verre de whisky 40° (2,5 cl) = coupe de champagne 12° (10 cl) = verre d'apéritif 58° (7 cl) = 1/2 de bière 5° (25 cl)

CANNABINOÏDES

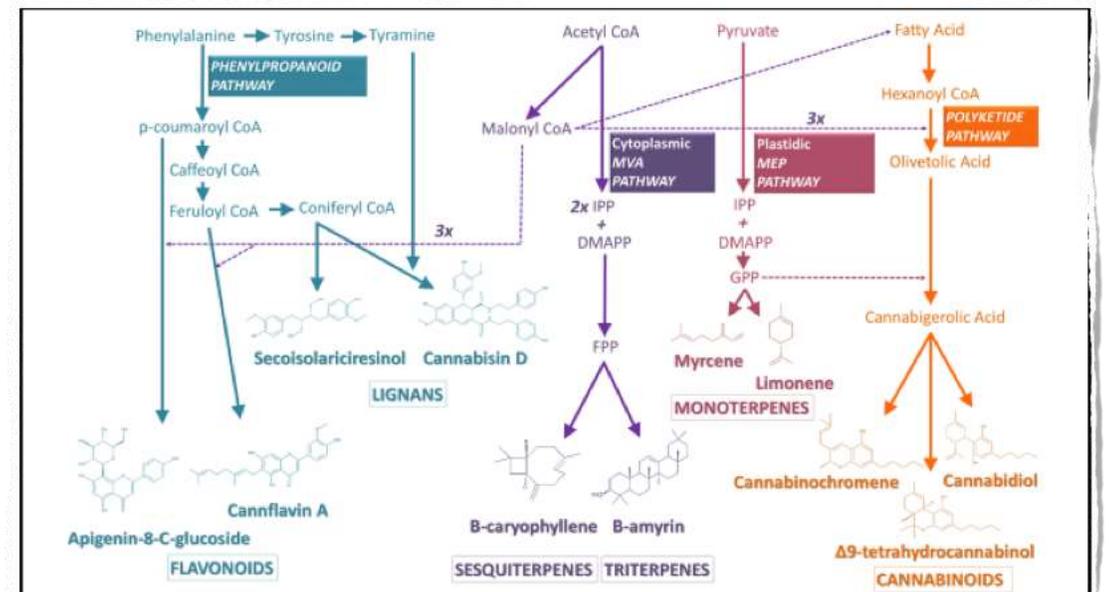
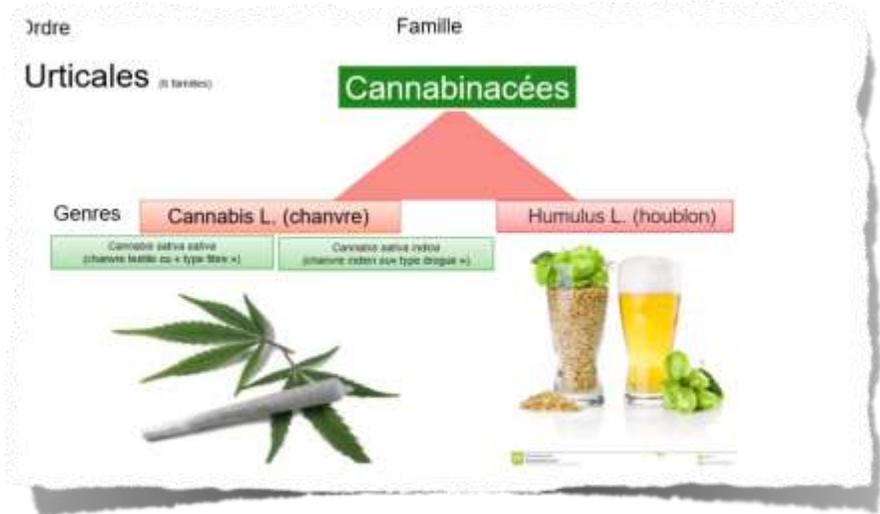


FIGURE 2 | Schematic view of the biosynthetic pathways leading to the Cannabis secondary metabolites discussed in this review. Transport of precursors is represented by dashed arrows, while direct catalytic reactions are depicted by bold arrows. See text for detailed pathways. Abbreviations used: IPP, isopentenyl diphosphate; DMAPP, dimethylallyl diphosphate; GPP, geranyl diphosphate; FPP, farnesyl diphosphate; MVA, mevalonate; MEP, methylerythritol phosphate.

Les cannabinoïdes

- ⇒ composants terpenophénolique du *Cannabis sativa L.*
- ⇒ le plus connu : phénylterpénoïde, (Δ^9 -THC)
- ⇒ considérés comme les seuls produits d'une plante présentant une action sur les récepteurs cannabinoïdes.
- ⇒ D'autres produits de plantes sans relation avec le *Cannabis sativa L.*

⇒ capacité de lier les récepteurs cannabinoïdes.

C
A
N
N
A
B
I
N
O
Ï
D
E
S

Cannabinoïdes

Phytocannabinoïdes

Récepteurs cannabinoïdes

Molécule	Plante d'origine	Récepteur cible	Effets
N-acyléthanolamines (NAEs) ⇒ N-linoléoyléthanolamide ⇒ N-oleoyléthanolamide	<i>Theobroma cacao L.</i> (chocolat)		Diminution de la destruction de l'anandamide
N-alkylamides	<i>Echinacea spp</i>	Récepteurs CB2 PPAR- γ	Anti-inflammatoires
Terpènes ⇒ bêta-caryophyllène ⇒ salvironin A	<i>Cannabis Sativa L.</i> <i>Salvia divinorum</i>	Récepteurs CB2 Récepteurs CB et récepteur opioïdes kappa	Anti-inflammatoires Analgésiques

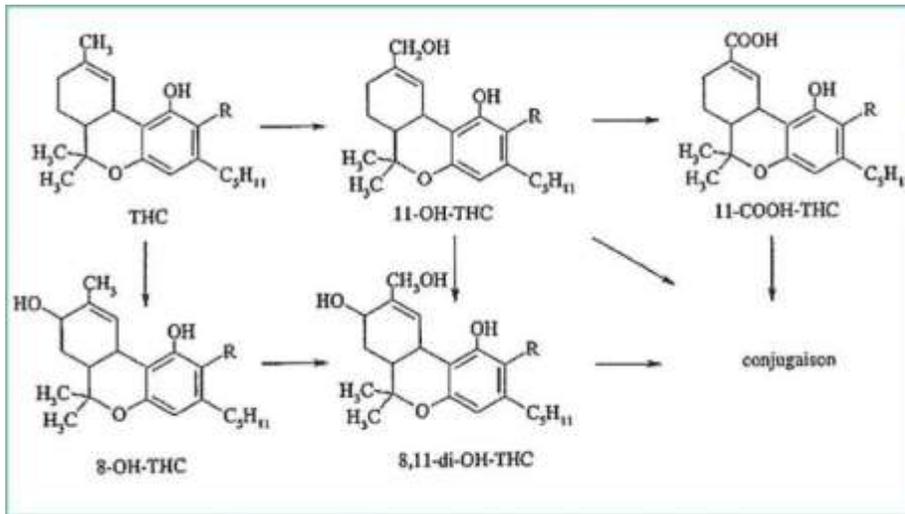
Les cannabinoïdes

Cannabinol (THC)

$T_{1/2}$ du THC :

Occasionnels : 20 - 57 h
Réguliers : 3 - 13 jours

C
A
N
N
A
B
I
N
O
Ï
D
E
S



Cannabidiol (CBD)

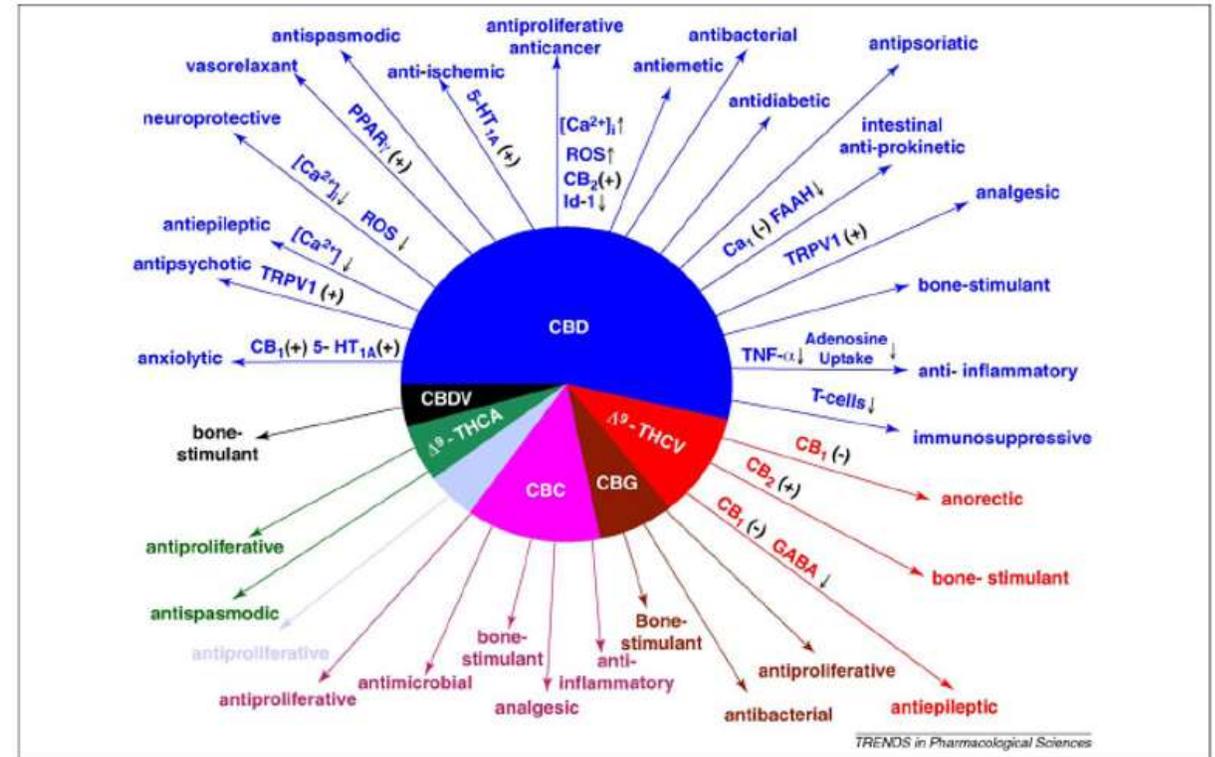


Figure 1. Pharmacological actions of non-psychotropic cannabinoids (with the indication of the proposed mechanisms of action). Abbreviation: Δ⁹-THC, Δ⁹-tetrahydrocannabinol; Δ⁸-THC, Δ⁸-tetrahydrocannabinol; CBN, cannabinoil; CBD, cannabidiol; Δ⁹-THCV, Δ⁹-tetrahydrocannabivarin; CBC, cannabichromene; CBG, cannabigerol; Δ⁹-THCA, Δ⁹-tetrahydrocannabinolic acid; CBDA, cannabidiolic acid; CB₂, transient receptor potential vanilloid type 1; PPAR_γ, peroxisome proliferator-activated receptor γ; ROS, reactive oxygen species; 5-HT_{1A}, 5-hydroxytryptamine receptor subtype 1A; FAAH, fatty acid amide hydrolase. (+), direct or indirect activation; ↑, increase; ↓, decrease.

T_{1/2} Cocaïne = ~90 minutes

Cocaïne est métabolisé en

benzoylecgonine

methylecgonine

ethylcocaïne (si consommation simultanée d'alcool éthylique (éthanol))

C
O
C
A
Ï
N
E

Durée de détection	Sang	Urine
Cocaïne	1 - 12 h	~ 24 h
benzoylecgonine	12 - 24 h	2 - 3 jours

Dans les cheveux temps de détection jusqu'à 6 mois selon la longueur du cheveu.

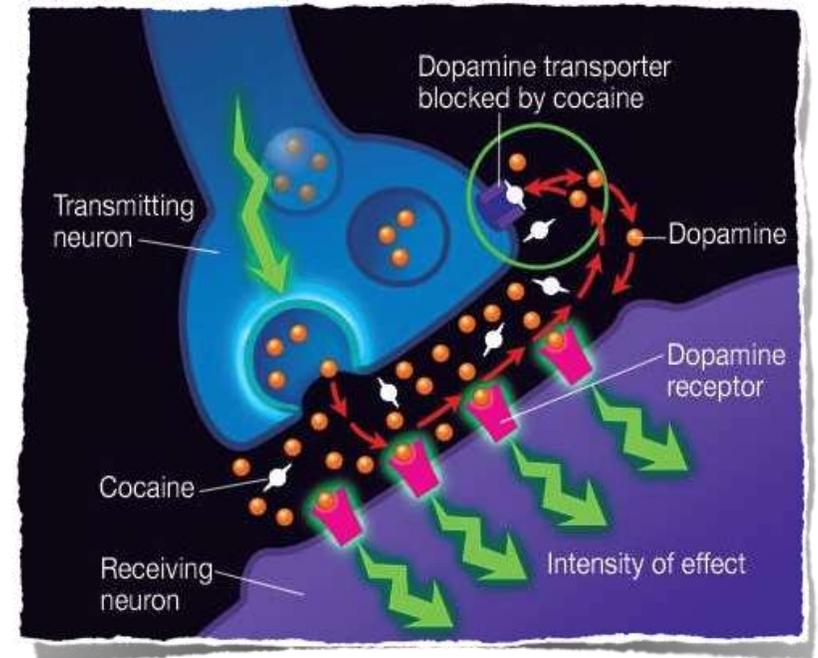
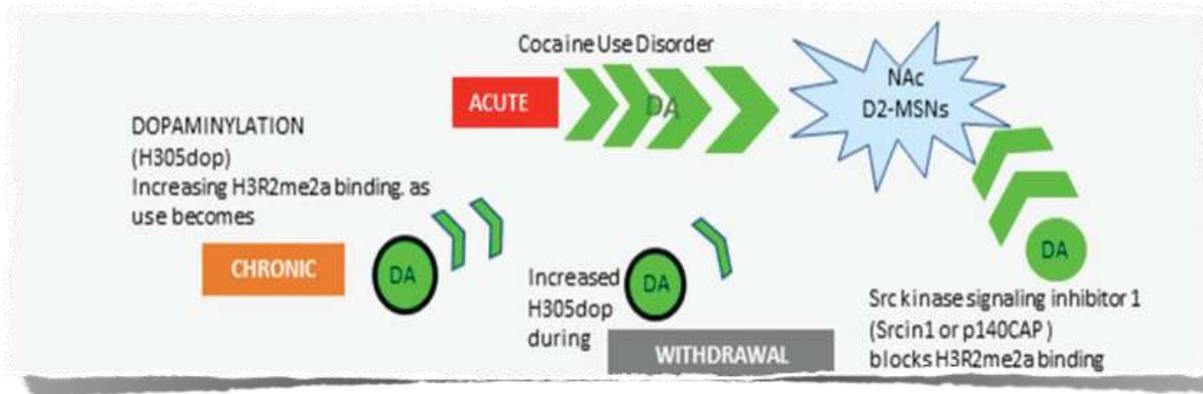


Side effects of chronic use of Cocaine

-
- Brain:**
 - Increased risk of strokes
 - Reduced attention
 - Insatiable hunger
 - Insomnia/Hypersomnia
 - Lethargy
 - Systemic:**
 - Fever
 - Eosinophilia
 - Nose:**
 - Rhinorrhea (discharge)
 - Teeth:**
 - Bruxism (abrasion)
 - Heart:**
 - Increased risk of infarction
 - Skin:**
 - Pruritus
 - Lungs:**
 - Hemoptysis
 - Bronchospasm
 - Dyspnea
 - Infiltrates
 - Eosinophilia
 - Chest pain
 - Asthma
 - Throat:**
 - Soreness
 - Hoarse voice

Cocaïne => modifications épigénétiques. à l'intérieur des neurones qui produisent la dopamine.

C
O
C
A
Ï
N
E



Une étude chez des rats

=> l'autoadministration de cocaïne, suivie d'une période d'abstinence,

=> modifications épigénétiques à l'intérieur des neurones qui produisent la dopamine.

La cocaïne => Blocage de la recapture de la dopamine dans les zones cérébrales de la récompense. Cette drogue bloque des pompes de recapture de dopamine à la surface des neurones.

Fait inattendu : Pendant le sevrage, la dopamine se fixerait massivement sur certaines histones

=> influe sur l'expression des gènes. « modification épigénétique ».

AMPHETAMINE



UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances

<https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-levissianos-unodc.pdf>

Substance group	Substance
Synthetic cathinones	3,4-Methylenedioxypropylone
Phenethylamines	25C-NBOMe
Synthetic cathinones	4-Methylethcathinone
Synthetic cannabinoids	AKB48 APINACA
Synthetic cathinones	Mephedrone
Synthetic cathinones	Methylone
Synthetic cannabinoids	AM-2201
Synthetic cannabinoids	JWH-018
Phenethylamines	25I-NBOMe
Synthetic cannabinoids	XLR-11
Ketamine & Phencyclidine-type substances	Methoxetamine



Neuropsychopharmacology (2015) 40, 1101–1112

AMPHETAMINE

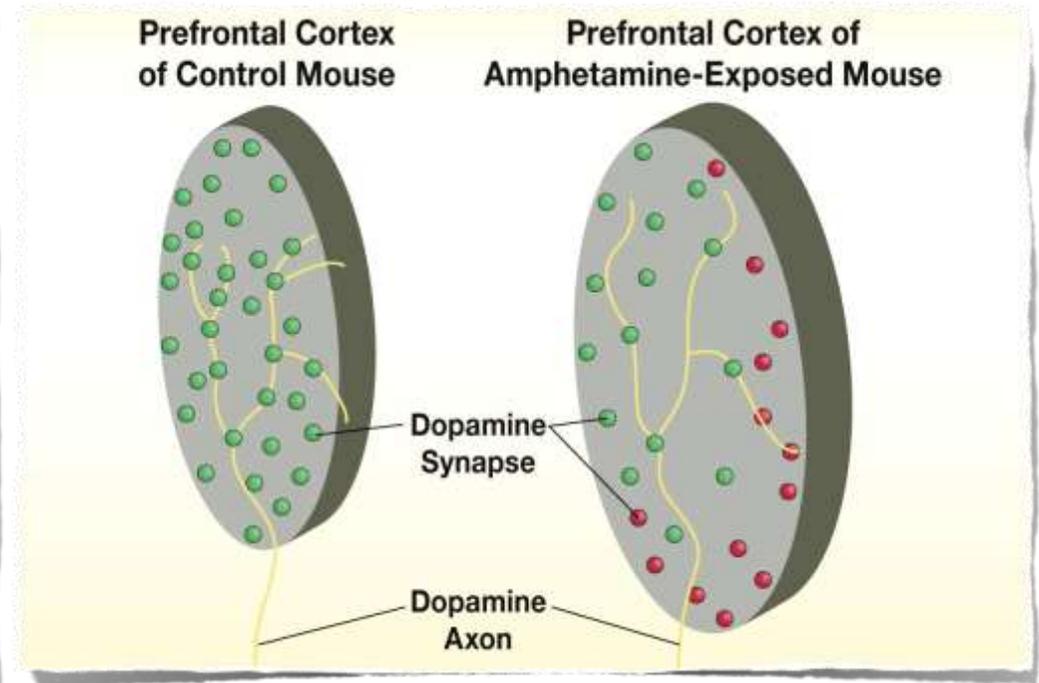
Amphetamine in Adolescence Disrupts the Development of Medial Prefrontal Cortex Dopamine Connectivity in a *dcc*-Dependent Manner

Lauren M Reynolds^{1,2}, Carolina S Makowski^{1,2}, Sandra V Yogendran^{1,2}, Silke Kiessling², Nicolas Cermakian² and Cecilia Flores^{2,3}

¹Integrated Program in Neuroscience, McGill University, Montréal, Québec, Canada; ²Douglas Mental Health University Institute, Montréal, Québec, Canada; ³Department of Psychiatry and Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montréal, Québec, Canada

Initiation of drug use during adolescence is a strong predictor of both the incidence and severity of addiction throughout the lifetime. Intriguingly, adolescence is a period of dynamic refinement in the organization of neuronal connectivity, in particular medial prefrontal cortex (mPFC) dopamine circuitry. The guidance cue receptor, DCC (deleted in colorectal cancer), is highly expressed by dopamine neurons and orchestrates their innervation to the mPFC during adolescence. Furthermore, we have shown that amphetamine in adolescence regulates DCC expression in dopamine neurons. Drugs in adolescence may therefore induce their enduring behavioral effects via DCC-mediated disruption in mPFC dopamine development. In this study, we investigated the impact of repeated exposure to amphetamine during adolescence on both the development of mPFC dopamine connectivity and on salience attribution to drug context in adulthood. We compare these effects to those induced by adult exposure to an identical amphetamine regimen. Finally, we determine whether DCC signaling within dopamine neurons is necessary for these events. Exposure to amphetamine in adolescence, but not in adulthood, leads to an increase in the span of dopamine innervation to the mPFC, but a reduction of presynaptic sites present on these axons. Amphetamine treatment in adolescence, but not in adulthood, also produces an increase in salience attribution to a previously drug-paired context in adulthood. Remarkably, DCC signaling within dopamine neurons is required for both of these effects. Drugs of abuse in adolescence may therefore induce their detrimental behavioral consequences by disrupting mesocortical dopamine development through alterations in the DCC signaling cascade.

Neuropsychopharmacology (2015) 40, 1101–1112; doi:10.1038/npp.2014.287; published online 19 November 2014

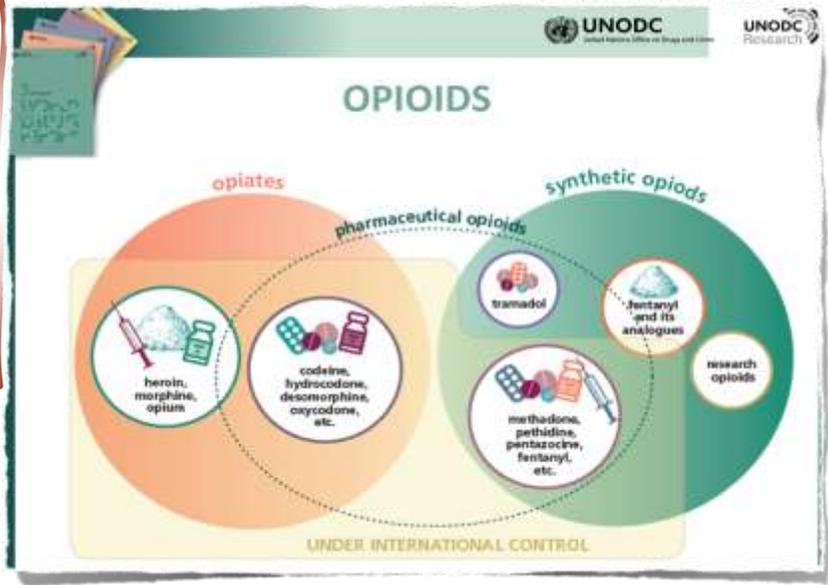


Opiacés => drogues morphiniques dérivées directement ou indirectement de l'opium

Opioides => drogues avec une action morphinique, mais de structure chimique différente de la morphine

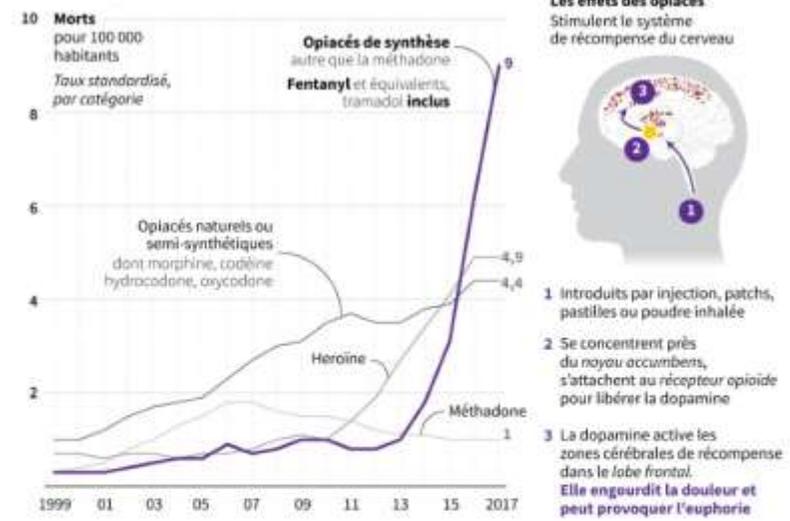
Opioides => agoniste et antagoniste du système endorphinique

O P I O I D E S



L'addiction mortelle des Américains aux opiacés

71 568 morts par overdose en 2017, un record



Les effets des opiacés
Stimulent le système de récompense du cerveau

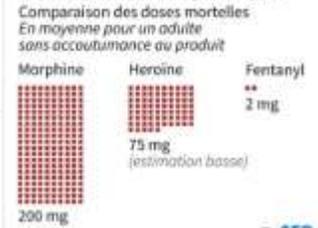


- 1 Introduits par injection, patchs, pastilles ou poudre inhalée
- 2 Se concentrent près du noyau accumbens, s'attachent au récepteur opioïde pour libérer la dopamine
- 3 La dopamine active les zones cérébrales de récompense dans le lobe frontal. Elle engourdit la douleur et peut provoquer l'euphorie

Comment les Américains s'en procurent

- | | |
|---|---|
| <p>Légalement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produits pharmaceutiques autorisés et obtenus avec une ordonnance dont l'oxycodone, la morphine, le fentanyl | <p>Illégalement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vol ou détournement de prescription • Fentanyl non-pharmaceutique produit dans des laboratoires clandestins • Narcotiques mélangés à des médicaments obtenus sous ordonnance |
|---|---|

Le pouvoir des opiacés synthétiques



Source : CDC National Center for Health Statistics

Méthadone
demi-vie 15 à 55 heures
marge thérapeutique large
comprimés ou solution buvable

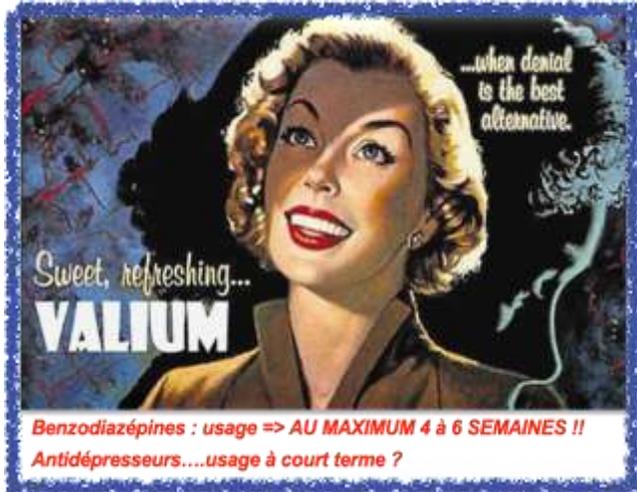


Buprénorphine
demi-vie 2 à 4 heures
marge thérapeutique étroite
comprimés sub-linguaux



DROGUES & (sur)-MEDICATION

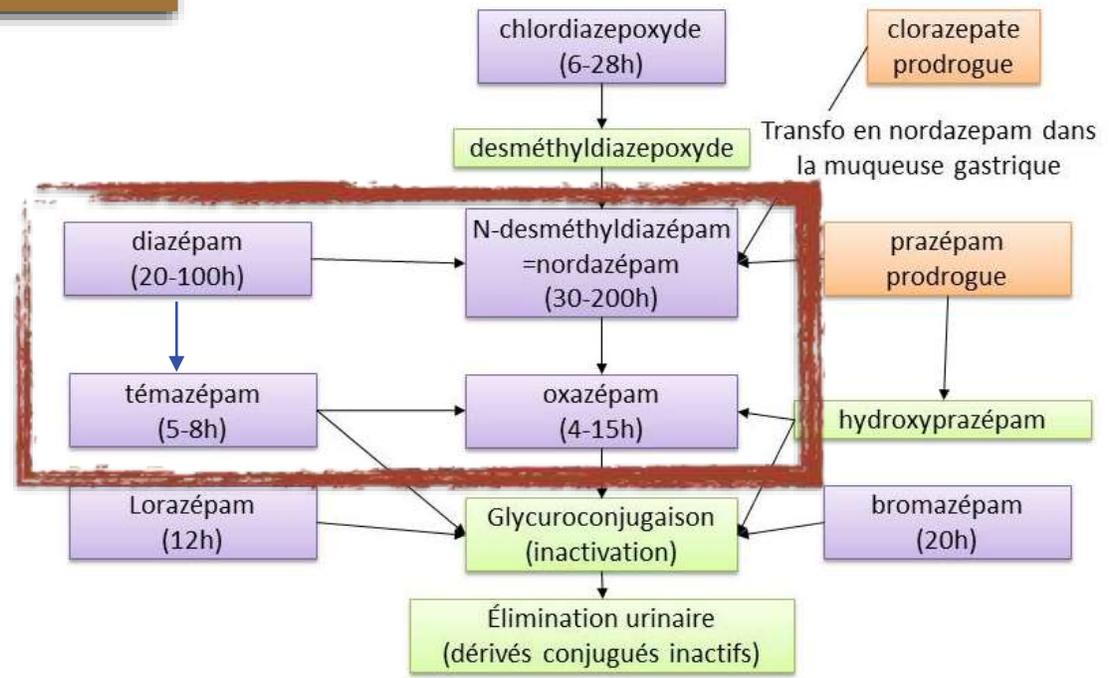
E
T
C
A
E
T
E
R
A
.
.
.



Benzodiazépines	Demi-vie (T _{1/2})	Valeurs usuelles
Alprazolam (Xanax)	6 – 12 h	25 – 102 µg/L
Bromazépam (Lexotanil)	10 – 20 h	80 – 170 µg/L
Clobazam (Urbanyl)	12 – 20 h [30 – 80]	100 – 400 µg/L
Clonazépam (Rivotril)	18 – 50 h	7 – 75 µg/L
Clorazépate (Tranxilium)	2 h [31 – 97, nordiazépam]	100 – 1800 µg/L
Diazépam (Valium)	21 – 37h	20 – 4'000 µg/L
Oxazépam (Seresta)	4 + 11 h	150 – 1'400 µg/L
Témazépam (Normison)	3 – 13 h	400 – 900 µg/L
Flunitrazépam (Rohypnol)	9 – 25 h	5 – 15 µg/L
Flurazépam (Dalmadorm)	1 – 3 h [47 – 100]	0.5 – 28 µg/L
Lorazépam (Temesta)	9 – 16 h	10 – 240 µg/L
Lormétazépam (Noctamid)	7 – 17 h	1 – 20 µg/L
Midazolam (Dormicum)	1 – 4 h	80 – 250 µg/L
Nitrazépam (Mogadon)	17 – 48 h	30 – 120 µg/L
Prazépam (Demetrin)	1.3 h	10 – 40 µg/L
Triazolam (Halcion)	1.8 – 3.9 h	< 20 µg/L

Tableau 1 : Demi-vie d'élimination de benzodiazépines et concentrations thérapeutiques

Valium®



E
T
C
A
E
T
E
R
A
.
.
.

QUELQUES CHIFFRES SUR LES ANTIDÉPRESSEURS



<p>2 À 4</p> <p>Le nombre de semaines que la plupart des antidépresseurs mettent pour commencer à faire effet</p>	<p>>30</p> <p>Le nombre d'années que la FDA a mise pour approuver un nouvel antidépresseur (l'eskétamine en 2019)</p>	<p>25%</p> <p>Le pourcentage de personnes sous antidépresseurs aux Etats-Unis qui en consomment depuis plus de 10 ans (source : The Wall Street Journal)</p>
<p>1 SUR 8</p> <p>Le nombre d'adultes américains prenant des antidépresseurs (source : WSJ, chiffres de 2016)</p>	<p>JUSQU'À 1 TIERS</p> <p>La proportion de personnes qui peuvent souffrir de symptômes de sevrage à l'arrêt complet d'antidépresseurs</p>	<p>12 MILLIARDS DE DOLLARS</p> <p>Le chiffre d'affaires annuel du marché des antidépresseurs dans le monde</p>

creapharma.ch | Sciermas et plus d'infos ici : www.creapharma.ch/medicaments/antidepresseurs.htm

Molecular Psychiatry www.nature.com/mp

[Check for updates](#)

SYSTEMATIC REVIEW OPEN

The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence

Joanna Moncrieff^{1,2}, Ruth E. Cooper³, Tom Stockmann⁴, Simone Amendola⁵, Michael P. Hengartner⁶ and Mark A. Horowitz^{1,2}

© The Author(s) 2022

Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis

Dr Andrea Cipriani, PhD • Xinyu Zhou, PhD [†] • Cinzia Del Giovane, PhD • Sarah E Hetrick, DPsych • Bin Qin, MD • Craig Whittington, PhD • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Published: June 08, 2016 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30385-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30385-3) [Check for updates](#)



PRO MEMORIA



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler



