

2014

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

LES NOUVELLES DROGUES CHIMIQUES DE SYNTHÈSE

PRÉSENTATION D'UN PHÉNOMÈNE

Nouvellon Pauline

Née le 25 Aout 1990 à Montereau-Fault-Yonne (77)

Sous la direction de Mme
Baglin Isabelle

Membres du jury |

M. Duval Olivier | Président

Mme Baglin Isabelle | Directeur

Mme Heurtaud Marie-Véronique | Membre

Soutenue publiquement le :
Lundi 15 Décembre 2014

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Nouvellon Pauline
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé le 6 Novembre 2014

Année Universitaire 2014-2015

Liste des enseignants

Département Pharmacie

PROFESSEURS

BENOIT Jean-Pierre
DUVAL Olivier
ÉVEILLARD Matthieu
FAURE Sébastien
JARDEL Alain
LAGARCE Frédéric
LARCHER Gérald
MARCHAIS Véronique
PASSIRANI Catherine
RICHOMME Pascal
SAULNIER Patrick
SERAPHIN Denis
VENIER Marie-Claire

Disciplines

Pharmacotechnie – Biopharmacie
Chimie Thérapeutique
Bactériologie - Virologie
Pharmacologie
Physiologie
Pharmacotechnie-Biopharmacie
Biochimie
Bactériologie - Virologie
Chimie générale – Chimie analytique
Pharmacognosie
Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
Chimie Organique
Pharmacotechnie - Biopharmacie

PAST

BRUNA Étienne

Disciplines

Industrie

**MAITRES DE
CONFERENCES**

ANNAIX Véronique
BAGLIN Isabelle
BASTIAT Guillaume
BENOIT Jacqueline
CLERE Nicolas
DERBRÉ Séverine
FLEURY Maxime
GUILLET David
HELESBEUX Jean-Jacques
LANDREAU Anne
MALLET Marie-Sabine
MAROT Agnès
PECH Brigitte
RIOU Jérémie
ROGER Émilie
SCHINKOVITZ Andréas
TRICAUD Anne

Disciplines

Biochimie Générale et Clinique
Pharmaco - Chimie
Biophysique – biostatistiques -Rhéologie
Pharmacologie et Pharmacocinétique
Physiologie - Pharmacologie
Pharmacognosie-
Immunologie
Chimie Analytique
Chimie Organique
Botanique
Chimie Analytique et Bromatologie
Parasitologie et Mycologie médicale
Pharmacotechnie
Biostatistiques
Pharmacotechnie
Pharmacognosie
Biologie Cellulaire

A.H.U.

BRIS Céline
SPIESSER-ROBELET Laurence

Disciplines

Biochimie
Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

**PRCE (Professeurs
certifiés affectés dans
l'enseignement supérieur)**

BRUNOIS-DEBU Isabelle

Disciplines

Anglais

**ATER (Assistants
Enseignement Supérieur et
Recherche).**

BOISARD Séverine
DESHAYES Caroline
RODIER Marion
VERRIER Julie

Disciplines

Chimie analytique
Bactériologie
Pharmacologie
Parasitologie et mycologie médicale

Département ISSBA

PROFESSEURS

BOURY Franck
CALENDA Alphonse
MAHAZA Chetaou
MAURAS Geneviève

Disciplines

Biophysique
Biologie Moléculaire - Biotechnologie
Bactériologie - Virologie
Biologie Cellulaire

MAITRES DE CONFERENCES

BATAILLE Nelly
BILLAUD Sandrine
BONNIN Marie
CALVIGNAC Brice
DUBREUIL Véronique
FAISANT Nathalie
GIRAUD Sandrine
OGER Jean-Michel
RICHOMME Anne-Marie

Disciplines

Biologie Cellulaire et Moléculaire
Immunologie - Parasitologie
Management intégré / qualité logistique
Génie des procédés bioindustries
Chimie Analytique
Génie des produits industriels
Biologie moléculaire et cellulaire
Chimie
Valorisation des substances naturelles

PRAG (Professeurs Agréés)

HANOTTE Caroline
ROUX Martine

Disciplines

Economie – Gestion
Espagnol

PRCE (Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)

LECOMTE Stéphane
MEENTS Ulrike

Disciplines

Anglais
Allemand

PAST

BERGER Virginie
BLOUIN Laurence
COLLE Stéphane

DELOUIS Anne-Laure
MATHIEU Éric
NORMAND Yves
POURIAS Marie-Annick
VERBORG Soisik

Disciplines

Sûreté de fonctionnement des études cliniques
Management des structures des soins
Prévention des risques innovation et conception
HQS du bâti
Prévention des risques et sécurité
Ingénierie de projets dans les domaines de santé
Systèmes d'information santé
Projets professionnels – Formation continue
Management – Qualité

**ATER (Assistants
Enseignement Supérieur et
Recherche).**

MARTINEZ Émilie

Disciplines

Biologie et Physiologie de la nutrition

REMERCIEMENTS

Ce travail touche à sa fin, c'est donc l'occasion pour moi de remercier tous ceux qui ont compté, avant d'entamer un nouveau chapitre de ma vie de femme, et de pharmacien.

Je le dédie donc :

A Papa, à Maman, merci d'être des modèles et merci de m'avoir offert le foyer et l'éducation qui m'ont permis de m'épanouir ;

A Martin, mon frangin, je te souhaite tout le bonheur et la réussite que tu mérites ;

A mon Basile, pour ton amour, ta tendresse et tout ce que nous partageons ;

A Papou, à Mamée, qui me manquent tous les jours ;

A Papi, à Mamie, prenez soin de vous ;

A toute ma famille, en particulier aux Zinzins sévères ;

A Isa, Fred, et aux enfants Thévé, qui sont ma seconde famille ;

A la famille Prézelin pour les dimanches au coin du feu ;

A Denis et Mireille, exemples de réussite professionnelle et désormais confrères qui m'ont encouragée et donné goût à ce métier ;

A Angèle, pour tout ce que nous avons vécu toutes les deux et pour tout ce qui reste à vivre ;

A Bérénice, pour ton si merveilleux sourire et ton amitié, même à distance ;

A la vieille « Pharma Family » qui m'a adoptée, vous êtes tous exceptionnels et c'est une chance d'avoir des amis comme vous ;

A Laetitia, aux passiflores, aux pavés et au commencement de mon aventure angevine ;

A mes Pharmacopines, et à tous nos éclats de rire, s'il vous plaît ne nous perdons pas de vue ;

A ma promotion, à celles du dessous, du dessus, et à ceux que j'ai croisés Boulevard Daviers ;

A l'ACEPA et à l'ANEPF, pour que vive la Pharmacie ;

Aux Pharmacies Monicard, Maulini, Le Galloudec, Le Goff et à leurs équipes pour votre accueil ;

A la Pharmacie Baumard, grâce à qui j'apprends chaque jour, et dans la bonne humeur ;

Enfin à Madame Marie-Véronique Heurtaud, jury attentive et prévenante ;

Aux professeurs de la Faculté de Pharmacie d'Angers, pour leur dévouement, leur disponibilité et leur proximité, je pense en particulier à :

Madame Isabelle Baglin, directrice de cette thèse, pour votre application, votre implication et votre gentillesse, vous avez su m'orienter et m'encadrer avec tact et efficacité,

j'ai réalisé ce travail dans des conditions privilégiées, je vous en suis infiniment reconnaissante ;

Monsieur Olivier Duval, Président de ce jury et doyen accessible et bienveillant de tous les étudiants de notre belle faculté, croyez en mon plus profond respect.

Table des matières

Table des tableaux	11
Table des figures	12
Table des abréviations	14
Glossaire	16
Introduction	18
Définitions	19
<i>Drogue</i>	19
Qu'appelle-t-on une drogue ?	19
Comment peut-on les classer ?	20
<i>Designer drugs</i>	21
Définition	21
Classification	23
Quelques synonymes	23
<i>Usage récréatif</i>	24
<i>Consommation abusive/nocive</i>	25
<i>Dépendance/addiction</i>	25
<i>Polyconsommation</i>	26
<i>Effets recherchés et ressentis</i>	26
Effets stimulants	27
Effets entactogènes/empathogènes	27
Effets psychédéliques/hallucinogènes	27
Effets dissociatifs	28
Drogues et nouvelles drogues : cadre sociologique et légal, nouvelles tendances	29
<i>La drogue : approche historique et sociologique</i>	29
5000 ans de drogues, 100 ans de toxicomanie : historique	29
Les <i>designer drugs</i> : approche historique et sociologique	35
Nouvelles drogues et nouvelles tendances : en quoi la société actuelle encourage-t-elle ce mode de consommation ?	37

<i>Approche législative</i>	39
Les premiers textes.....	39
La loi du 31 décembre 1970	40
L'arrêté du 22 février 1990	41
Législation internationale	41
Les procédures de classement comme stupéfiant	43
Rapport aux designer drugs	46
<i>Tendances de consommation actuelles : quelques chiffres</i>	48
Les drogues « classiques ».....	48
Les nouveaux produits de synthèse.....	49
Approche commerciale	51
<i>Lieux de production et de conditionnement</i>	51
Production	51
Conditionnement et expédition	52
Stratégies commerciales.....	52
<i>Diversité des espaces de vente en ligne</i>	53
La vente en ligne classique	53
Le « deepweb », ou supermarché pour initiés.....	57
<i>Risques encourus</i>	60
Pour les acheteurs : lutte douanière en France	60
Pour les consommateurs.....	61
Approche pharmacologique	65
<i>Pipérazines</i>	65
Histoire et législation.....	65
Modes de consommation et effets recherchés.....	70
Pharmacologie et relations structure-activité	71
Effets ressentis / toxicologie.....	74
<i>Tryptamines</i>	75
Histoire et législation.....	75
Modes de consommation et effets recherchés.....	82
Pharmacologie et relations structure-activité	82
Effets ressentis / toxicologie.....	83
<i>Phénéthylamines</i>	85
Histoire et législation.....	86

Modes de consommation et effets recherchés	92
Pharmacologie et relations structure-activité	93
Effets ressentis et toxicologie	95
<i>Cathinones</i>	96
Histoire et législation.....	96
Modes de consommation et effets recherchés	102
Pharmacologie et relations structure-activité	103
Effets ressentis et toxicologie	105
<i>Cannabinoïdes de synthèse</i>	107
Histoire et législation.....	107
Modes de consommation et effets recherchés	113
Pharmacologie et relations structure-activité	115
Effets ressentis et toxicologie	117
Conclusion	119
Annexes	120
Annexe 1 : tableau du rapport ROQUES	120
Annexe 2 : arrêté du 22 février 1990, annexes III et IV	121
Annexe 3 : liste des NPS découverts en France depuis 2000, état des lieux au 9 octobre 2014	127
Annexe 4 : Exemples de prix (en 2011).....	128
Références	129

Table des tableaux

TABLEAU 1 : NOMBRE DE NOUVEAUX PRODUITS DE SYNTHÈSE SIGNALÉS À L'OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES TOXICOMANIES (DE 2000 À SEPTEMBRE 2014 INCLUS)	50
TABLEAU 2 : PAYS DE DOMICILIATION DE SITES INTERNET PROPOSANT DES NPS EN 2011 ..	53
TABLEAU 3 : EXEMPLES DE 1-PHENYLPYPERAZINES	68
TABLEAU 4 : EXEMPLES DE 1-BENZYLPIPERAZINES	69
TABLEAU 5 : DÉRIVÉS DES TRYPTAMINES (LISTE NON EXHAUSTIVE)	79
TABLEAU 6 : LES TRYPTAMINES COMPLEXES	81
TABLEAU 7 : STRUCTURES DE MOLECULES DE LA SÉRIE DES 2C (LISTE NON EXHAUSTIVE) ..	88
TABLEAU 8 : STRUCTURES DE MOLECULES DE LA SÉRIE D (LISTE NON EXHAUSTIVE).....	89
TABLEAU 9 : STRUCTURE DE MOLECULES DE LA SÉRIE DES BENZODIFURANES.....	90
TABLEAU 10 : QUELQUES STRUCTURES DE PHÉNÉTHYLAMINES.....	91
TABLEAU 11 : STRUCTURE DE DÉRIVÉS DE LA CATHINONE (LISTE NON EXHAUSTIVE)	100
TABLEAU 12 : ACTION DE DIFFÉRENTES DROGUES SUR LES MONOAMINES (EN PUISSANCE RELATIVE : + = FAIBLE ACTION, ++++ = FORTE ACTION).....	104
TABLEAU 13 : STRUCTURE DE CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE ET CLASSIFICATION SIMPLIFIÉE (LISTE NON EXHAUSTIVE))	111
TABLEAU 14 : QUELQUES SUPPORTS HERBACÉS AUX CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE (LISTE NON EXHAUSTIVE)	114

Table des figures

FIGURE 1 : CLASSIFICATION DES NOUVEAUX PRODUITS DE SYNTHÈSE SELON LEURS EFFETS	23
FIGURE 2 : ILLUSTRATIONS ANCIENNES	32
FIGURE 3 : ILLUSTRATIONS ANCIENNES.	33
FIGURE 4 : ALEXANDER SHULGIN (1925-2014) EN 2011	36
FIGURE 5 : LE SYSTÈME D'ALERTE PRÉCOCE	45
FIGURE 6 : LE RAPPORT DE RISQUES	45
FIGURE 7 : LA DÉCISION FINALE	46
FIGURE 8 : NOMBRE ET PRINCIPALES FAMILLES CHIMIQUES DE NOUVELLES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES SIGNALÉES VIA LE SYSTÈME D'ALERTE PRÉCOCE DE L'UE (EWS) ENTRE 2005 ET 2013.....	49
FIGURE 9 : EXEMPLES DE PACKAGINGS	55
FIGURE 10 : EXEMPLE DE SITE INTERNET GRAND PUBLIC PROPOSANT DES NPS	55
FIGURE 11 : EXEMPLE DE SACHET TEL QU'IL PEUT ÊTRE REÇU PAR UN CONSOMMATEUR	56
FIGURE 12 : EXEMPLE DE SITE INTERNET PROPOSANT DES NPS DESTINÉ À UN PUBLIC AVERTI	56
FIGURE 13 : FONCTIONNEMENT SCHEMATIQUE DU DEEPWEB DE L'UTILISATEUR JUSQU'AU SERVEUR	58
FIGURE 14 : FONCTIONNEMENT SIMPLIFIÉ DU RÉSEAU « DARKNET ».....	59
FIGURE 15 : EXEMPLE DE FENÊTRE DU SITE SILKROAD SUR LE DARKNET	60
FIGURE 16 : QUANTITÉS DE DROGUE NÉCESSAIRE POUR UN EFFET SIMILAIRE, COMPARAISON ENTRE "NOUVELLES" ET "ANCIENNES" DROGUES.....	62
FIGURE 17 : STRUCTURE DE LA PIPERAZINE	65
FIGURE 18 : SCHEMA SIMPLIFIÉ DE SYNTHÈSE DE LA 1-BENZYLPIPERAZINE (BZP)	66
FIGURE 19 : STRUCTURE GÉNÉRALE DES 1-PHENYLPIPERAZINES	67
FIGURE 20 : STRUCTURE DE BASE DES BENZYLPIPERAZINES	68
FIGURE 21 : PROPOSITION DE SCHEMA DU MÉTABOLISME DE LA BZP	73
FIGURE 22 : STRUCTURES DE LA 5HT, DE LA MELATONINE ET DU L-TRYPTOPHANE.	75
FIGURE 23 : STRUCTURES DE DÉRIVÉS N,N-DIMETHYLTRYPTAMINE (DMT)	76
FIGURE 24 : PLANCHE BOTANIQUE DE CHAMPIGNONS DU GENRE PSILOCYBE.	77
FIGURE 25 : FORMULES CHIMIQUES DE LA PSILOCINE ET DE LA PSILOCYBINE	77
FIGURE 26 : STRUCTURE DE BASE DE LA TRYPTAMINE ET NUMÉROTATION DES CARBONES ...	78
FIGURE 27 : STRUCTURE DES DÉRIVÉS DE LA TRYPTAMINE	78
FIGURE 28 : STRUCTURE DE L'ACIDE LYSERGIQUE DIETHYLAMIDE (LSD)	80
FIGURE 29 : STRUCTURE DES DÉRIVÉS DE L'ACIDE LYSERGIQUE	80
FIGURE 30 : LES DIFFÉRENTES PHENETHYLAMINES	85
FIGURE 31 : LE NOYAU PHENYLETHYLAMINE	87

FIGURE 32 : STRUCTURE DE BASE DE LA SERIE 2C.....	87
FIGURE 33 : STRUCTURE DE BASE DE LA SERIE D.....	89
FIGURE 34 : STRUCTURE GLOBALE DES PHENETHYLAMINES	90
FIGURE 35 : STRUCTURE DE LA Mescaline.....	93
FIGURE 36 : STRUCTURE PHENETHYLAMINE ET NUMEROTATION DES CARBONES	94
FIGURE 37 : : ILLUSTRATION DU Khat ET METABOLITES PRINCIPAUX.	98
FIGURE 38 : STRUCTURE DE BASE DES CATHINONES	98
FIGURE 39 : STRUCTURES DE L'AMPHETAMINE (A), LA PHENETHYLAMINE (B), LA METHCATHINONE (C) ET L'ECSTASY (D). EN ROUGE LEUR PHARMACOPHORE.	103
FIGURE 40 : STRUCTURE DU DELTA-9-THC	108
FIGURE 41 : STRUCTURE DE L'ANANDAMIDE	115
FIGURE 42 : A = STRUCTURE DU DELTA-9-THC ; B = STRUCTURE DU HU-210.	116

Table des abréviations

5HT	5-hydroxytryptamine
AMCD	Antenne Médicale de prévention et de prise en charge des Conduites Dopantes
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
CAP	Centre Anti Poison
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances
CNRTL	Centre National des Ressources Textuelles et Lexicales
COMT	Catéchol-O-MethylTransférase
CYP	Cytochrome P
DAT	DopAmine Transporter
EMCDDA	<i>European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction</i>
EWS	<i>Early Warning System</i>
FA	Fédération Addiction
FFP	Fédération Française de Psychiatrie
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
IP	Internet Protocol
LSD	Acide Lysergique
(i)MAO	(inhibiteur) MonoAmine Oxydase
MILD&CA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues & les Conduites Addictives
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NET	Noradrenaline Transporter
NPS	Nouveaux Produits de synthèse
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
PHISP	Pharmacien Inspecteur de Santé Publique

SCL	Service Commun des Laboratoires
SERT	<i>SE</i> Rotonin <i>T</i> ransporter
SNDJ	Service National de Douane Judiciaire
SINTES	Système d'Identification National des Toxiques Et Substances
THC	TetraHydro Cannabinol
TOR	<i>The Onion Routeur</i>
TREND	Tendances Récentes et Nouvelles Drogues
UE	Union Européenne
WADA	<i>World Anti Dopage Agency</i>

Glossaire

Bitcoin	Monnaie virtuelle utilisée sur le <i>darknet</i> uniquement.
Darknet/deepweb	Partie de l'internet non disponible sur les moteurs de recherche classiques.
Descente	Etat dépressif et angoisse subvenant après la prise d'une drogue stimulante.
Laudanum	Teinture d'opium utilisée traditionnellement comme anti diarrhéique.
Rave party	Soirée organisée autour de la musique techno.
Serveur	En informatique, dispositif offrant des services à des clients comme une messagerie virtuelle, du stockage d'informations,...
Sniff/Sniffer	Priser/inspirer une drogue par le nez.
Thériaque	Panacée (remède miracle) inscrite au Codex français de 1758 d'après une formule de Claude Galien, à base de plantes.
T.O.R	<i>The Onion Routeur</i> : logiciel de réseau informatique superposé permettant des échanges d'information anonymées sur le deepweb.

**Les nouvelles drogues
chimiques de synthèse :
présentation
d'un phénomène**

Introduction

La drogue est présente dans notre quotidien, nous y sommes confrontés tous les jours et en consommerons tous probablement au cours de notre vie. Café, alcool, tabac, médicaments, acceptables socialement, mais également drogues dures comme l'héroïne, la cocaïne ou le cannabis, en tête de toutes les consommations... Le pharmacien d'officine, à son échelle, est lui aussi spectateur des habitudes de ses patients, acteur également avec les traitements substitutifs aux opiacés et parfois malgré lui à l'origine d'addictions pharmacologiques. Riche de ses connaissances en pharmacologie et en botanique, le pharmacien est en mesure de détecter les origines des produits et de comprendre les mécanismes qui en font des produits psychoactifs addictogènes, qu'ils soient distribués en officine ou non.

L'ère de l'Internet a apporté une nouvelle vague de tendances dans le paysage des drogues. Le phénomène des nouvelles drogues chimiques de synthèse inquiète toutes les institutions, relatives ou non à la santé publique.

Avant de développer le vaste sujet qu'est celui des nouveaux produits de synthèse (et synonymes), il convient de rappeler quelques définitions, celles des drogues, substances psychoactives, notions d'usage récréatif ou abusif, addiction. Autant de subtilités et variantes qui permettront, dans un deuxième temps, de développer l'aspect sociologique et historique des drogues en général, et des nouveaux produits de synthèse en particulier, avant de décrire leurs aspects pharmacologiques et toxicologiques.

Définitions

Drogue

Qu'appelle-t-on une drogue ?

On définit une drogue comme un *produit stupéfiant ou hallucinogène [...] dont l'usage peut conduire à l'intoxication, l'accoutumance et la toxicomanie* (CNRTL, 2012). Le terme, en langue française, a évolué : il était d'abord employé pour définir l'ensemble des médicaments et des matières premières nécessaires à l'élaboration d'une préparation pharmaceutique (comme cela est toujours le cas en anglais). Dans sa forme récente et plus restrictive, trois points majeurs ressortent de la définition. Les drogues sont d'emblée qualifiées de psychotropes, dans le sens où ces substances sont développées et utilisées pour modifier l'état de conscience, agir sur le psychisme. La toxicomanie provoquée par leur usage est généralement amalgamée avec la notion de drogue, et ce terme à connotation négative est synonyme d'atteinte à la santé et au bien-être, voire de déchéance sociale. On ne parle pas, dans la définition même de la drogue, de légalité ou d'illégalité : bien que connoté péjorativement, le terme peut tout aussi bien inclure la cocaïne que le café. Bien entendu, dans son sens restreint, la définition d'une drogue inclura uniquement les substances illicites à fort pouvoir toxicomanogène.

L'Organisation Mondiale de la Santé définit plus sobrement une drogue comme une substance qui, administrée à un organisme *animal*, modifie une ou plusieurs de ses fonctions.

Le terme « stupéfiant » est un synonyme de celui de drogue.

Comment peut-on les classer ?

La complexité des effets et des structures des différents produits stupéfiants, la variabilité de leurs modes d'utilisation, expliquent la difficulté d'établir une classification efficace et univoque (Richard D., 2005). Mais nombre de pharmacologues et chimistes se sont essayés à cet exercice, ainsi que des psychologues et des juristes, permettant de proposer ici quatre grandes classifications des drogues :

- Classification selon **les effets cliniques** (Pol D., 2002) : c'est la classification la plus utilisée, notamment dans le milieu médical. Elle permet de définir à la fois la substance en termes chimiques, mais aussi en termes d'effets sur le psychisme. On distingue, parmi toutes les substances psychotropes :

- Les *substances psychoanaleptiques*, c'est-à-dire stimulantes, excitantes. Outre les troubles sur l'humeur et le comportement qu'elles engendrent, elles provoquent également une tolérance importante (nécessité d'augmenter les doses pour reproduire l'effet) et un syndrome dépressif à l'arrêt. On retrouve les amphétamines, la cocaïne et ses dérivés, la caféine, la nicotine, les cathinones.
- Les *substances psychodysléptiques*, ou *hallucinogènes*, qui modifient les perceptions sensorielles et créent délire, troubles du comportement et hallucinations. On retrouve ici : les cannabinoïdes, les indoles (contenus dans les « champignons magiques »), le LSD, les phényléthylamines, la kétamine.
- Les *substances psycholeptiques*, c'est-à-dire les dépresseurs du système nerveux induisant ivresse, désinhibition, sédation. Ces substances causent le plus souvent une excitation voire un syndrome de sevrage à l'arrêt : alcool éthylique, anxiolytiques et hypnotiques (utilisés en thérapeutique comme les barbituriques ou les benzodiazépines), les opioïdes et leurs dérivés synthétiques (opium, morphine, codéine, fentanyl, méthadone, buprénorphine,...).

- Classification selon les **conséquences de l'usage** : plusieurs classifications selon la toxicité ou les répercussions sociales de l'usage de certaines drogues ont été créées, notamment par l'OMS, mais la plus complète et la plus intéressante d'entre elles est celle résultant du rapport Roques (Cabal C., 2002). Elle décrit les

conséquences en termes de toxicité générale, dépendance psychique et physique, dangerosité sociale et possibilité de traitement de substitution ou non des substances les plus largement répandues.

- Drogues « **douces** » et « **dures** » (Pol D., 2002) : cette distinction est peu pertinente. Les drogues douces sont généralement définies comme ayant des effets modérés et ne présentant pas de fort pouvoir toxicomanogène ; ce sont le cannabis sous ses diverses formes. Bien que, selon ses usagers, non toxicomanogène et donc à considérer comme une drogue douce, le cannabis, s'il est utilisé de manière abusive et non plus récréative peut se classer dans les drogues dures. C'est toute la contradiction de cette définition. Néanmoins, aucune ambiguïté concernant la définition des drogues dures : elles induisent dépendance physique et/ou psychique et/ou un effet hallucinogène. L'alcool et le tabac, présentant tous les deux une forte toxicité et un fort potentiel toxicomanogène devraient être considérés comme des drogues dures.
- Classification **juridique** : voir page 40.

Designer drugs

Définition

Les *designer drugs*, produits issus du « drug design », c'est-à-dire le résultat de la fabrication semi-artisanale de drogues, sont une catégorie de produits d'apparition relativement récente.

Ces *designer drugs* peuvent être définies en trois points :

- Elles sont créées pour être similaires mais non identiques aux drogues courantes, dont les effets et les usages sont connus tant par les utilisateurs que les autorités. En modifiant la structure moléculaire de base en y greffant ou supprimant divers groupements chimiques, on obtient un produit de la même famille que celui de référence et avec des relations structure-activité identiques, mais souvent une puissance bien supérieure. Aucune de ces molécules n'existe donc à l'état naturel.
- La spécificité des molécules obtenues leur permet de contourner l'interdiction de détention et de consommation de la substance de référence. Cette nuance les rend populaires et sous-estime la gravité de leur

consommation : ce qui n'est pas interdit doit être moins dangereux. Les consommateurs ne risquent rien, si ce n'est de perdre de l'argent si leur marchandise ne leur parvient pas. En plus de ne pas apparaître sur les listes restrictives de substances interdites, elles sont vendues comme étant non destinées à la consommation humaine, comme des produits chimiques précurseurs de synthèse ou comme produits ménagers, sels de bains,... ce qui est un second paravent pour les vendeurs (Nichols D. et al., 2014).

- Ces molécules sont de base supposées reproduire, de près ou de loin, les effets des drogues classiques : psychodysléptiques, hallucinogènes,... Mais souvent inédites, et créées pour être « testées », ces substances ont des effets inattendus et innovants, ce qui les rend particulièrement excitantes (Iversen L. et al., 2014).

Contrairement aux drogues classiques dont la consommation reste anonyme et difficilement acceptée socialement, les *designer drugs* sont vendues comme des substances à visée récréative, dans un cadre festif et « légal », dédiées à l'amusement et au divertissement. Autour de leur vente et de leur promotion, un véritable arsenal marketing est mis en place sur internet, et parfois même dans des points de vente.

Classification

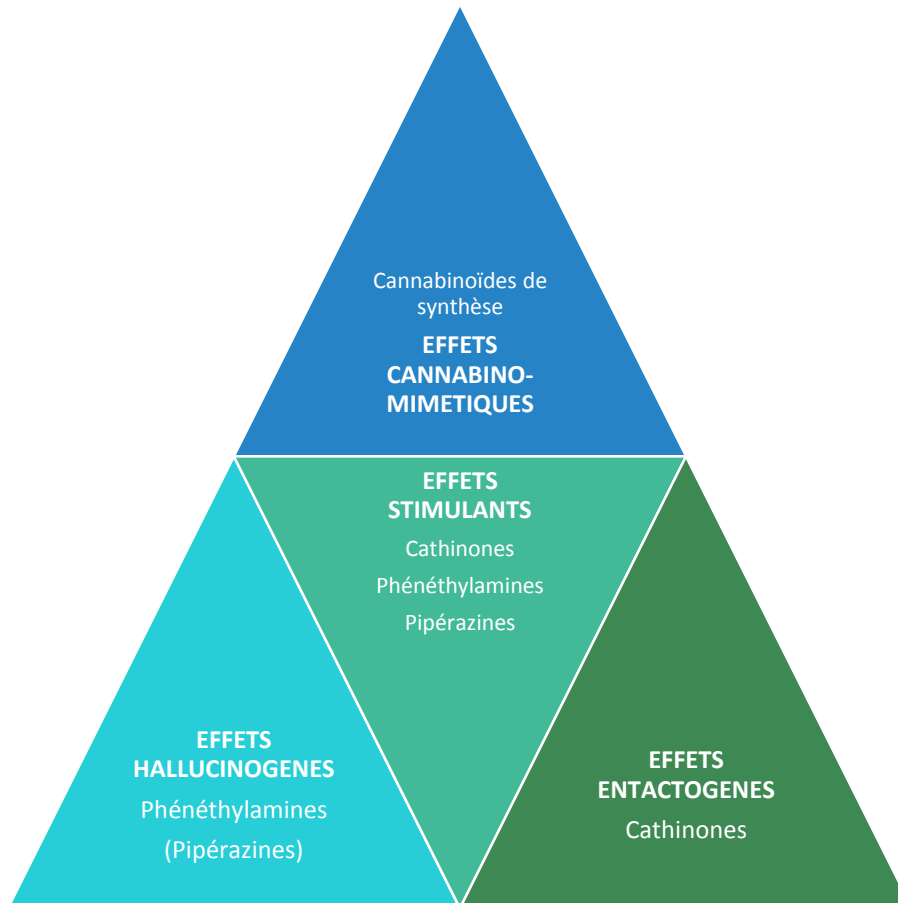


Figure 1 : classification des nouveaux produits de synthèse selon leurs effets

Quelques synonymes

Le terme anglo-saxon de *designer drug* mérite d'être englobé dans un ensemble de dénominations, car il est finalement peu utilisé « dans la rue » (Lahaie E. et al., 2013). La multiplicité des termes disponibles et utilisés pour qualifier les *designer drugs* est source de confusion pour les utilisateurs novices, qui ne savent pas toujours à quoi s'en tenir quand ils sont confrontés à l'un ou l'autre d'entre eux.

- NPS : Nouveaux Produits de Synthèse ou *new psychoactive substances* en anglais, est un terme plus général car il englobe, en plus des substances nouvellement créées, les substances connues mais dont l'usage a été

récemment détourné à visée psychoactive. C'est d'ailleurs le terme retenu par l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies).

- *Research chemicals* : ce terme désigne, dans la communauté scientifique, les intermédiaires de synthèse lors de la recherche de nouvelles substances, à visée psychoactive ou non. Peu de ces intermédiaires de recherche sont utilisés en pratique en tant que drogues. Paradoxalement, le terme est très utilisé par les usagers, car popularisé par les mentions « not for human consumption » ou « only for chemical research » apposées sur les conditionnements et affichées sur les sites de vente dans le but de détourner la législation.
- *Legal highs* : signifiant littéralement « euphorisants légaux », les *legal highs* englobent toutes les substances non contrôlées par la loi, qu'elles soient de nature synthétique ou dérivées de plantes. Ce terme est un argument de vente évident, car il souligne le statut « légal », ou plutôt « non interdit » de ces substances.
- *Party pills, herbal highs, legal ecstasy, bath salts, smart drugs...* : tous ces termes n'ont pas de définition précise, mais sont couramment utilisés sur les sites de vente en ligne.

Usage récréatif

L'Observatoire Européen Des Toxicomanies (OEDT) entend par usage récréatif de drogues la consommation de substances psychoactives dans le but de se procurer du plaisir dans des lieux de loisirs nocturnes (Olszewski D. et al., 2002). Autrement dit, l'usage récréatif est un usage ponctuel, dans un cadre festif, ne devant entraîner de conséquences néfastes ni sur soi ni sur les autres. Ce type d'usage est très répandu chez les adolescents et jeunes gens, souhaitant expérimenter de nouvelles sensations, mais également dans le quotidien de tout un chacun lors d'une consommation normale d'alcool, ou encore épisodique de cannabis. Globalement, l'usage récréatif n'est pas supposé entraîner d'escalade, c'est-à-dire qu'il n'est pas sensé entraîner le développement d'une dépendance chez l'utilisateur.

Consommation abusive/nocive

Par extension, une consommation abusive (de drogues ou de médicaments) est un usage dit « à risque », susceptible de provoquer des dommages physiques, psychologiques, économiques, judiciaires et sociaux pour l'utilisateur (Conway K. et al., 2002). Autrement dit, une consommation devient problématique lorsqu'elle entraîne l'usage d'une substance dans des circonstances inappropriées (conduite automobile, lieu de travail,...) ou illégales, en quantité néfaste pour la santé, entraînant la création ou l'aggravation de problèmes sociaux (au niveau familial, financier) ou l'incapacité de remplir ses obligations professionnelles,... Bien avant l'utilisateur lui-même, ce sont souvent les proches qui détectent ce genre de consommation. L'utilisateur est bien souvent enfermé dans une sensation d'autocontrôle erronée.

Dépendance/addiction

Ces deux termes ont remplacé récemment dans le jargon médical le terme de toxicomanie qui englobait des pratiques consommatoires diverses et variées et définissait finalement l'actuelle polytoxicomanie (les consommations uniques avaient un nom propre : alcoolique, morphinisé, héroïnomanie,...) (Angel P. et al., 2005).

La 10^e Révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) définit le syndrome de dépendance comme un *ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités* (OMS a., 2014).

La dépendance se détecte suivant plusieurs signes :

- Besoin irrésistible de consommer une substance
- Tension interne ou anxiété avant la consommation, balayée par un
- Soulagement lors de la consommation du produit et abandon de l'utilisateur qui perd le contrôle de lui-même.

Elle se découpe en (OMS a., 2014)

- **Dépendance psychique** : lors de la privation du produit, l'utilisateur ressent un malaise pouvant aller jusqu'à une angoisse chronique voire une dépression. La reprise d'une vie sans le produit est longue et difficile, le deuil du produit est douloureux. Bien souvent, le vide que le produit avait réussi à combler est augmenté, ce qui alimente le mal-être.
- **Dépendance physique** : elle est traduite par l'apparition d'un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de la consommation du produit. Les symptômes physiques varient selon la nature du produit : douleurs avec les opiacés, tremblements avec l'alcool par exemple. Ces manifestations physiques sont insupportables, et prennent souvent le dessus sur les symptômes psychiques : la nécessité de consommation est réelle, le besoin de consommer est irrésistible.

Polyconsommation

On parle de polyconsommation lorsque deux substances ou plus sont consommées simultanément, dans le but ou non de combiner et/ou augmenter les effets de ces produits (Collins R. et al., 1998). Certaines associations sont connues comme étant « détonantes », comme l'héroïne et la cocaïne (*speedball*), la PCP (phéncyclidine) et le cannabis (*killer weed*), ou encore l'ecstasy et les médicaments psychoactifs. Mais en plus de combiner leurs effets psychotropes, les substances combinent leurs effets néfastes. Les associations de produits sont bien souvent méconnues et peuvent entraîner des conséquences désastreuses pour la santé de l'utilisateur, mais avant cela, une polytoxicomanie.

Effets recherchés et ressentis

La distinction entre effets recherchés et effets ressentis est à souligner. Les effets recherchés sont ceux que l'utilisateur, en consommant telle ou telle substance, espère ressentir et s'attend à ressentir. Parfois, selon les substances et les organismes, les effets recherchés ne sont pas en adéquation avec ceux effectivement expérimentés.

Confondus, ces effets peuvent être de différentes natures.

Effets stimulants

Les substances stimulantes augmentent l'activité du système nerveux central. Elles sont utilisées pour prolonger les sensations, les intensifient, masquent la fatigue, la faim et le sommeil, provoquent tachycardie, hypertension et augmentation de la fréquence respiratoire. A opposer aux substances dépressives ou sédatives, les effets stimulants facilitent également les rapports sociaux, stimulent la vigilance, augmentent la confiance en soi et provoquent parfois une humeur euphorique (Kintz P., 2012).

Effets entactogènes/empathogènes

Les substances entactogènes ou empathogènes sont utilisées pour favoriser l'empathie, les rapports aux autres (empathogènes) et à soi-même (entactogènes), la communication. Elles favorisent les rapports sociaux, les échanges verbaux et émotionnels (Kintz P., 2012).

Effets psychédéliques/hallucinogènes

Les effets psychédéliques, qualifiant l'effet des drogues hallucinogènes, ne se résument pas à de simples hallucinations : elles n'en sont qu'une facette. Une substance hallucinogène modifiera les perceptions du cerveau, qu'elles soient sensorielles (ouïe, toucher,...) ou spatio-temporelles (distorsion de la réalité) (Kintz P., 2012).

Effets dissociatifs

L'effet dissociatif, miroir du syndrome dissociatif décrit en psychiatrie notamment dans certains troubles schizophréniques, est décrit par ceux qui l'ont expérimenté comme une séparation entre le corps et l'esprit (Kintz P., 2012). Cet effet est généralement extrêmement mal vécu.

Drogues et nouvelles drogues : cadre sociologique et légal, nouvelles tendances

La drogue : approche historique et sociologique

La notion de « drogue » est assez récente dans les sociétés actuelles. Pourtant, les drogues en ont toujours fait partie. Il est évident que la reconnaissance d'un produit comme « drogue » avec les représentations de déchéance et de pathologie qu'elle engendre pour les utilisateurs n'est autre que le fruit d'un arbitraire social et culturel, alimenté par les médias et les politiques (Bergeron H., 2009). L'histoire nous montre que la frontière entre un produit de consommation commune à visée festive et un produit psychotrope interdit et dénigré est bien perméable.

5000 ans de drogues, 100 ans de toxicomanie : historique

« *Pharmacology is older than agriculture* » (la pharmacologie est plus ancienne que l'agriculture) : Aldous Huxley ne pensait pas si bien dire. Dès l'aube de l'humanité, les plantes ont été expérimentées, utilisées à différents usages (Hautefeuille M. et al., 2002) : les plantes à haut **pouvoir nutritif**, utilisées comme aliments et permettant, en complément de la chasse, de contrer la faim ; les plantes **mortelles**, utilisées dans le cadre de la chasse ou encore de la guerre ;

et enfin les plantes sans pouvoir nutritif particulier, n'entraînant pas la mort, mais ayant d'autres propriétés. Ces dernières modifient l'état de conscience, la perception de la réalité. Outre l'écriture, l'élevage, l'agriculture ou encore les langues primitives, ces consommations marquent l'apparition des civilisations : connaissance de la nature et transmission de l'information sur la distinction et l'usage de toutes ces plantes à la postérité.

La préhistoire, antiquité et Moyen-Age

Dans le bassin de l'agriculture, en Mésopotamie (actuellement l'Iraq), les récoltes issues du blé et de l'orge étaient déjà transformées en bière. 3000 ans avant Jésus Christ, alcool et ivresse étaient omniprésents dans la vie des hommes (Nortier E., 2007). Conjointement, Indiens, Assyriens et Egyptiens utilisent largement l'opium issu du pavot à la fois comme médicament pour « chasser les pleurs » et comme poison (Angel P. et al., 2005). De l'autre côté de l'Atlantique, Mayas, Aztèques et Incas consomment du peyolt, petit cactus hallucinogène, pour s'induire des visions dans un but chamanique. Ils utilisent également le coca déjà 2000 ans avant Jésus Christ, toujours dans un but religieux et rituel. C'est également à ces populations que l'on doit l'usage du tabac fumé et séché comme on le connaît aujourd'hui. Quant au cannabis, on retrouve les premières traces de sa consommation il y a plus de 5000 ans, aux quatre coins de la planète : Egypte, Chine, bords de la Volga, Amérique du sud, Assyrie,... Utilisé tantôt comme analgésique, à des fins récréatives ou religieuses, il a accompagné l'évolution de nombre de civilisations, et l'interdiction de l'alcool par le Coran fera exploser sa consommation au Moyen Orient (Nortier E., 2007). Au temps de l'Empire Romain, ce sont évidemment le vin et tous les alcools de raisin qui sont à l'honneur, bien que l'utilisation de l'opium soit renseignée à cette époque.

Au II^{ème} siècle, le père de la pharmacie Claude Galien utilise la thériaque comme contrepoison. Elle contient, en plus d'une soixantaine d'autres ingrédients, une grande quantité d'opium. Paracelse, au XVI^{ème} siècle, ajoute une substance à l'arsenal thérapeutique moyenâgeux restreint : le Laudanum. C'est lui qui, en premier, expérimenta le caractère analgésique très puissant de l'opium (Angel P. et al., 2005).

Le caractère sacré ou médical de toutes ces drogues (en dehors de l'alcool, qui n'a jamais eu d'autre but de consommation que l'ivresse) est en complet décalage avec l'utilisation détournée et abusive qu'il en est faite de nos jours, et ce, depuis la période charnière de la révolution industrielle.

La révolution industrielle et les alcaloïdes

Au XIX^{ème} siècle, l'essor de l'industrie chimique permet nombre d'innovations et de progrès. On met en évidence les principes actifs des plantes millénaires. Les drogues deviennent de plus en plus puissantes au fur et à mesure que les chimistes accroissent leur possibilité à les en extraire et à les purifier. A partir de cette époque, il ne sera plus nécessaire de transporter des quantités importantes de plantes, ce qui facilitera grandement la diffusion des substances, en même temps que le développement du chemin de fer et des premières ébauches de mondialisation (Hautefeuille M. et al., 2002). Des produits à teneur constante et à durée d'utilisation prolongée voient le jour.

Les produits opiacés, en association avec le haschich, sont l'apanage des classes aisées, des milieux artistiques. Théophile Gautier, Alexandre Dumas, Charles Baudelaire, Eugène Delacroix, Gustave Flaubert, Prosper Mérimée entre autres étaient des consommateurs réguliers ne tarissant pas d'éloges sur les effets des drogues sur la créativité et l'imagination. Comme un art de vivre, les drogues sont utilisées de manière globalement « raisonnée » dans les milieux aisés bien intégrés dans la société du XIX^{ème} siècle. A contrario, l'usage dans les classes populaires de ces substances est largement condamné. Ce siècle voit également l'avènement des toxicomanies : en 1850, Charles-Gabriel Pravaz invente l'aiguille hypodermique, et la première injection de chlorhydrate de morphine est faite en 1853. Des résultats spectaculaires en thérapeutique, notamment dans les hôpitaux de campagne pendant la guerre de 1870 (mais aussi pendant la guerre de Sécession aux Etats-Unis) sont constatés, et à l'origine d'une vague de morphinomanie chez les anciens soldats. L'héroïne fait son entrée sur le marché thérapeutique comme antitussif miracle contre la tuberculose, avec pour argument principal qu'il ne cause pas de toxicomanie : vaste hérésie, cette substance fera rapidement des ravages (Kornetsky C., 2007).

Parallèlement, le médecin allemand Eduard Levinstein crée en 1857 la description classique de la dépendance aux opiacés et crée par la même le terme de *toxicomanie*. Médicalement, Levinstein distingue l'utilisation chronique voire l'empoisonnement à la morphine comme *morphinisme*, et la folie du recours au produit, l'appétence excessive et malsaine, la *morphinomanie* (Angel S. et al., 1998). Le suffixe « manie », à connotation psychiatrique, sera décliné pour toutes les substances. On parle pour la première fois de dépendance dans le sens médical du terme.

Usage médical et populaire de drogues actuellement interdites

Les substances millénaires précédemment exposées, une fois purifiées, ont connu un usage médical et pédiatrique avant d'être condamnées et interdites.

Par exemple, la cocaïne, issue de la feuille de coca, était utilisée comme anesthésique local en gouttes pour soulager les poussées dentaires des nourrissons ou encore en pastilles pour les maux de gorge. Dans sa version initiale, le Coca Cola® était un médicament, formulé à partir d'extraits de feuille de coca, mais la cocaïne sera vite supprimée progressivement de la formulation pour disparaître officiellement en 1903. En 1886, à sa création, un verre de Coca Cola® contenait 9 milligrammes de cocaïne pure. Les Vins des Incas, ou vins de coca étaient pour leur part utilisés comme digestifs et stimulants après des repas lourds (Grinspoon et al., 1981).



Figure 2 : illustrations anciennes (Department of Psychology-University at Buffalo, 2001).

L'opium, dans l'élixir parégorique, était utilisé comme traitement des diarrhées aiguës, l'héroïne comme antitussif miraculeux et indispensable et la morphine comme sédatif pour les nourrissons.

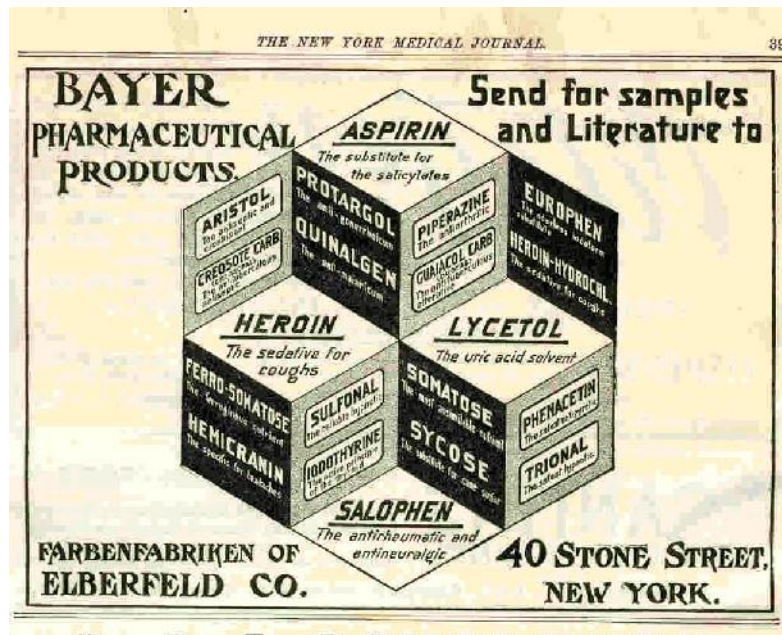


Figure 3 : illustrations anciennes (Department of Psychology-University at Buffalo, 2001).

Du côté des amphétamines, des inhalateurs à base de benzédine étaient proposés à bord de nombreux avions de différentes compagnies internationales (dont la Pan American Airlines) pour minimiser l'inconfort dû au décollage et à l'atterrissage, mais aussi en cas de congestion due au rhume (Judge B. et al., 2009).

La cocaïne a désormais disparu de toutes les compositions antitussives, mais a été remplacée par la codéine ou la codéthyline causant les mêmes problèmes de toxicomanie et d'usage détourné. Peut-être ces substances seront-elles supprimées dans l'avenir, au moins des produits de vente libre sans ordonnance ? L'élixir parégorique a disparu au cours du XXème siècle, quant aux inhalateurs contenant de la benzédine ils sont restés disponibles jusqu'au milieu des années 1950. Cependant, d'autres sprays nasaux contiennent encore aujourd'hui des dérivés amphétaminiques, ainsi que des formules sous forme de comprimés pour traiter les symptômes liés au rhume et la congestion nasale.

Au XXème siècle

Suite à la progression technologique fulgurante que connaît le monde dès le début du XXème siècle, le nombre de substances disponibles croît de manière exponentielle, ainsi que le nombre de toxicomanes. Avec l'avènement de nombreuses lois internationales concernant l'usage et la détention de stupéfiants, l'amalgame est rapidement fait dans l'inconscient populaire entre le monde de la drogue et celui du crime (Kornetsky C., 2007). La consommation de drogue est largement liée à la guerre : 1870, mais surtout les deux guerres mondiales et la guerre du Vietnam vont largement participer à cette ascension (Kornetsky C., 2007). La guerre d'usure en Europe a été favorable au développement d'un exutoire : soldats au combat et vétérans traumatisés usent de différents produits, l'alcool en tête. Pendant la Seconde Guerre mondiale, les soldats nazis étaient dopés à la méthamphétamine, dans un but de stimulation de la concentration (Vearrier D. et al., 2012).

En 1943, Albert Hoffman, au sein du laboratoire suisse Sandoz, découvre l'acide lysergique, ou LSD.

Les premières communautés hippies s'installent en 1966 sur les hauteurs de San Francisco. Le 15 août 1969, le festival de Woodstock réunit des milliers de jeunes personnes en quête de *sex*, *drogue* et *rock'n'roll*. Comme point de protestation à la guerre qui sévit au Vietnam, ces jeunes défenseurs du « *peace and love* » sont plus particulièrement intéressés par les substances psychédéliques (*hippie*, *babas*), voire rejettent les drogues dures classiques, et sont, généralement, adeptes du mono-usage soit d'héroïne (*junkies*), d'amphétamines (*speed freaks*), ou de cocaïne (*jet-set*) (Nortier E., 2007). En France, le pendant de ce phénomène est plus tardif. La première saisie de LSD a lieu sur le territoire français en 1967 (Benso V., 2010). Les événements de mai 1968 n'ont pas fait « exploser » les chiffres de la consommation comme aux Etats-Unis, mais le phénomène amène la drogue sur le devant de la scène médiatique française. Les *beatnicks*, les usagers de cannabis, les drames liés au LSD, la menace qu'est la drogue et la décadence de la jeunesse font les gros titres. L'overdose d'une jeune femme de 17 ans à Bandol en 1969 fait scandale. Le regard de l'opinion publique sur l'usage des drogues se durcit, et le feu est attisé par le modèle américain qui fait le lien entre délinquance juvénile, crime et toxicomanie.

A partir des années 1980, la « défonce » portée par le mouvement *punk* fait des ravages. Les usagers privilégient un mode de poly-usage, créant des polytoxicomanies importantes. Les produits consommés sont les produits disponibles à l'instant T, sans préférence et généralement associés à l'alcool et aux médicaments (Nortier E., 2007).

Au début des années 1990, ce sont les *designer drugs* qui font leur apparition, en même temps que les mouvements de musique techno et les *rave parties*. A l'opposé de la musique rock « classique et populaire », la musique techno se veut indépendante, mystérieuse et ne se donne qu'à ceux qui sont en mesure d'en apprécier la qualité. L'absence totale de structure de ces morceaux, en rupture avec les références musicales, crachés par des murs de son est totalement obscure pour toutes les personnes extérieures au mouvement (Kosmincki G., 2001). La musique seule, succession de sons synthétiques amplifiés et mis en boucle, suffit à faire planer, mais les consommations de drogues sont très répandues dans ces milieux festifs. Quelle différence entre ces rassemblements de jeunes personnes autour d'un intérêt commun consommant des substances et les rites ancestraux retrouvés à l'origine de toutes les sociétés modernes ?

Les *designer drugs* : approche historique et sociologique

Le « drug design » n'est pas un phénomène nouveau. En effet, la première *designer drug* ne fut autre que la morphine, isolée à partir de l'opium en 1803 : une nouvelle molécule purifiée de manière uniquement chimique (quoi que non synthétique), de par la main de l'homme, et dont personne ne connaissait les effets lorsqu'elle était isolément utilisée. Il en fut de même un demi-siècle plus tard avec la cocaïne (Kornetsky C., 2007). L'ecstasy, ou MDMA, a, elle, été synthétisée dès 1912.

Le terme de *designer drug*, créé par le docteur Gary Henderson, professeur de pharmacologie et de toxicologie dans une université californienne, est apparu dans les années 1980. Il désignait initialement les différents dérivés synthétiques de l'héroïne, en particulier les dérivés du fentanyl, circulant dans les rues californiennes à partir de 1979. Le « China-white », ou α -méthylfentanyl, en était

le chef de file, et avait toutes les caractéristiques récentes des *designer drugs* : un nom fantaisie, une structure proche d'une drogue connue de référence, mais aucun statut légal car non répertorié comme stupéfiant (Henderson G., 1988). Par la suite, dans les années 1990, lors de la réapparition du LSD, disparu depuis la fin des années 1960, le terme s'est généralisé, vulgarisé et a été remis au goût du jour (Freye E., 2010).

En 1991, Alexander Shulgin, pharmacologue californien, publie son livre *PiHKAL* (Phenylethylamines I Have Known And Loved) puis en 1997 *TiKHAL : the continuation* (Tryptamines I Have Known And Loved) détaille les procédés de synthèse de dérivés psychédéliques et leurs effets, après administration à lui-même sa femme et quelques proches (Shulgin Al. et al., 1991) (Shulgin Al. et al., 1997). Mais son travail n'avait absolument pas pour but d'inciter à l'usage abusif et récréatif de ces substances, mais visait plutôt à une exploration du psychisme.

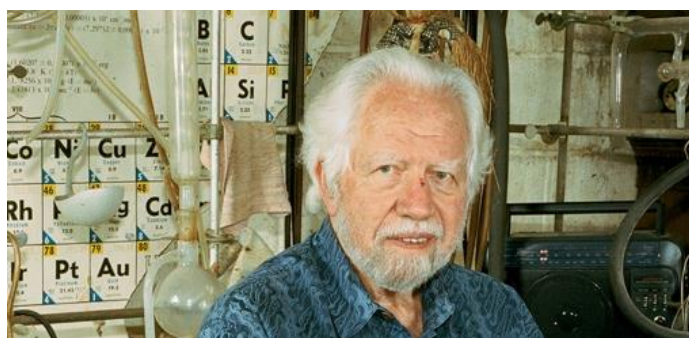


Figure 4 : Alexander Shulgin (1925-2014) en 2011

A la fin des années 1990, et au début des années 2000, l'apparition d'Internet fait évoluer mentalités et habitudes. La diffusion des *designer drugs* mais aussi leur détection par les autorités devient plus facile. Le nombre des substances disponibles a explosé, et dans ces années on commencera à les définir comme les *research chemicals*, et à les vendre comme des précurseurs chimiques non destinés à la consommation humaine pour se jouer des autorités.

Nouvelles drogues et nouvelles tendances : en quoi la société actuelle encourage-t-elle ce mode de consommation ?

Profils d'usagers : qui consomme ?

Il est difficile d'évaluer qui consomme ces *designer drugs*, tant leurs dénominations et leurs modes d'achats sont variés. La France est loin d'être le pays le plus enclin à ce genre de consommation en Europe. Cependant, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies souligne trois grands types de consommateurs (Bastianic T. et al., 2013) :

- En premier lieu on peut citer les connaisseurs, habitués, ne fréquentant pas nécessairement le milieu festif techno. Ces usagers ont un mode de consommation basé sur l'expérimentation, la recherche de sensations. Ils évitent généralement la dépendance et la tolérance en se renseignant sur les produits qu'ils consomment grâce aux partages des expériences d'autres usagers ;
- Le second groupe se compose des habitués de l'espace festif gay et techno, usagers réguliers de drogues en général, notamment dans un contexte sexuel, et très mobiles au niveau européen. Ces personnes sont des habituées de l'usage d'internet, et s'informent activement sur les nouveautés par ce biais, ou lors d'événements dans les grandes capitales européennes. C'est majoritairement ce groupe qui s'adonne à la tendance du *slam*, nouveau mode de consommation qui consiste à s'injecter des drogues de synthèse (notamment des cathinones) dans un contexte sexuel ;
- Enfin on distingue le profil classique du jeune adulte, habitué des rassemblements festifs alternatifs techno de type *rave*. Ces lieux sont idéaux à la fois pour vendre et consommer tous types de produits psychoactifs : marché limité dans le temps et l'espace, avec une densité de consommateurs importante (Launay G., 2002).

Depuis quelques temps, les signalements d'intoxications laissent penser que le profil des usagers évolue : plus jeunes, des utilisateurs occasionnels séduits ou intrigués par l'offre internet apparaissent. Ce quatrième groupe en constitution est le plus à risque d'un point de vue sanitaire, car peu informé des risques liés à la

consommation de ce type de produits. Mais c'est aussi le plus visé par les vendeurs, car à conquérir.

Un nouveau mode de consommation adapté à la société moderne

Les modes de consommation actuels sont très différents de ceux observés il y a quelques décennies : deux tendances de modalités d'usage sont apparues. D'un côté, les drogues anciennes utilisées de manière inédite, et d'un autre l'apparition de produits nouveaux faisant l'objet d'un usage nouveau. L'omniprésence d'Internet dans nos vies modernes n'est pas sans lien avec l'émergence de ces nouvelles drogues : diffusion rapide des tendances, information sur les effets, achat et distribution clandestins et quasi anonymes font le succès de ces substances. La multiplicité de l'offre et son omniprésence ont l'effet pervers de porter à sa banalisation dans le paysage internet et festif de la jeunesse actuelle (Nortier E., 2007). Le cadre de vente de ces produits est également conforme à la tendance du « tout, tout de suite » rythmant notre quotidien moderne : instantanéité de l'offre répondant à une demande d'intensité des effets.

L'explosion de l'usage de ces substances s'inscrit dans un contexte social particulier : ces produits, en plus de ne pas être vécus comme dangereux (autre effet pervers de leur abondance), répondent très précisément aux envies des utilisateurs, souffrant des maux modernes d'une société toujours plus exigeante et en quête inexorable de performances, de dynamisme tant dans la vie professionnelle que privée. Chaque famille de substances permet de répondre à une demande particulière : l'ecstasy permet un plaisir festif et collégial, les amphétamines à contrario permettent un bien-être et une confiance individualisés. L'académie de Médecine souligne également les *béquilles chimiques* que représentent ces substances pour résoudre les problèmes de la vie courante (Cambier J., 2002).

La « génération internet »

Le phénomène est attisé et dynamisé par l'usage d'internet, entré dans le mode de vie moderne de manière certaine. Ces drogues sont à portée de clic et de carte bleue, accessibles à tous ceux qui voudraient les obtenir. Des détails sur les modes d'obtention avec des évaluations des différents sites de vente sont disponibles sur des forums, des *trip reports* décrits heure par heure par des consommateurs connectés donnent une illusion de sécurité par l'information, et tous les produits sont décrits, détaillés et évalués sur des plateformes qui ont pris une importance impressionnante sur la toile ces dernières années. Par exemple, le site *erowid.com* est une « référence » en la matière, donnant même accès à des publications scientifiques pour étayer ses descriptions chimiques et toxicologiques, en plus des témoignages d'utilisateurs. Ce site a un pendant russe rédigé en anglais, le site *bluelight.ru*. Au niveau francophone, c'est le site *psychoactif.org* qui fait « référence ». Son forum sur les NPS plus visité par les « psychonautes » que la plateforme elle-même (Carton M., 2014)

Approche législative

La notion d'illégalité de certains produits, l'interdiction de leur détention, leur commerce, leur transport et bien sûr leur usage sont relativement récents compte tenu de l'ancienneté de la consommation de produits à visée psychomodulatrice à l'échelle de l'humanité. Depuis le début du XX^{ème} siècle, un grand nombre de textes sont apparus, au niveau français mais également européen avec l'avènement de l'Union Européenne.

Les premiers textes

En ce qui concerne la France, les premières ébauches de textes se retrouvent au début du XX^{ème} siècle. Le décret du 11 octobre 1908 précise la loi du 19 juillet 1845 en ce qui concerne « *la vente, l'achat, l'emploi d'opium ou de ses extraits* ». Ce texte, ayant pour but de réprimer la détention et l'usage d'opiacés, n'aura pas

l'impact escompté, étant trop isolé et trop imprécis (Frydman N. et al., 1998). La loi du 19 juillet permettra l'adjonction dans le livre V du Code de la Santé Publique des articles L.626 à L.630 et R.5149 à R.5222, première liste des substances vénéneuses. Elles seront classées selon trois tableaux (Frydman N. et al., 1998) :

- Tableau A : produits toxiques et pouvant provoquer la mort
- Tableau B : produits stupéfiants
- Tableau C : produits dangereux pouvant provoquer des troubles graves.

C'est en 1916 que la première grande loi traitant « l'importation, le commerce, la détention et l'usage de substances vénéneuses, et notamment la morphine, l'opium et la cocaïne » voit le jour (Loi du 12 juillet 1916, 1916). Celle-ci précise le caractère négatif de l'usage des drogues en société. La loi du 13 Juillet 1922 et le décret-loi du 29 juillet 1939 relatifs à la famille viennent préciser et renforcer ces premiers textes.

Un autre aspect de la consommation de stupéfiants sera abordé dans la loi du 24 décembre 1953 : l'usager sera désormais considéré comme malade et le trafiquant comme un délinquant professionnel encourant de sévères peines (Frydman N. et al., 1998).

La loi du 31 décembre 1970

C'est sur la loi n°70-1320 du 31 décembre 1970, parue au Journal Officiel de la République Française du 3 janvier 1971 que repose la politique française en matière de drogues. Intitulée loi « *relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et à la répression du trafic et de l'usage illicite de substances vénéneuses* » (Loi du 31 décembre 1970, 1971), elle est encore, avec l'ensemble de ses textes d'application et ses lois complémentaires (lois du 17 janvier 1986 et du 31 décembre 1987), le socle du cadre pénal de notre pays en matière de drogues et de toxicomanie.

Rédigée au lendemain des événements de 1968, qui auront bouleversé le pays dans tous les domaines, et particulièrement dans celui de la drogue, elle marque le nouveau tournant que prendra la France. En effet, ce n'est plus la répression du trafic qui est en ligne de mire, mais bien la prévention et la répression de l'usage qui seront au centre des priorités. Les trois objectifs de cette loi seront donc (Angel P. et al., 2005) :

- L'interdiction de la consommation de drogue : l'usage de substances illicites doit être inacceptable socialement,
- L'injonction thérapeutique : avant d'être des délinquants, les usagers de drogues sont reconnus comme malades et à ce titre bénéficient d'une obligation de soins, alternative aux sanctions pénales,
- La limitation du trafic et l'interdiction de la publicité en faveur des drogues.

Cette loi sera modifiée un certain nombre de fois après sa parution initiale au Journal Officiel, toujours dans un esprit de répression plus grande du trafic.

L'arrêté du 22 février 1990

Cet arrêté, paru au Journal Officiel du 7 juin 1990, fixe la liste des substances classées comme stupéfiants. Cette liste est régulièrement étoffée par des arrêtés ministériels complémentaires (Arrêté du 22 février 1990, 2013).

Il groupe les substances en 4 annexes :

- Les annexes I et II reprenant les tableaux I et VI de la Convention internationale sur les stupéfiants de 1961 : on y retrouve la morphine, la méthadone, l'opium, l'héroïne, la codéine...
- L'annexe III regroupe plusieurs substances des différents tableaux de la Convention internationale sur les psychotropes (Convention de Vienne) de 1971 : on y trouve le LSD, les amphétamines,...
- L'annexe IV est le classement à titre français des substances non répertoriées au niveau international, notamment les nouveaux produits de synthèse.

Législation internationale

Le droit international répartit en deux groupes les substances psychoactives soumises au contrôle de l'Organisation des Nations Unies (ONU) :

- les stupéfiants (médicamenteux ou non), soumis à la Convention unique de 1961
- les psychotropes, soumis eux à la Convention de Vienne de 1971 (listes I et II)

La convention unique de 1961

Comme précisé précédemment, les stupéfiants en droit français étaient classés au tableau B des substances vénéneuses suite à la loi du 19 juillet 1945, jusqu'à ce que le décret du 29 décembre 1988 remplace cette classification en droit interne par la classification internationale. Il sera précisé en décembre 2003 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, aujourd'hui rebaptisée Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (Richard D., 2005).

Cette convention établit quatre listes de produits stupéfiants :

- Liste I : substances susceptibles d'induire une dépendance comparable à celle de la morphine ou un risque d'usage abusif comparable à celui que peuvent engendrer le cannabis ou la cocaïne,
- Liste II : substances susceptibles d'induire une dépendance d'une force inférieure ou égale à celle de la codéine et au moins aussi importante que celle du dextropropoxyphène.

Les listes I et II regroupent l'ensemble des stupéfiants visés par les réglementations internationales.

- Liste III : médicaments contenant une ou plusieurs substances des listes I et II à doses suffisamment faibles pour ne pas induire de toxicomanie
- Liste IV : stupéfiants considérés comme toxiques et dénués d'intérêt thérapeutique selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Convention Unique sur les stupéfiants de 1961, 1972).

La convention de Vienne de 1971

Alors que la convention unique de 1961 visait en priorité les substances d'origine naturelle énormément plus largement en circulation à cette époque, la convention de Vienne de 1971 rédigée par l'Organisation des Nations Unies (ONU) présente et classe toutes les substances psychotropes d'origine naturelle ou synthétique à usage industriel ou non. Mise en application en 1976, elle fait référence en matière de psychotropes et comptait 183 parties au premier décembre 2013. Les substances psychotropes sont classées en quatre tableaux (Convention de Vienne du 21 février 1971, 1971) :

- Tableau I : substances ayant un potentiel d'abus important, avec un risque grave pour la santé publique et un intérêt thérapeutique faible,
- Tableau II : substances ayant un potentiel d'abus, avec un risque sérieux pour la santé publique et un intérêt thérapeutique faible à moyenne,
- Tableau III : substances ayant un potentiel d'abus, avec un risque sérieux pour la santé publique et un intérêt thérapeutique moyenne à grande,
- Tableau IV : substances ayant un potentiel d'abus, avec un risque faible pour la santé publique et un intérêt thérapeutique faible à grand.

La convention contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes = Convention de Vienne de 1988

Cette convention rédigée par l'ONU, précisant celles de 1961 et 1971 précédemment citées, établit une réglementation internationale sur la circulation des matières premières nécessaires à la synthèse chimique de nombreuses substances. Elles sont au nombre de 23 et classées en deux catégories : les précurseurs et les produits chimiques essentiels aux réactions de synthèse (Leroi T., 2004).

Les procédures de classement comme stupéfiant

«The Individual Listing System »

De manière générale, chaque pays tient une liste des substances qu'il considère sur son territoire comme stupéfiantes. Une liste regroupée sous le joug de la Convention Unique de 1961 est cependant tenue au niveau européen. Il y a, dans la pratique, trois manières de procéder à l'enregistrement d'une nouvelle substance en tant que stupéfiant (Hugues B. et al., 2009) :

- La procédure standard, la plus commune et la plus utilisée
- La procédure d'urgence, ou *emergency warning system* (EWS), procédure accélérée permettant d'effectuer un contrôle sur une substance pendant une

période limitée. Si le contrôle n'est pas confirmé par une procédure standard pendant le laps de temps imparti, la procédure d'urgence expire. C'est la procédure la plus adaptée en réaction à la détection d'une nouvelle substance dans un des états membres, et la plus utilisée dans le cadre de la lutte contre les nouveaux produits de synthèse (voir page 45).

- La procédure rapide, comparable à la procédure d'urgence, excepté que le contrôle est permanent.

La procédure standard en droit français

Le classement en droit français d'une substance comme stupéfiante suit un processus précis, d'une durée de trois à six mois. Il s'articule autour des données de pharmacodépendance nationales et des appréciations de l'OMS. Le Comité Technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) évalue l'ensemble des données recueillies sur une substance et décident ou non de présenter le cas en Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP) (ANSM, 2013).

Le CNSP présente ensuite ce même cas, expertises à l'appui, au Directeur Général de l'ANSM. Ce dernier rapportera les résultats au Ministère de la Santé qui éditera un décret ministériel venant préciser la liste du 22 février 1990 par parution au Journal Officiel.

Procédure centralisée européenne : l'EWS

Une procédure centralisée permettant d'enregistrer simultanément une substance dans tous les pays membres de l'UE a été récemment mise en place. Cette procédure, durant un an en moyenne, s'articule entre l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (OEDT), Europol et le réseau Early Warning System (EWS). Cette procédure se décompose en trois grands temps (EMCDDA a., 2011) :

1/ L'alerte précoce

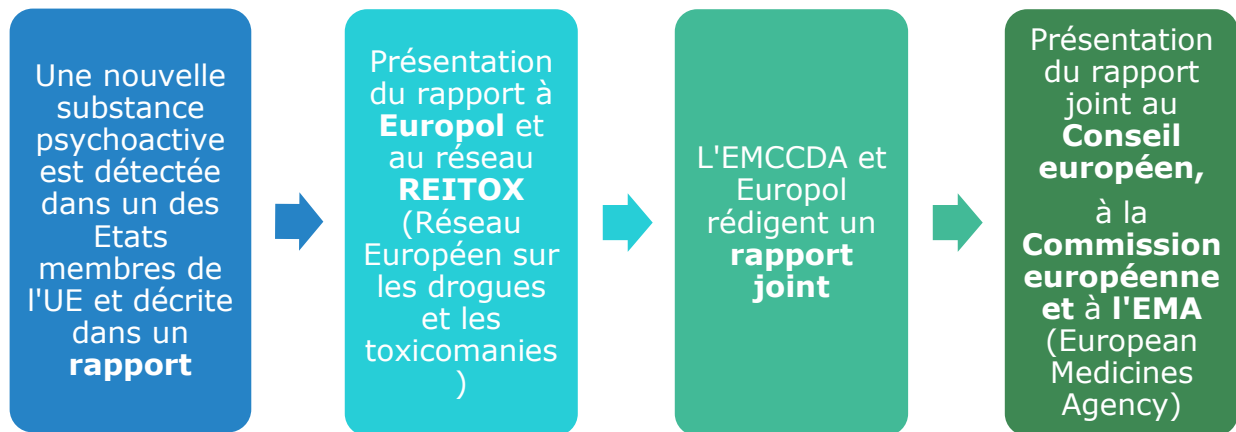


Figure 5 : le système d'alerte précoce

Le rapport rédigé par l'Europol du pays déclarant la nouvelle substance conjointement avec le réseau REITOX est présenté à l'EMCCDA et à Europol. Si ces deux institutions décident de donner suite à une demande spontanée d'un pays membre leur paraissant légitime, elles rédigent conjointement un rapport qui sera présenté aux institutions européennes. Ce rapport comprend, entre autres, la description physicochimique du produit, la fréquence et les circonstances de sa rencontre, des suppositions de modes d'usage, une évaluation des risques sanitaires et sociaux liés à la substance et de la potentielle relation au crime organisé, et le cas échéant la citation de son potentiel statut particulier dans un des états membres.

2/ Le rapport de risques (« risk assessment report »)



Figure 6 : le rapport de risques

3/ Décision finale



Figure 7 : la décision finale

A titre d'exemple, trois substances importantes : la BZP (benzylpipérazine) en 2007, la méphédronne en 2010 et la 4-MA (4-méthylamphétamine) en 2012 ont été déclarées par le biais de cette procédure.

• *Autres systèmes de classement*

- Le système « générique » : Il permet d'inclure, parallèlement à la déclaration d'une substance, les isomères, sels, esters, éthers, et sels, les dérivés, c'est-à-dire toutes les substances appartenant à la même famille chimique que la molécule de référence. Ainsi, la France a eu recours à cette procédure le 27 juillet 2012 pour les dérivés des cathinones.
- Le système « analogue » : il permet d'inclure, parallèlement à la déclaration d'une substance, les produits créant un effet analogue à l'usage de la substance de référence (Hugues B. et al., 2009).

Rapport aux designer drugs

Après ces bases légales posées, on comprend aisément qu'il est relativement simple de les contourner. Ces législations ne sont pas obsolètes, mais juste inadaptées et donc prises de cours. La liste des produits stupéfiants est une liste

positive : tout ce qui n'y est pas inscrit est donc « non interdit », autant dire « autorisé ».

Non vendus comme « drogues », les nouveaux produits de synthèse sont exposés aux acheteurs comme n'étant pas destinés à la consommation humaine (mention « not for human use » quasi systématiquement apposée sur les étiquettes) : précurseurs chimiques, sels de bain, produits nettoyants, encens... Ils n'ont donc pas non plus à respecter les législations en vigueur en termes de sécurité alimentaire ou médicamenteuse.

Concrètement, les autorités sont dépassées par le dynamisme du phénomène. L'imagination des initiateurs est sans limites, et les utilisateurs sont les plus à même d'avoir des démêlés avec la justice. Certains pays de l'UE essaient donc depuis peu d'initier des législations alternatives visant les fabricants plutôt que les usagers (OEDT a., 2012). Mais le système d'alerte précoce semble être la mesure la plus cohérente dans la jungle des nouvelles drogues de synthèse, bien qu'il soit insuffisant. Le communiqué relatif à la publication du rapport 2014 de l'OEDT sur l'état de la consommation des drogues en Europe s'inquiète de la « pression constante, due au volume et à la diversité des substances apparaissant sur le marché » (OEDT b., 2013).

Plusieurs effets néfastes de la course à l'interdiction viennent rapidement à l'esprit. Interdire une substance revient à relancer la machine créative des chimistes. L'interdiction déplace le problème, et l'aggraverait même : un produit interdit sera immédiatement remplacé, et peut-être par un produit plus nocif. D'un autre côté, les démarches d'interdiction de certains produits s'ils sont peu consommés peuvent discréditer les autorités en termes de gestion des risques (Hughes B. et al., 2009). Enfin, une interdiction de certaines substances bloquerait les recherches concernant leur potentiel intérêt thérapeutique ou technologique.

Tendances de consommation actuelles : quelques chiffres

L'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) a publié comme chaque année son rapport concernant la consommation de drogues dans l'Union Européenne (OEDT c., 2014). Il relate les tendances en matière de consommation, et l'évolution de celles-ci sur une décennie.

Les drogues « classiques »

Les tendances sur ces dernières années sont très nettes (OEDT c., 2014). Le nombre de saisies d'héroïne et de cocaïne (poudre ou crack) a diminué, montrant une tendance générale à la timide baisse de la consommation de ces produits. 85% des saisies de cocaïne ont été faites en Espagne, Belgique et aux Pays-Bas. Amphétamine et méthamphétamine ont vu le nombre de leur saisies augmenter, particulièrement cette dernière qui était jusque-là peu présente sur le marché Européen. La tendance est similaire pour l'ecstasy.

La drogue la plus répandue reste le cannabis, avec 2000 tonnes de saisies en 2013. Cette quantité est bien loin de celle de la consommation réelle : restant stable dans certains pays européens, elle explose dans d'autres où elle était faible jusqu'à présent (Italie, Grèce). L'herbe (marijuana) devance la résine (haschisch) en nombre de saisies (notamment à cause de l'augmentation de la production domestique) mais pas en quantité. Le marché du cannabis est certainement le plus difficilement évaluable, quand on considère que presque 22% des adultes entre 15 et 64 ans ont consommé au moins une fois du cannabis au cours de leur vie.

Les nouveaux produits de synthèse

Le rapport de l'OEDT précise dès ses premières pages qu'en 2013, 81 nouvelles substances psychoactives ont été notifiées via le système d'alerte précoce de l'Union Européenne, portant le nombre de substances surveillées par ce biais à 350. En moins de dix ans, le phénomène a pris une ampleur sans précédent, et ne semble pas s'essouffler.

Nombre et principaux groupes de nouvelles substances psychoactives signalées via le système d'alerte précoce de l'UE (EWS) entre 2005 et 2013

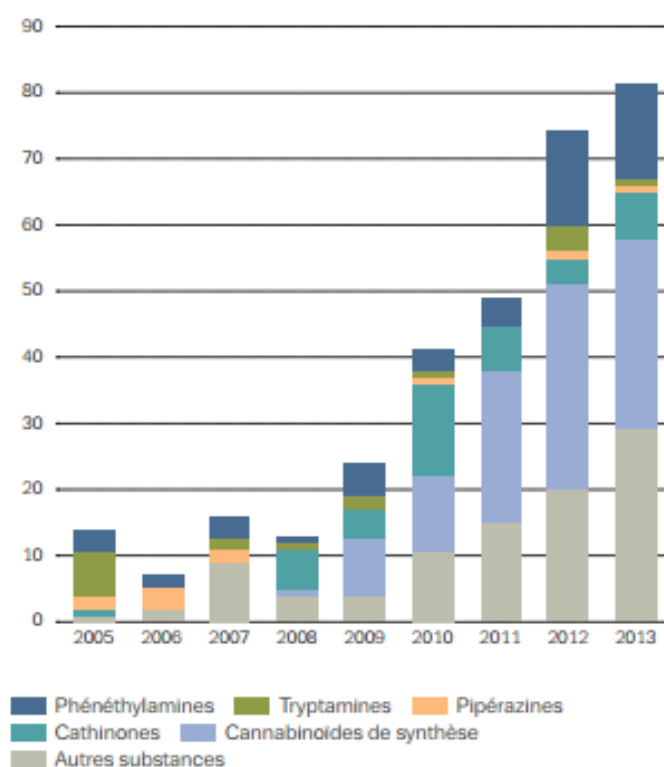


Figure 8 : Nombre et principales familles chimiques de nouvelles substances psychoactives signalées via le système d'alerte précoce de l'UE (EWS) entre 2005 et 2013 (OEDT c., 2014)

Le phénomène n'est plus sporadique ni émergent. 72 nouvelles substances psychoactives ont été notifiées par l'EWS en 2012, contre 49 en 2011, 41 en 2010 et 24 en 2009. En 2013, nous en étions presque au quadruple, soit 81 produits. De plus, l'OEDT a mis en place 4 procédures d'évaluation des risques en 2013.

En France, 115 NPS ont été identifiés depuis l'an 2000, dont 36 en 2013, et 53 NPS sont classés comme stupéfiants.

La France n'est pas épargnée par le phénomène. Avec l'Europe et par elle-même, elle a dû mettre en place des moyens de lutte contre ces substances sans précédent. Le tableau suivant montre l'ampleur et la rapidité de la propagation de ces produits sur notre territoire.

Familles	2000 à 2007	2008 à 2011	2012 à 2014
<i>Pipérazines</i>	4	1	3
<i>Tryptamines</i>	3	3	4
<i>Phénéthylamines</i>	7	10	14
<i>Cathinones</i>	1	11	16
<i>Cannabinoïdes</i>	0	8	26
<i>Opioides</i>	0	0	1
<i>Autres</i>	2	6	17
TOTAL	17	39	81

Tableau 1 : nombre de nouveaux produits de synthèse signalés à l'Observatoire Français des Toxicomanies (de 2000 à Septembre 2014 inclus) (Néfau T. et al., 2014).

Les deux familles les plus représentées restent les cathinones, les phénéthylamines, mais depuis les 3 dernières années le nombre de cannabinoïdes de synthèse a explosé, ainsi que le nombre de substances classées dans la catégorie « autres » comme des dérivés des arylcyclohexylamines (similaires à la kétamine) ou des arylalkylamines (Néfau T. et al., 2014).

Concrètement, en France, une nouvelle substance est découverte chaque mois et une chaque semaine à l'échelle européenne.

Approche commerciale

Aucun produit, qu'il soit légal ou non, ne peut exister et aucune production ne peut être viable si aucun acheteur n'est en bout de chaîne pour le consommer. D'où viennent ces produits ? Comment les acheteurs se les procurent-ils ? Que risquent-ils ?

Lieux de production et de conditionnement

Production

La plupart des produits disponibles sont fabriqués dans deux pôles : en Europe, des laboratoires clandestins les mettent à disposition du marché noir ; et certains pays asiatiques, majoritairement en Chine et en Inde (Lahaie E. et al., 2013), produisent de manière quasi industrielle des substances incorporées dans des packagings attractifs vendus comme « legal highs » en Europe. Parmi les fabricants et receleurs, on trouve à la fois des entrepreneurs opportunistes, mettant au point ces molécules dans des conditions semi-artisanales grâce à leurs connaissances en chimie, mais également des laboratoires beaucoup plus élaborés à travers le monde. Les plus importants d'entre eux ont bien souvent le statut d'industrie chimique classique, produisant des intermédiaires de synthèse, ou « research chemicals », officiellement non destinés à la consommation humaine. Leur statut est donc encore une fois tout à fait légal.

Conditionnement et expédition

Après achat sur internet, les destinataires reçoivent leurs produits par simple pli postal, soit par enveloppe si les produits et la quantité le permettent (beaucoup plus discret) soit par colis.

Différentes stratégies sont ensuite mises en place pour camoufler au mieux la marchandise : mise sous vide, enveloppement dans des feuilles de papier cartonné pour ne pas laisser transparaître le contenu à la lumière, dans de l'aluminium pour masquer au mieux les odeurs...

Mais comment identifier la provenance de ces produits ? En effet, le caractère ambigu de leur statut ne donne pas la légitimité aux douaniers pour les saisir, sauf s'ils sont associés dans un même pli postal à des substances illégales. Si on considère qu'environ 2% des colis subissent un contrôle douanier, les chances de détecter ces produits sont minces. Tous les chiffres sont du fait sous-estimés et les lieux de provenance repérés peu représentatifs. Les Douanes précisent tout de même que sur les échantillons repérés, nombre d'entre eux proviennent des Pays-Bas ou encore d'Espagne. En effet, les producteurs asiatiques savent que leurs colis sont quasi systématiquement ouverts ou au moins scannés, et que la vigilance des douanes est moindre pour des colis en provenance de l'intérieur de l'Union Européenne : des relais sont mis en place par les vendeurs pour l'acheminement jusqu'à l'acheteur (Carton, 2014).

Stratégies commerciales

Les formes galéniques disponibles sont très variées, et toujours étudiées pour attirer le novice par leur simplicité. Ainsi, en parcourant les différentes offres, on trouve principalement des poudres, forme très classique laissant place à de multiples possibilités quant à la prise, mais également beaucoup de comprimés. Le comprimé est la forme idéale pour la vente unitaire ou en petites quantités pour les nouveaux utilisateurs, en plus de paraître moins dangereux et moins effrayant qu'une forme à sniffer ou à injecter. On retrouve également des formes plus originales : certains cannabinoïdes par exemple sont présentés sous forme d'herbe, imbibée du composé et séchée, à fumer directement, ou encore des dérivés du LSD imprégnés sur des feuilles de papier imprimables.

La vente en ligne est une aubaine tant pour les acheteurs que pour les dealers. Le dispositif SINTES a montré que les prix pratiqués sur internet étaient deux à trois fois moins élevés que « dans la rue » pour les mêmes produits (Lahaie E. et al., 2013). Internet offre également la possibilité de partager les expériences entre consommateurs : de nombreux forums, certains fréquentés par des milliers d'utilisateurs, fleurissent sur internet.

Diversité des espaces de vente en ligne

La vente en ligne classique

Nombre et domiciliation des sites internet

Face à l'explosion du nombre de substances, le nombre de sites de vente en ligne proposant des NPS ne cesse de croître. En Janvier 2010, l'OEDT, via « snapshot » ou photo instantanée sur une semaine, recensait 170 sites en langues européennes mettant à disposition des NPS aux européens. En Janvier 2014, ce nombre avait été quasiment multiplié par deux (314). En ajoutant les sites domiciliés hors UE, en Janvier 2011, pas moins de 631 sites en activité étaient recensés (EMCDDA b., 2011). Le tableau suivant rapporte les pays de domiciliation des différents sites internet proposant des NPS sur internet sur l'année 2011 :

<i>Nombre de sites web identifiés</i>		
	Janvier 2011	Juillet 2011
<i>Etats-Unis</i>	65	197
<i>Royaume-Uni</i>	74	121
<i>Pays Bas</i>	41	61
<i>Allemagne</i>	26	50
<i>Nouvelle Zélande</i>	10	31
<i>République Tchèque</i>	21	24
<i>Pologne</i>	9	21

Tableau 2 : Pays de domiciliation de sites internet proposant des NPS en 2011 (EMCDDA b., 2011).

Ces chiffres ont déjà trois ans, le nombre de sites a peut-être encore doublé. Le pays de domiciliation du site, encore une fois, n'est pas représentatif car dans la majorité des cas les administrateurs les animent depuis un autre pays et les envois postaux, comme dit précédemment, sont intraquables.

Le nombre de ces sites web est en constante augmentation, et cette tendance est destinée à se maintenir : de plus en plus de « head shops » ou « smart shops », c'est-à-dire d'échoppes physiques en particulier dans les pays de l'Est, ferment leurs portes, obligeant les consommateurs à se procurer les produits sur internet.

Design des sites : du novice à l'habitué

En parcourant la toile via un moteur de recherches classique, deux types de sites se présentent selon la nature de la demande (Lahaie E. et al., 2013):

- En entrant le nom fantaisie d'une substance, le nom d'une drogue légale additionné d'une mention type « mêmes effets », ou encore des noms vulgaires types « partypills » ou « legal highs », une quantité infinie de sites sont proposés. Ils sont affublés d'un véritable arsenal marketing : pages colorées, clignotantes, mentions « sans danger ! », « 100% légal ! », noms fantaisistes et obscurs, descriptions précises et optimistes des effets... Certaines « enseignes » vont même jusqu'à commercialiser des produits dérivés. Souvent parsemés de fautes d'orthographe, leur origine n'en est que plus douteuse. Quant aux packagings, ils ressemblent à ceux de bonbons, ou sont déguisés en sels de bains, engrais, nettoyeurs pour gantes aluminium,... Les produits sont la plupart du temps divisés en doses, ce qui est adapté pour les novices n'ayant aucune notion de relation entre quantité de produit et effets.



Figure 9 : exemples de packagings

A screenshot of the PartyPills France website advertisement. The top banner features a yellow and green background with the text 'FAIS LA FETE TOUTE LA NUIT' and 'GO'. Below this, the 'PARTY PACK' is advertised. The text states: 'Le Party Pills Pack contient assez de pilules pour tenir 70 soirées ! Faites de grosses économies en achetant le Party Pack! Vous obtiendrez une boîte de chaque produit à prix très réduit. (Offre à durée limitée, ne la ratez pas). Seulement sur notre site PartyPills France.' The main offer is 'A VENDRE!! 5 PAQUETES SEULEMENT 99.95€'. To the right, there are logos for Visa, Mastercard, and AMEX, along with the text 'FACILE, SUR & SÉCURISÉ', 'CRYPTAGE 128-BITS', 'LIVRAISON MONDIALE', and '100% DISCRET'. At the bottom, there are images of various pill bottles and boxes, including one labeled 'Dex' and another 'PARTY PILL'. A small inset at the bottom right shows the '5 PAQUETS POUR SEULEMENT 99.95€' offer again.

Figure 10 : exemple de site internet grand public proposant des NPS

- En entrant le nom chimique d'une molécule, des sites assez différents se présentent. Design beaucoup plus sobre, aucune indication sur les modalités de prise ou les effets. La formule chimique est généralement représentée, et seul le prix au gramme l'accompagne. Ce genre de site est destiné à un public plus averti, capable de relier molécules, effets et dosages. Les produits sont envoyés non reconditionnés, dans de simples sachets avec des mentions minimalistes.



Figure 11 : exemple de sachet tel qu'il peut être reçu par un consommateur

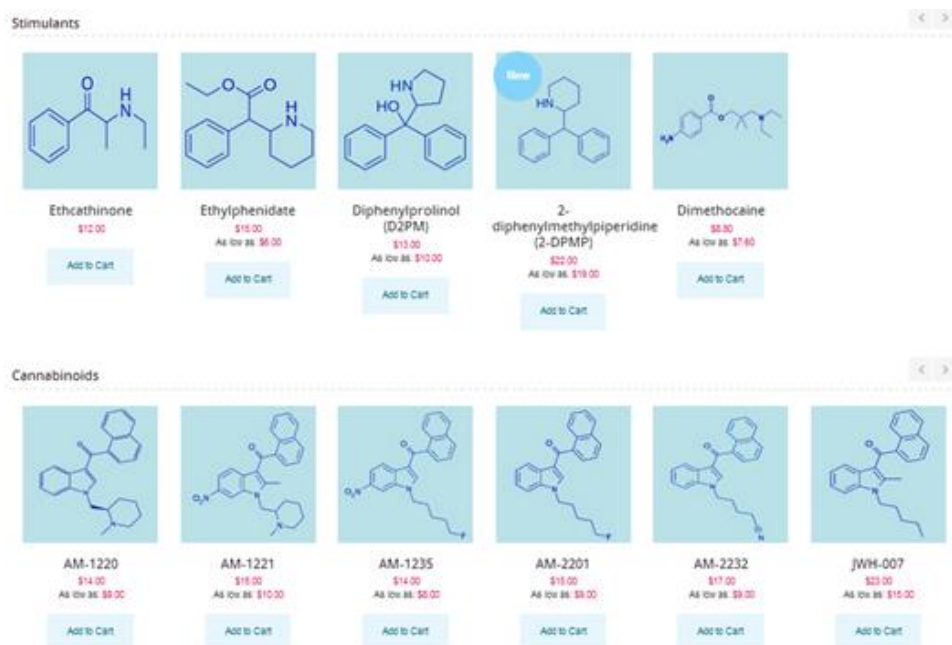


Figure 12 : exemple de site internet proposant des NPS destiné à un public averti

Le « deepweb », ou supermarché pour initiés

En marge de ces sites grand public, d'autres réseaux proposent des drogues de synthèse de façon plus marginale. Ce troisième secteur du marché des NPS est beaucoup plus clandestin et dissimulé. Il implique que les usagers soient beaucoup plus insérés dans des réseaux de consommateurs, en étant à la fois compétents en informatique.

La face cachée sombre de l'internet

Le « deepweb », web profond ou « dark net », web sombre, est un autre volet d'internet beaucoup moins connu. Les sites qu'il regroupe sont non indexées par les moteurs de recherche grand public, et donc non atteignables. Cette partie immergée de l'iceberg qu'est le deepweb regrouperait 75 à 80% de l'internet, soit un trilliard (soit 10^{21}) de pages (Widmer, 2013). Toutes les activités, plus ou moins condamnables, peuvent y être rencontrées : trafic d'armes, pédopornographie, trafic de faux papiers, et bien sûr commerce de drogues en tous genres.

Dans le cadre d'une utilisation classique d'internet, l'ordinateur accède à différents sites via un serveur clairement identifié, lui procurant une adresse IP lui permettant de se connecter et est contrôlé par un fournisseur d'accès. Sur le darknet, la connexion transite aléatoirement d'un serveur à un autre dans le monde. Chaque relais ne connaissant l'adresse IP que des relais précédents et suivants, l'ordinateur reste intraçable, la connexion est indétectable et l'utilisateur reste anonyme (Mansfield-Devine S., 2009).



Figure 13 : fonctionnement schématique du deepweb de l'utilisateur jusqu'au serveur

Les premiers darknets ont été créés dès les années 1970 lors de la création de l'internet lui-même. Toutes les données étaient alors libres de lecture, et l'armée américaine avait souci de garantir la confidentialité des informations publiées et transmises entre agents. Elle a alors créé TOR (« the onion routeur »). C'est TOR, en utilisant un réseau de plus de 6500 ordinateurs reliant les cinq continents, qui assure cette fonction. Ce réseau fonctionne de manière participative, c'est-à-dire que chaque utilisateur choisit ou non de mettre sa connexion à contribution pour l'alimenter.

Comme les sites ne sont pas répertoriés, les utilisateurs voulant les visiter doivent en connaître l'adresse exacte et l'entrer en intégralité. Ces adresses se terminent en « .onion ».

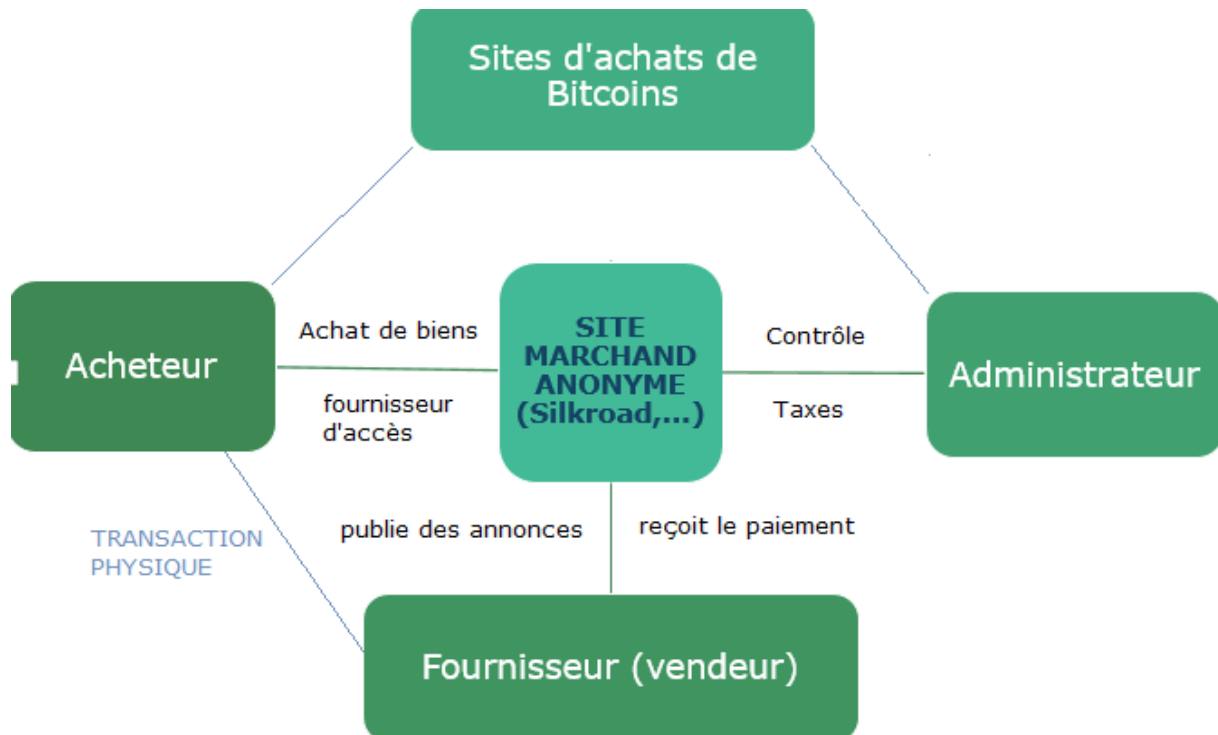


Figure 14 : fonctionnement simplifié du réseau « darknet »

Comment acheter sur le deepweb ?

Dans le deepweb, tout s'achète et tout se vend. Le trafic de drogues en général, et de NPS en particulier est dilué dans une multitude d'autres trafics : ce n'est pas son importance en nombre de ventes qui en fait le fléau émergent qu'il représente, mais plutôt l'impunité et l'anonymat des acheteurs et vendeurs, utilisant une énième faille du système pour mener à bien leurs projets. De nombreux sites sur le modèle d'eBay proposent toute sorte de marchandise. Le plus vaste et le plus connu d'entre eux, Silkroad, aurait généré plus de 880 millions d'euros de ventes en deux ans et demi, suivi de près par Evolution et Agora. Les produits les plus échangés sont bien entendu les médicaments sur prescription et les drogues illégales (Phelps A. et al., 2014). Les vendeurs sont évalués par les acheteurs, mettant des commentaires sur leur degré de satisfaction par les envois précédents. Aucun achat n'est effectué sur ces sites avec des monnaies « classiques ». La monnaie du darknet est le Bitcoin. Des sites de transactions proposent d'acheter cette monnaie, pour ensuite pouvoir acheter sur ces supermarchés de la criminalité. Comme toutes les monnaies, le Bitcoin a un cours

extrêmement variable : il est possible de le suivre sur des sites boursiers comme n'importe quelle autre monnaie.

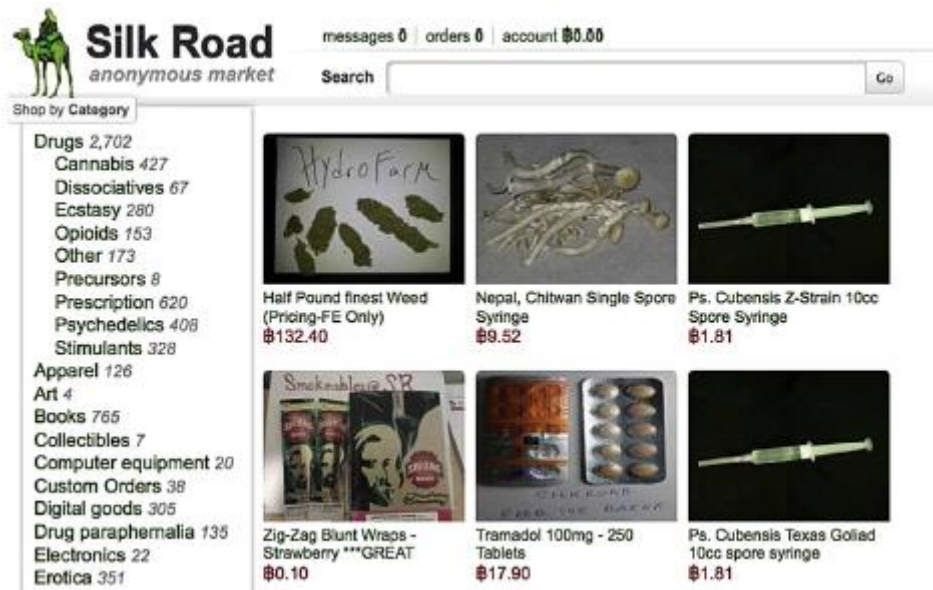


Figure 15 : exemple de fenêtre du site Silkroad sur le darknet (Phelps A. et al., 2014)

Risques encourus

Pour les acheteurs : lutte douanière en France

En 2013, les services douaniers français ont saisi 143.2 tonnes de stupéfiants, dont 321 kg et plus de 2000 comprimés de ces nouvelles drogues de synthèse (Douanes & Droits Indirects, 2014). Ces saisies semblent anecdotiques comparées aux dizaines de tonnes de cocaïne ou de cannabis saisies sur la même période, mais démontrent la présence de ces substances sur le territoire français via les centres de fret express.

Le plus gros centre susceptible de croiser ces produits se trouve à l'aéroport de Roissy Charles de Gaulle. En cas de découverte dans les colis postaux ou le fret express de produits suspects, une analyse peut être commandée par le SNDJ (Service National de Douane Judiciaire). Avec l'aide du SCL (Service Commun des Laboratoires), la nature du produit peut être déterminée. C'est alors le PHSIP

(Pharmacien Inspecteur de Santé Publique) qui procède à la classification du produit saisi (MILD&CA, 2014) :

- La substance déjà classée comme stupéfiant dans l'arrêté du 22 février 1990 sera immédiatement saisie sur la base de la législation relative aux stupéfiants,
- La substance n'est pas classée comme stupéfiant : le PHSIP intervient alors et peut classer immédiatement le produit comme « médicament par fonction », c'est-à-dire ayant une action biologique sur l'homme ou l'animal (« tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques » selon la définition légale du médicament), et pourra être saisi sur la base de la législation relative aux médicaments, avant éventuellement d'engager une procédure de classement comme stupéfiant,
- La substance est déjà classée comme « médicament par fonction », et peut être immédiatement saisie.

Ces saisies n'ont pas de conséquences sur les vendeurs ni sur les acheteurs, puisque ces substances ne sont pas illégales, mais lorsque des substances nouvelles sont découvertes dans des colis, les douanes peuvent suivre et surveiller la livraison jusqu'au commanditaire, ce qui permet exceptionnellement de repérer des trafics de drogues illégales si les acheteurs en consomment également.

Pour les consommateurs

Comme déjà expliqué, sur le plan pénal les consommateurs de nouveaux produits de synthèse non répertoriés comme stupéfiants ne risquent « rien ». Ni l'achat, ni la détention, ni la consommation ne sont répréhensibles.

Mais les risques sont présents.

Composition des produits

Comme pour tout achat de drogues, il est toujours difficile de savoir si le produit acheté est bien celui souhaité, si il est coupé et avec quels agents, ou s'il n'y a pas de mélange de produits. Cela est d'autant plus vrai avec les NPS. Le dispositif SINTES a montré que (pour 16 sachets analysés) les produits achetés via des sites pour « public averti » étaient bien purs, alors que ceux vendus dans des packagings commerciaux contenaient plusieurs produits (jusqu'à 5 cannabinoïdes de synthèse dans un même sachet) (Lahaie E. et al., 2013).

De plus, des produits de coupe actifs, ou adultérants, sont très souvent retrouvés : chloroquine et lidocaïne en tête (Lahaie E., 2011). La composition douteuse des produits est donc un élément supplémentaire faisant prendre des risques aux usagers. Même en se renseignant sur la substance commandée, il n'est jamais certain que ce soit celle reçue.

Il est également fortement déconseillé de ce fait de faire des mélanges entre substances.

Autre problématique : les quantités nécessaires pour obtenir une dose ou un même effet diffèrent fortement d'une substance à l'autre, et sont la plupart du temps très faibles. Il est alors difficile de doser, surtout lorsqu'il s'agit de poudre, la quantité suffisante et sécurisante de produit lorsqu'elle est connue.

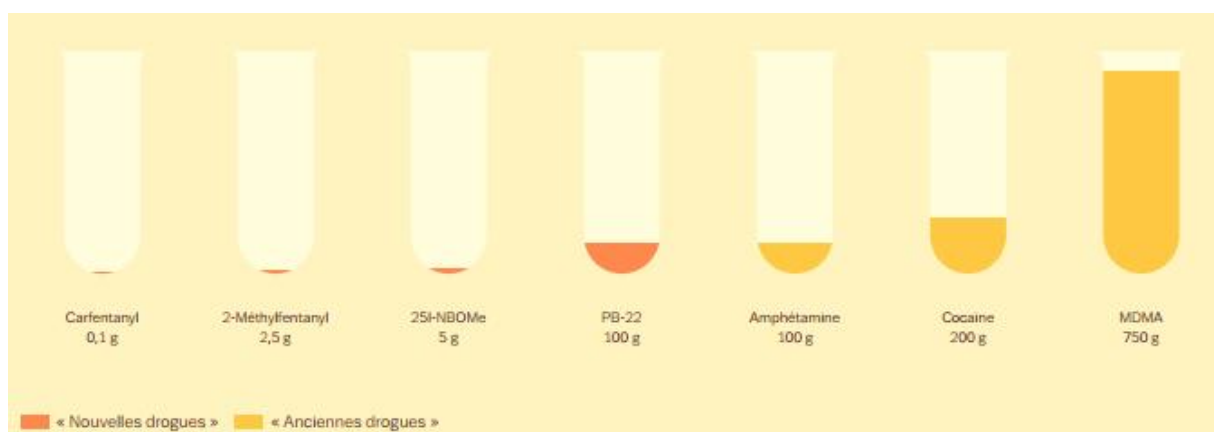


Figure 16 : quantités de drogue nécessaire pour un effet similaire, comparaison entre "nouvelles" et "anciennes" drogues (OEDT c., 2014).

Ainsi, il faudrait dans l'idéal disposer d'une balance au milligramme et de poudre brute (ce qui n'est pas simple en pratique), car les doses normales peuvent aller de quelques centaines de microgrammes à plusieurs milligrammes. Il faut également à fortiori tenter de se renseigner sur la dose procurant le seuil minimal d'effet. De nombreux sites internet comme la célèbre base Erowid ou des forums d'usagers largement visités et alimentés permettent d'obtenir ce genre de renseignements, en plus de « trip reports ».

Renseignements sur le packaging

Une étude anglaise datant de 2010 a évalué les sites anglais proposant des « legal highs » (Schmidt M ; et al., 2011). Selon cette étude, 41% des produits reçus ne listent pas les ingrédients présents dans les formulations (ni les excipients à effet notoire potentiels), 91.9% ne listent pas les potentiels effets indésirables, ou si c'est le cas ils ne sont que très vaguement décrits, 81.9% ne listent aucune contre-indication à l'utilisation du produit et 86.3% aucune interaction (de type médicamenteuse ou avec l'alcool ou d'autres drogues, par exemple). Quant aux substances fournies par les sites « pour initiés », les informations sur le packaging sont encore moindres, car ces produits ne sont pas supposés être consommés.

Risque sanitaire à évaluer

La problématique majeure de ces nouveaux produits est qu'étant inconnus de par leur composition et leurs effets, il est difficile de les prendre en charge de manière efficace dans les situations d'urgence. La plupart des effets rapportés lors d'usages de NPS via des cas cliniques sont d'ordre sympathomimétique : hyperthermie, mydriase, hypersudation, tachycardie, ou psychiatriques : hallucinations, effet dissociatif, jusqu'aux symptômes paranoïaques (Lahaie E. et al., 2013). Ils sont aussi vagues qu'aspécifiques. Ces substances étant nouvelles et non ou peu documentées, les consommateurs se risquent donc à être leur propre cobaye. Concernant les doses, les effets sont imprévisibles et personne dépendants. De plus, les analyses de sang réalisées sur les victimes d'intoxication présentent la

plupart du temps plusieurs produits, il est donc difficile d'associer une substance à des symptômes spécifiques.

En pratique, les analyses sur les produits lors de l'admission d'un utilisateur aux urgences sont très peu effectuées. Seuls les CAP (Centre Anti Poison), les CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances), les SCL ou les laboratoires de police scientifique ou agréés SINTES sont en mesure de les effectuer. En effet, détecter et identifier une substance demande un équipement de pointe, onéreux dont tous les hôpitaux et tous les laboratoires ne disposent pas. Cette première difficulté, si elle est surmontée, laisse place à une autre beaucoup plus importante : on ne peut trouver que ce que l'on cherche. Or, le patient peut ne pas être en mesure de dire à l'équipe soignante ce qu'il a consommé, il n'y a parfois aucun témoin, le nom du produit fourni par la victime peut être différent de celui escompté ou être un mélange de plusieurs produits, ... Quant aux risques à long terme de l'utilisation de ces substances, ils sont encore moins mesurables.

Les nouveaux produits de synthèse appartiennent dans leur majorité à des grandes familles de produits, dérivés de drogues ancestrales ou plus récentes.

Approche pharmacologique

Pipérazines

Histoire et législation

Histoire des pipérazines

Molécule ancienne, la pipérazine était initialement utilisée comme solvant de l'acide urique et a été introduite à l'arsenal thérapeutique au début des années 1950 en tant qu'antihelminthique (PubChem, 2014). Nombre de dérivés de la pipérazine partagent cette activité antihelminthique. Le mécanisme d'action de la pipérazine n'a pas été clairement identifié, mais il semblerait qu'elle bloque sélectivement les récepteurs cholinergiques des parasites (ascaris et oxyure), les paralysant et permettant de les évacuer naturellement (OMS b., 2014)(Sanderson B., 1970).

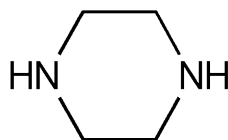


Figure 17 : structure de la pipérazine

Les pipérazines, molécules dérivées, sont présentes dans énormément de classes pharmaceutiques : antihistaminiques (cetirizine, hydroxizine), urologie (sildénafil, prazosine), anticancéreux (imatinib), mais également et surtout antipsychotiques

(typiques et atypiques comme le flupentixol, la fluphenirazine, la clozapine ou l'olanzapine) et antidépresseurs (amoxapine, trazodone).

Les recherches sur les dérivés de la pipérazine avaient initialement pour finalité le développement de son action antiparasitaire. Dans les années 1940, la BZP (1-benzylpipérazine) fut explorée par la Burroughs Wellcome Company. Egalement nommée EGYT-2760, on lui trouva rapidement un potentiel antidépresseur, via l'inhibition de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et surtout de la dopamine (Tekes K. et al., 1987). L'analogie avec les effets des amphétamines a rapidement mis fin à tous les essais sur ces molécules, ouvrant la porte à de nombreux mésusages.

Certaines pipérazines sont utilisées comme intermédiaires de synthèse de substances thérapeutiques (mCPP pour la trazodone et mCPCPP pour la néfazodone), et sont donc relativement facilement disponibles. D'autres sont très facilement synthétisables comme la BZP à partir d'hexahydrate de pipérazine et de benzylchlorure (figure 18) (Beckett N. et al., 2014).

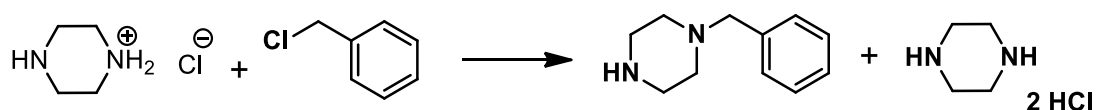


Figure 18 : schéma simplifié de synthèse de la 1-benzylpipérazine (BZP)

Les effets analogues à ceux des amphétamines provoqués par la consommation de pipérazines ont été exploités dès 2005 en premier en Nouvelle Zélande, à l'origine de l'émergence de la vague de « party pills » et « legal highs » en se substituant aux amphétamines interdites (Sheridan J. et al., 2010).

Différentes pipérazines utilisées comme substances psychoactives

Les pipérazines substituées sont des amines dibasiques, sans stéréoisomères, conséquence des deux carbones consécutifs non substitués sur le cycle aromatique.

Deux sous familles de pipérazines sont utilisées comme substances psychoactives.

1/les 1-phénylpipérazines

Les 1-phénylpipérazines possèdent un noyau pipérazine dont les fonctions amines sont substituées respectivement en position 4 par un groupement R4 variable et en position 1 par un noyau phényle substitué en ortho, méta ou para (tableau 4).

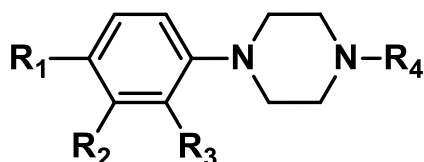


Figure 19 : structure générale des 1-phénylpipérazines

Nom (acronyme)	R1	R2	R3	R4	Autres noms
1-(3-chlorophényl)-4-(3-chloropropyl)pipérazine (mCPCPP)	H	Cl	H	CH2- CH2- CH2-Cl	
1-(3-chlorophényl)pipérazine (mCPP)	H	Cl	H	H	3-CPP CPP 3C1-PP
1-(4-chlorophényl)pipérazine (pCPP)	Cl	H	H	H	
1-(4-fluorophényl)pipérazine (pFPP)	F	H	H	H	
1-(2-méthoxyphényl)pipérazine (oMeOPP)	H	H	MeO	H	

1-(4-méthoxyphényl)pipérazine (pMeOPP)	MeO	H	H	H	
1-(3-méthylphényl)pipérazine (mMPP)	H	CH ₃	H	H	
1-(4-méthylphényl)pipérazine (pMPP)	CH ₃	H	H	H	
1-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine (TFMPP)	H	CF ₃	H	H	

Tableau 3 : exemples de 1-phénylpipérazines (OEDT d., 2011).

La mCCP présente deux isomères de position, à savoir la 1-(4-chlorophényl)pipérazine ou para-CPP (pCPP), 4CPP, 4Cl-PP et la 1-(2-chlorophényl)pipérazine ou ortho-CPP (oCPP), 2CPP et 2Cl-PP, non exposés dans le tableau et disponibles commercialement. Il en est de même pour tous les autres composés présentés, certains étant détaillés. Les acronymes se déclinent sur le même principe.

2/ Les benzylpipérazines

Ici, le noyau pipérazine est substitué par un groupement variable en R₄ et par un benzyle en position 1 invariable.

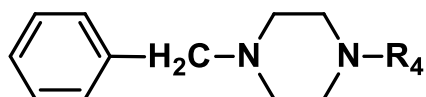


Figure 20 : structure de base des benzylpipérazines

Nom (acronyme)	R4	Autres noms
1-benzyl-4-méthylpipérazine (MBZP)	CH3	
1-benzylpipérazine (BZP)	H	A2, Jax, Benny Bear, Flying angel, Legal E Frenzy, X, Pep X, Pep Love, Nemesis
1,4-dibenzylpipérazine (DBZP)	C6H5-CH2	

Tableau 4 : Exemples de 1-benzylpipérazines (OEDT d., 2011).

Prévalence

La BZP et la TFMPP ont été repérées pour la première fois dans le territoire européen en 1999 et 2001, en Suède, et les pipérazines sont présentes de manière importante sur le marché européen depuis le début des années 2000 (Lecompte Y. et al., 2008). Désormais, c'est la mCPP qui est la plus présente sur le marché européen. Couplées à l'ecstasy, on estimait en 2006 les retrouver dans 10% des comprimés illicites dans l'UE, ce chiffre était monté à près de 50% en 2009 dans certains états membres (OEDT d., 2011).

Législation concernant les pipérazines

Aucune pipérazine substituée n'est inscrite sur la liste de la Convention de Vienne de 1971 (Convention de Vienne du 21 février 1971, 1971).

Une procédure européenne par le biais de l'Early Warning System a été mise en place en 2007 concernant la BZP. Le rapport de risques a été soumis à la Commission Européenne et au Conseil Européen le 31 Mai 2007, et la décision favorable pour des mesures de contrôle a été prononcée le 3 Mai 2008 (Sedefov R., 2009).

En France, la BZP a été ajoutée à la liste définie par l'Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants par l'arrêté le modifiant daté du 5 Mai 2008 (Arrêté du 22 février 1990, 2013).

La BZP a également été ajoutée à la Liste des Interdictions de l'Agence Mondiale Antidopage en tant que stimulant (WADA-AMA, 2014).

Modes de consommation et effets recherchés

La BZP, également appelée A2, Legal X et Pep X, et ses proches cousins dérivés pipérazinés sont en général vendus comme ecstasy légale, dérivé amphétaminique ou « pilules festives » *party pills*.

Ces produits sont présentés sous forme de poudres ou de formes unitaires (comprimés ou gélules) et sporadiquement de liquides. La plupart du temps ingérés ou sniffés, rarement injectés et jamais fumés (Sedefov R., 2009).

Certains vendeurs clament que les pipérazines sont des dérivés naturels extraits de plantes : il y a communément confusion, ou inversion délibérée, entre la pipérazine et la pipérine, issue du poivre noir *Piper nigrum* (OEDT d., 2011).

Les pipérazines sont le plus souvent retrouvées dans des mélanges. La TFMPP et la BZP sont presque toujours associés et on retrouve des mélanges avec de la cocaïne, de la kétamine, des amphétamines ou de l'ecstasy (Lecompte Y. et al., 2008).

Les pipérazines sont des substances stimulantes, et de manière moindre hallucinogènes. Elles sont utilisées pour reproduire les effets de l'ecstasy et des amphétamines, à savoir : euphorie, sensation de bien-être et de plaisir, stimulation physique et intellectuelle, sensation d'invincibilité. L'effet entactogène de ces substances est également recherché par les utilisateurs, en plus de ces effets stimulants.

Pharmacologie et relations structure-activité

Les pipérazines sont une famille particulière : elles n'ont aucune analogie de structure avec quelque drogue classique que ce soit. Elles adhèrent à la définition des NPS en terme d'analogie avec des drogues connues uniquement par leurs effets similaires.

Comme toutes les structures carbonées et contenant un ou plusieurs atomes d'azote, les pipérazines ont une affinité certaine pour les récepteurs des amines neurotransmettrices cérébrales (dopamine, acétylcholine, sérotonine, (nor)adrénaline). Leur structure hydrocarbonée leur confère une lipophilie leur assurant un passage de la barrière hémato-encéphalique jusqu'au cerveau.

Pharmacologie

La BZP, chef de file des pipérazines, est un agoniste dopaminergique, sérotoninergique et adrénergique. Elle stimule la libération de dopamine par un phénomène de diffusion facilitée, joue le rôle de transporteur de la dopamine et augmente sa concentration dans la fente synaptique. Son affinité avec les transporteurs noradrénergiques et sérotoninergique fait également augmenter les concentrations de sérotonine et noradrénaline dans la fente synaptique. Ce sont cependant les effets dopaminergiques qui prédominent, et la BZP a donc un potentiel de dépendance important qui est légèrement moindre avec les autres dérivés pipérazinés (Lecompte Y. et al., 2008). Ces propriétés pharmacologiques lui confèrent son analogie avec les amphétamines, cependant sa puissance est 10 fois inférieure à celles-ci (pour le même effet ressenti, 100 milligrammes de BZP doivent être consommés contre 10 milligrammes d'amphétamines). On lui suggère également un léger effet antagoniste α_2 -adrénergique au niveau post synaptique, responsable de son activité sympathomimétique (Simmler L. et al., 2014).

TMFPP et mCPP sont deux autres agonistes sérotoninergiques, et ont une influence plus faible sur la concentration pré ou post synaptique en dopamine ou noradrénaline et ont une très faible affinité pour leurs récepteurs (Hamik A. et al., 1989), ce qui explique qu'ils soient moins utilisés dans un but de substitution aux amphétamines et plus comme adjuvants à l'ecstasy ou à la cocaïne. Ils sont agonistes indirects au niveau présynaptique, agissant sur le transporteur SERT de

la sérotonine, et agonistes directs au niveau postsynaptique des récepteurs 5HT_{1A}, 5HT_{2A} et 5HT_{2C} (Hamik A. et al., 1989). A la suite de l'administration, une déplétion en sérotonine apparaît, à l'origine d'une descente difficile.

On comprend donc pourquoi les utilisateurs misent souvent sur une association entre la BZP et la TFMPP pour reproduire les effets de l'ecstasy : ils retrouvent ainsi les effets dopaminergiques et sérotoninergiques de cette molécule (Lecompte Y. et al., 2008).

Pharmacocinétique

Les dérivés de la pipérazines sont rapidement absorbés dans le tractus gastro-intestinal. Les phenylpipézarines sont plus largement métabolisées que les benzylopipérazines et retrouvées quasi exclusivement sous forme de métabolites dans les urines. On retrouve une variation de la proportion entre forme inchangée et forme métabolisée, à l'origine d'une variation interindividuelle de la toxicité. Le métabolisme est essentiellement hépatique, par les biais de la COMT (Catéchol-O-Méthyl-Transférase) et du cytochrome P450 (CYP450) via son isoenzyme CYP2D6, soumis à un important polymorphisme génétique ajoutant encore à la variabilité interindividuelle de toxicité de ces substances, et créant nombre d'interactions pharmacologiques avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques médicamenteux ou autres connus (Arbo M.D. et al., 2012).

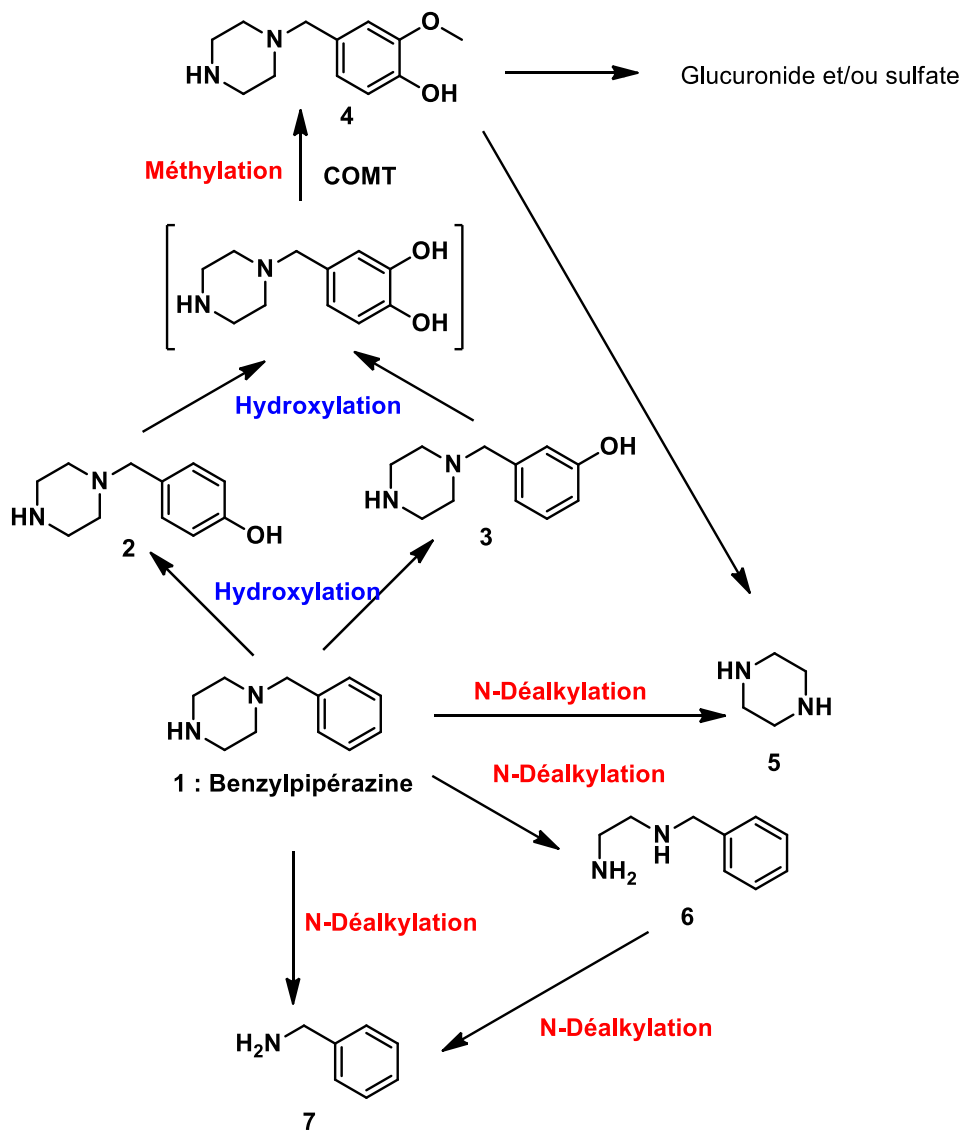


Figure 21 : proposition de schéma du métabolisme de la BZP ; 1 : BZP, 2 : 4-hydroxybenzylpipérazine, 3 : 3-hydroxybenzylpipérazine, 4 : N-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)pipérazine, 5 : pipérazine, 6 : N-benzylethylenediamine, 7 : benzylamine (Arbo M.D. et al., 2012).

La figure 21 présente un schéma possible du métabolisme de la BZP. Les dérivés hydroxylés sont les métabolites principaux issus des premières réactions, et malgré la présence de dérivés glucuronides, ce sont les sulfates qui semblent être les métabolites principaux en fin de métabolisation. Une partie de la dose absorbée est retrouvée dans les urines sous forme inchangée, et une autre partie sous forme de ces métabolites. On notera la présence de réactions croisées entre les tests urinaires rapides de référence pour les amphétamines et la BZP, détectant à la fois les dérivés conjugués et non conjugués (Instant-View ®) (Nakanishi K. et al., 2012) (Sedefov R., 2009).

Effets ressentis / toxicologie

Les effets indésirables liés à la consommation de ces produits sont assez prévisibles, et relativement graves pour certains.

Tous les produits, du fait de leurs composantes pharmacologiques provoquent tachycardie, augmentation de la pression artérielle, agitation, hyperactivité (Sedefov R., 2009). Ont été également notés hallucinations visuelles, épisodes psychotiques (Arbo M.D. et al., 2012), insomnie, perte d'appétit, bouffées de chaleur, céphalées, dépression Wilkins C. et al., 2007). Ces symptômes se retrouvent également pendant la phase de descente, qui dure environ 24 heures. Plus grave, des épisodes convulsifs clonicotoniques (grand mal) ont été rapportés, même chez des personnes sans aucun antécédent d'épilepsie. L'association BZP/TFMPP semblerait être la plus à même d'en être responsable, mais peu de cas ont été répertoriés et étudiés (Arbo M.D. et al., 2012) (Sedefov R., 2009). Un cas de toxicité rénale aiguë a été reporté (Alansari M. et al., 2006).

Tryptamines

Histoire et législation

Tryptamines naturelles et synthétiques

A l'inverse des pipérazines précédemment décrites, qui sont exclusivement synthétiques, les tryptamines sont présentes absolument partout dans la nature. Tout d'abord, elles sont présentes dans le cerveau humain : la sérotonine, également connue sous le nom de 5-HT (5-hydroxytryptamine) est une représentante de cette famille. Cette monoamine a un rôle de neurotransmetteur dans le système nerveux central et est impliquée dans de nombreux processus de régulation notamment du rythme circadien et de l'humeur. La mélatonine, surnommée « hormone du sommeil », est la N-acétyl-5-méthoxytryptamine. Cette neurohormone est responsable de la régulation des rythmes chronobiologiques chez l'humain et tous les mammifères. Ces deux molécules dérivent du tryptophane, acide aminé présentant lui aussi le noyau indole et une chaîne éthylamine caractéristiques des tryptamines.

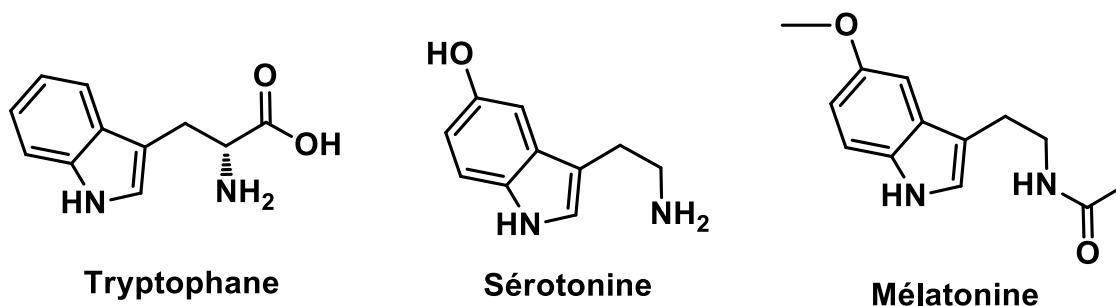


Figure 22 : structures de la 5HT, de la mélatonine et du L-tryptophane.

La faune et la flore du monde entier regorgent de dérivés des tryptamines : le tryptophane est apporté à l'organisme par de nombreux aliments dont le riz complet, les œufs, les légumineuses, le chocolat, la bière, les bananes...

Plus curieusement, certaines plantes et animaux possèdent dans leurs métabolites des tryptamines psychoactives, c'est-à-dire les tryptamines utilisées comme drogues. Ainsi, parmi la multitude de dérivés synthétiques de cette famille, la

butofénine, la 5-Methoxy-N,N-diméthyltryptamine (5-MeO-DMT) et la diméthyltryptamine (DMT) sont retrouvées à l'état naturel.

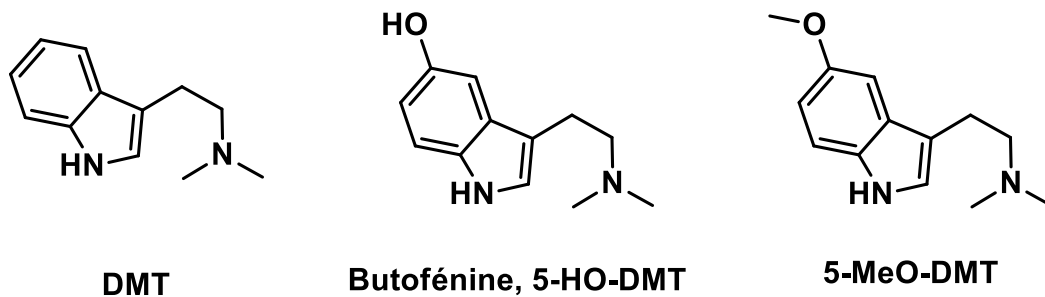


Figure 23 : Structures de dérivés N,N-diméthyltryptamine (DMT)

Il s'agit des métabolites de plantes d'Amérique latine (*Anadenanthera peregrina* et *Diplopterys cabrerana*), utilisées à des fins chamaniques en décoctions lors de cérémonies ancestrales. La butofénine est retrouvée en concentration importante dans le mucus de certains crapauds communément rencontrés sur le continent américain du genre *Bufo* (Barceloux D., 2012). Mais surtout, les tryptamines se retrouvent dans les champignons utilisés à des fins hallucinogènes : la psilocine (4-hydroxy-NN-diméthyltryptamine ou 4-OH-DMT), forme déphosphorylée de la psylocibine, est la principale substance active des genres *Psilocybe*, *Panaeolus* et *Copelandia*. Ces champignons ont connu une ascension fulgurante de leur utilisation à la fin des années 1950, quand les tryptamines synthétiques les ont devancées (sauf dans certains groupes d'adeptes qui continuent de consommer, cultiver et/ou vendre les champignons séchés) à la fin des années 1990 (UNODC a., 2013).

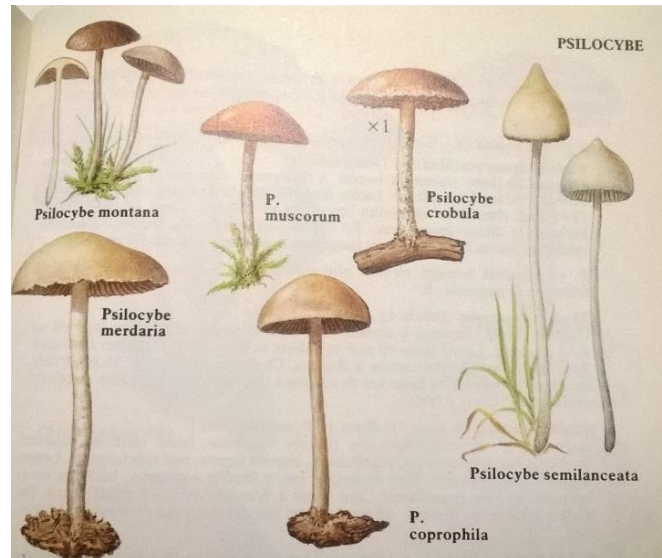


Figure 24 : planche botanique de champignons du genre psilocybe (Bon M., 1988).

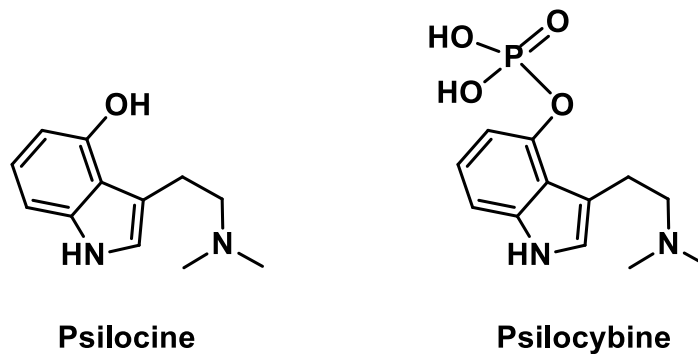


Figure 25 : formules chimiques de la psilocine et de la psilocybine

On retrouve également le noyau commun à toutes les tryptamines dans les dérivés de l'ergot de seigle à l'origine de nombreux faits divers au cours de l'histoire, la plus récente étant celle du « pain maudit » de Pont Saint-Esprit en 1951 où un grand nombre d'habitants du village ont présenté un comportement hystérique et des hallucinations visuelles après avoir consommé le pain d'un même boulanger. C'est Alexander Shulgin qui le premier décela le potentiel psychoactif des tryptamines, les synthétisa et les testa. Il décrit ces expériences avec 47 tryptamines simples (plus d'autres dérivés plus lointains) dans son livre *TiHKALI* en 1997 (Shulgin Al. et al, 1997).

Au niveau thérapeutique, les tryptamines sont représentées par la classe des triptans (sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan). Cette classe thérapeutique

présente de nombreuses similitudes pharmacologiques et structurelles avec les tryptamines, et son activité agoniste directe 5HT1 en fait une nouvelle référence dans le traitement de la crise migraineuse (par une vasoconstriction intense améliorant la douleur) (Goadsby P., 2000).

Structures des tryptamines

Les tryptamines sont divisées en deux groupes : les tryptamines simples, dont la structure dérive directement de la tryptamine, et les complexes, dérivées de l'acide lysergique ou LSD.

1/ Tryptamines simples

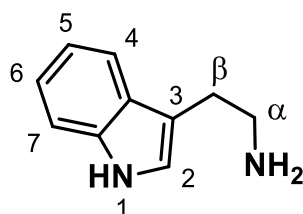


Figure 26 : structure de base de la tryptamine et numérotation des carbones

La structure des tryptamines simples s'articule autour du noyau exposé figure 25.

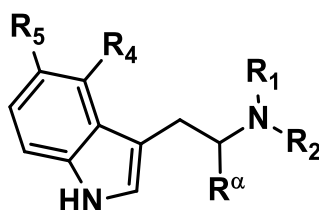


Figure 27 : structure des dérivés de la tryptamine

Nom (acronyme)	R1	R2	Rα	R4	R5
<i>N,N</i> -dipropyltryptamine (DPT)	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	H	H	H
<i>Alpha</i> -methyltryptamine (AMT)	H	H	CH ₃	H	H

5-methoxy-N-methyl-N-ethyltryptamine (5-MeO-MET)	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	OCH ₃
5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT)	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃
5-methoxy-N,N-diallyltryptamine (5-MeO-DALT)	H ₂ C= C ₂ H ₅	H ₂ C= C ₂ H ₅	H	H	OCH ₃
4-hydroxy-N-methyl-N-ethyltryptamine (4-OH-MET)	CH ₃	C ₂ H ₅	H	OH	H
5-hydroxy-N,N-dimethyltryptamine (5-OH-DMT , butofénine)	CH ₃	CH ₃	H	H	OH
4-hydroxy-dipropyltryptamine (4-OH-DPT)	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	H	OH	H
4-hydroxy-N,N-diethyltryptamine (4-OH-DET)	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	OH	H
4-acetoxy-N-isopropyl-N-methyltryptamine (4-AcO-MiPT)	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OC(O) CH ₃	H
4-acetoxy-N,N-dipropyltryptamine (4-AcO-DPT)	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	H	OC(O) CH ₃	H
4-acetoxy-N,N-diisopropyltryptamine (4-AcO-DiPT)	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	H	OC(O) CH ₃	H

Tableau 5 : dérivés des tryptamines (liste non exhaustive) (UNODC, 2013).

La précédente liste est absolument non exhaustive, et les dérivés des tryptamines présentent une grande diversité de possibilités.

2/ Tryptamines complexes

Ces molécules sont beaucoup moins communes et nombreuses que les tryptamines simples. Ce sont des dérivés directs de l'acide lysergique, la structure tryptamine ne représente qu'une partie d'une structure polycyclique plus complexe. Les principales se retrouvent dans le livre *TiHKAL*. Elles ont des effets hallucinogènes puissants.

Ces dérivés ne seront retrouvés que dans cette sous-partie. Le reste de la description des tryptamines ici concernera les tryptamines simples.

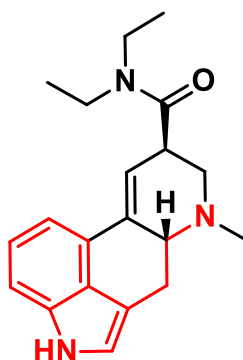


Figure 28 : structure de l'acide lysergique diéthylamide (LSD)

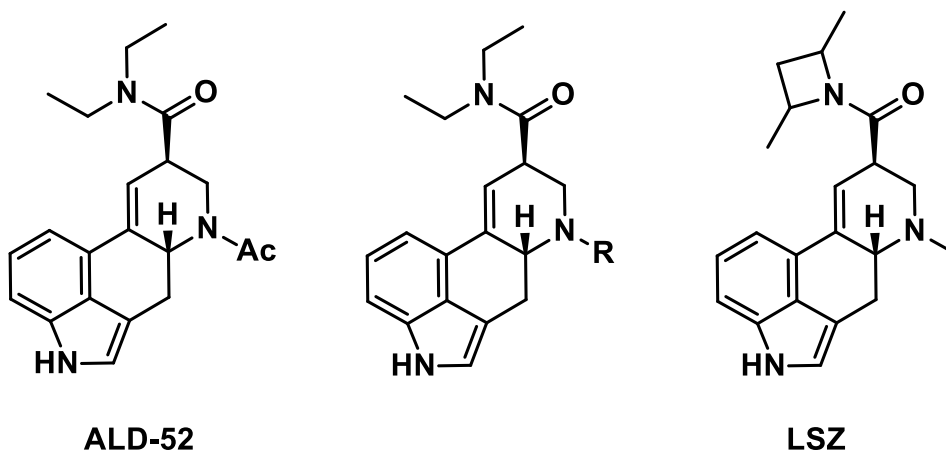


Figure 29 : structure des dérivés de l'acide lysergique

Nom (acronyme)	R
<i>N</i> - acétyl-LSD (ALD-52)	CO- CH ₃
2,4-dimethylazetidide-LSD (LSZ)	CH ₃
6-ethyl-6-nor-LSD (ETH-LAD)	CH ₂ -CH ₃
6-propyl-6-nor-LSD (PRO-LAD)	Propyle
6-allyl-6-nor-LSD (AL-LAD)	Allyle

Tableau 6 : les tryptamines complexes (ACMD a., 2014).

Prévalence

Au premier janvier 2013, 9 tryptamines avaient été signalées à l'OFDT (Lahaie E. et al., 2013). Chaque année, une à deux nouvelles tryptamines sont intégrées au système EWS de l'Union Européenne. Les tryptamines se font beaucoup plus discrètes que d'autres classes, mais sont toujours présentes dans le panel de substances disponibles pour les adeptes de NPS.

Législation

Au niveau international, la psilocine, la psilocybine, la DET, la DMT et l'étryptamine sont sur la liste I de la convention de 1971 (Convention de Vienne du 21 février 1971, 1971) Le droit français a appliqué ce classement en listant ces mêmes substances comme stupéfiants (Arrêté du 22 février 1990, 2013).

Modes de consommation et effets recherchés

Les tryptamines sont utilisées de manières multiples : avalées sous forme de comprimés, sniffées, fumées ou encore injectées. La voie orale est beaucoup moins utilisée que pour d'autres classes car l'effet de premier passage hépatique important pour ces substances en diminue l'intensité des effets. Elles sont consommées dans le but de faire l'expérience de leurs effets hallucinatoires visuels et de l'état d'euphorie en découlant.

Pharmacologie et relations structure-activité

Pharmacologie

L'effet hallucinogène des tryptamines est médié par leur agonisme sérotoninergique sur les récepteurs 5HT_{1A} et 5HT_{2A} (Dargan P. et al., 2013) même si les tryptamines ont une sélectivité et une affinité moindres que les phényléthylamines (voir section suivante). Les effets psychoactifs et hallucinogènes, et dans une très moindre mesure stimulants et entactogènes, sont dus aux propriétés agonistes de ces substances pour les récepteurs 5HT_{2A}. Les tryptamines auraient également une forte affinité pour le transporteur de la sérotonine SERT, et pour les récepteurs 5HT_{2B}, responsables des effets sympathomimétiques cardiovasculaires de ces substances (ACMD a., 2014) Ces molécules inhibent également faiblement la recapture des monoamines (Dargan P. et al., 2013).

Les tryptamines possèdent une fonction de type indolique à laquelle est accolée une chaîne éthyle en position 2.

La substitution des carbones 6 ou 7 fournit des molécules avec une puissance peu élevée, c'est donc pourquoi l'immense majorité des dérivés de la tryptamine sont substitués en position 4 ou 5 sur le benzène, créant la série des tryptamines simples. Les dérivés alpha-méthylés augmentent le potentiel stimulant de ces

substances, en rapprochant leur structure de celle des amphétamines (Dargan P. et al., 2013).

Les 2-aryltryptamines sont des antagonistes sélectifs de haute affinité pour les récepteurs 5HT_{2A}. La miansérine, antidépresseur appartenant à cette classe, a été étudiée comme traitement de la schizophrénie, comme alternative à la théorie dopaminergique des psychoses, et dans le but, comme les neuroleptiques atypiques, de diminuer les effets extrapyramidaux des neuroleptiques classiques (Stevenson G. et al., 2000).

Pharmacocinétique

La durée d'action des tryptamines varie de 2 à 6 heures pour les tryptamines substituées en position 4, à jusqu'à 18 heures pour certaines tryptamines substituées en 5. Le métabolisme se fait via le cytochrome P450, par 6-hydroxylation, O-méthylation ou N-déalkylation. Les dérivés actifs obtenus sont ensuite conjugués et métabolisés finalement par les Mono Amine Oxydases (MAO) (Dargan P. et al., 2013).

Il n'est pas rare de retrouver sur des forums internet des avis d'utilisateurs témoignant de l'utilisation d'inhibiteurs des MAO (iMAO), surtout l'iproniazine iMAO mixte, en association avec les tryptamines, dans le but de prolonger l'effet induit par les métabolites actifs des substances initialement consommées. Par exemple, la 5-MeO-DMT est métabolisée en butofénine par le CYP2D6, isoenzyme du CYP450. La butofénine est ensuite métabolisée par les MAO avant d'être éliminée (Dargan P. et al., 2013). La butofénine étant une tryptamine fortement active, l'utilisation d'un iMAO est « intéressante » pour les consommateurs.

Effets ressentis / toxicologie

Les tryptamines provoquent de manière systématique des hallucinations visuelles (ou plus rarement auditives), mais également des effets sympathomimétiques comme une dilatation des pupilles, tachycardies, sudation. On note également agitation, troubles gastro-intestinaux, tensions et spasmes musculaires (UNODC a., 2013). Quelques décès ont été attribués aux tryptamines, la plupart d'entre eux concernaient l'AMT (ACMD a., 2014).

Les tryptamines ne semblent introduire ni tolérance (augmentation des doses pour obtenir des effets similaires), ni effets résiduels gênants ne pouvant être effacés que par une nouvelle prise du produit, ni dépendance (Dargan P. et al., 2013).

Phénéthylamines

Les phénéthylamines représentent une classe incroyablement vaste de produits psychoactifs. D'origines à la fois naturelle et synthétique, elles regroupent énormément de sous classes et de produits. Les plus connus d'entre eux, ecstasy (MDMA) et amphétamines, ne seront pas développés ici car ne sont pas considérés comme « nouvelles » drogues de synthèse. Les substances utilisées à des fins récréatives dérivées de la cathinone seront développées dans la partie suivante de ce travail.

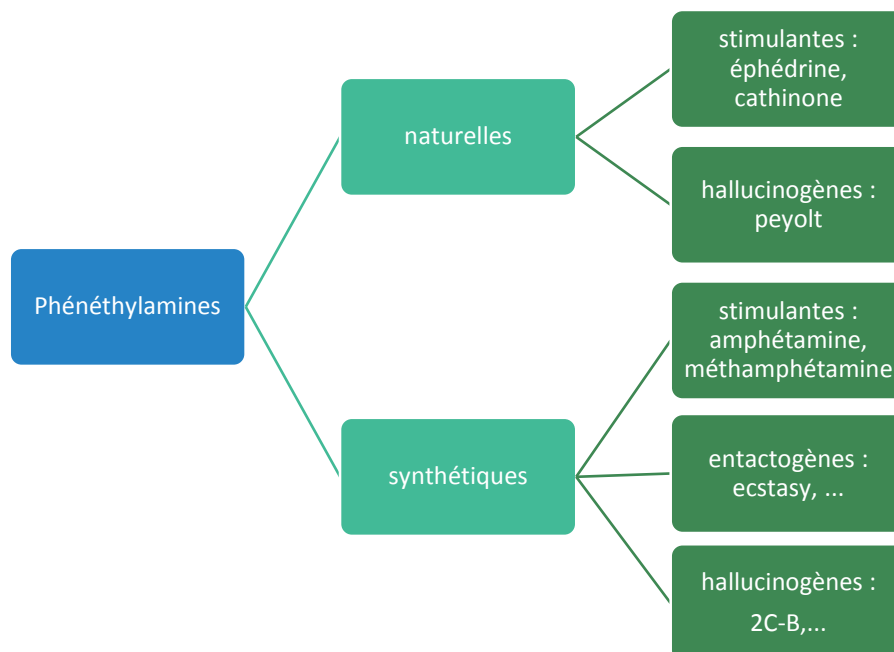


Figure 30 : les différentes phénéthylamines

Histoire et législation

Histoire des phénéthylamines

Les molécules dérivées de phénéthylamines sont nombreuses et leur utilisation en tant que drogue est très ancienne. Les dérivés naturels issus de plantes sont consommés depuis des siècles (comme le peyotl ou la cathinone), et de nombreux dérivés synthétiques sont déjà interdits et considérés comme stupéfiants, comme les amphétamines ou la MDMA (ecstasy), très populaire au milieu des années 1980 et classée définitivement sur la liste I de la Convention de 1971 en 1988 et en France comme stupéfiant en 1986 (Leroi T., 2004).

Les dérivés synthétiques phénéthylaminés comme « designer drugs » sont apparus tardivement sur le marché des drogues récréatives. Il s'agit majoritairement de substances incluses dans la classe des 2C's (c'est-à-dire possédant une chaîne dicarboxylée) comme les avait surnommées Alexander Shulgin. S'il synthétisait déjà du 2C-B (4-bromo-2,5-diméthoxyphényléthylamine) en 1974, ces drogues ont été majoritairement découvertes et testées par lui puis le grand public à partir du début des années 1990. Après la publication du livre *PHIKAL* (Phénéthylamines I Have Known and Loved) en 1991 (Shulgin Al. et al., 1991), la popularité des 2C a été grandissante. Deux décennies plus tard, c'est le Professeur David Nichols et son équipe de recherche qui ont synthétisé les molécules que Shulgin n'avait pas imaginées (notamment les « NBOMe ») à l'université de Purdue aux États-Unis.

Le développement de cette famille de substances tient également du classement des amphétamines et de l'ecstasy sur la liste de la convention de Vienne de 1971 (ANSM, 2014) et aux alternatives qu'il a fallu leur créer.

Structure des phénéthylamines

Les phénéthylamines sont divisées en plusieurs familles : premièrement la famille des 2C, la plus vaste et la plus représentée, puis la série des D, celle des benzodifuranes (ou *flays*) et les autres familles plus anecdotiques. Toutes des molécules s'articulent cependant autour du noyau phényléthylamine.

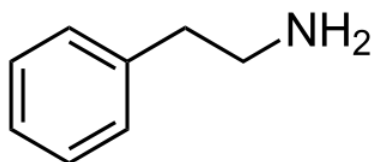


Figure 31 : le noyau phényléthylamine

1/ Série des 2C

La série des 2C correspond à toutes les molécules possédant une amine primaire, séparée d'un cycle aromatique par une chaîne éthyle, présentant deux groupes méthoxy en position 2 et 5 et un substituant hydrophobe en position 4 du cycle aromatique (Dean B. et al., 2013).

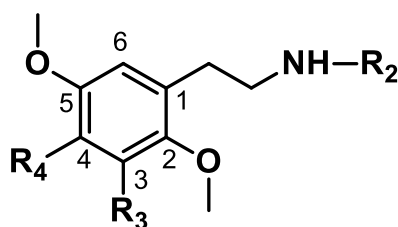


Figure 32 : structure de base de la série 2C

Nom (acronyme)	R4	R3	R2
4chloro-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-C)	Cl	H	H
4-methyl-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-D)	CH ₃	H	H
4-ethyl-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-E)	C ₂ H ₅	H	H
4-fluoro-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-F)	F	H	H
3,4-dimethyl-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-G)	CH ₃	CH ₃	H

<i>2,5-dimethoxyphenethylamine</i> (2C-H)	H	H	H
<i>4-iodo-2,5-dimethoxyphenethylamine</i> (2C-I)	I	H	H
<i>4-propyl-2,5-dimethoxyphenethylamine</i> (2C-P)	C ₃ H ₇	H	H
<i>4-ethylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine</i> (2C-T-2)	SC ₂ H ₅	H	H
<i>4-isopropylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine</i> (2C-T-4)	{isopropylthio}	H	H
<i>4-isopropylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine</i> (2C-V)	CH=CH ₂	H	H
<i>1-(2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl) methyl] ethanamine</i> (25H-NBOMe)	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅ OCH ₃
<i>1-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]-2-ethanamine</i> (2C-C-NBOMe)	Cl	H	CH ₂ C ₆ H ₅ OCH ₃

Tableau 7 : structures de molécules de la série des 2C (liste non exhaustive) (UNODC a., 2013).

2/ Série D

Les structures des molécules de la série D ne diffèrent de celles de la série 2C que par la position des méthoxy sur le cycle. On les retrouve ici en position 3 et 6.

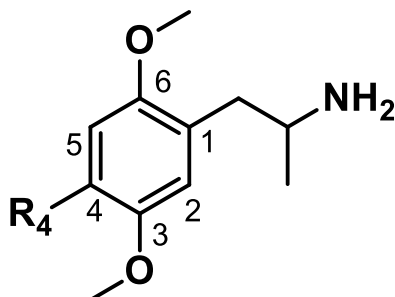


Figure 33 : structure de base de la série D

Nom (acronyme)	R4
4-bromo-2,5-diméthoxyphényléthylamine (2C-B)	Br
1-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-propan-2-amine (DOC)	Cl
1-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-propan-2-amine (DOI)	I

Tableau 8 : structures de molécules de la série D (liste non exhaustive) (UNODC a., 2013).

3/ Série des benzodifuranes

Dans cette série, les substituants méthoxy sont toujours présents mais inclus dans un cycle furane. Leur surnom de *fly* (signifiant mouche ou encore voler en anglais) se comprend à leur structure formant une aile de chaque côté du noyau phényléthylamine.

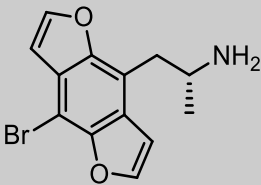
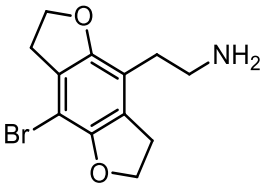
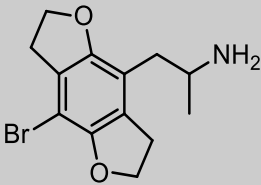
Nom vulgaire	Nom chimique	Structure
Bromo- Dragonfly	1-(4-Bromofuro[2,3-f][1]benzofuran-8-yl)propan-2-amine	
2C-B-fly	2-(8-bromo-2,3,6,7-tetrahydrofuro[2,3-f][1]benzofuran-4-yl)ethanamine	
3C-B-fly	1-(8-bromo-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[2,3-f][1]benzofuran-4-yl)-propan-2-amine	

Tableau 9 : structure de molécules de la série des benzodifuranes (UNODC a., 2013).

4/ autres phénéthylamines

Les autres phénéthylamines sont pour la plupart des analogues dérivés des amphétamines. On retrouve dans leur structure la fonction phényléthylamine, substituée en diverses positions tant sur le cycle que sur les carbones de la chaîne éthyle.

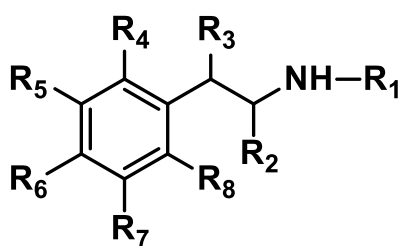


Figure 34 : structure globale des phénéthylamines

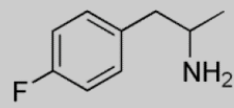
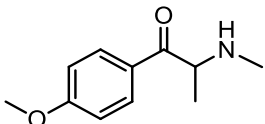
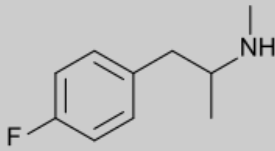
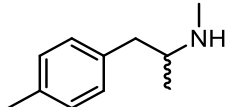
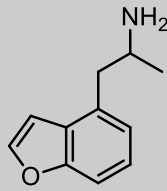
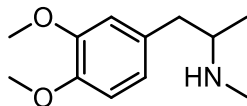
Nom commun (acronyme)	Nom chimique	Structure
4-Fluoroamphétamine (4-FA , PF)	1-(4-fluorophenyl)propan-2-amine	
p-Methoxymethamphétamine, 4-Methoxymethamphétamine (PMMA)	N-methyl-1-(4-methoxyphenyl)propan-2-amine	
4-Fluorométhamphétamine (4-FMA)	N-methyl-1-(4-fluorophenyl)propan-2-amine	
4-Méthylmethamphétamine (4-MMA)	N-methyl-1-(4-methylphenyl)propan-2-amine	
4-(2-aminopropyl)benzofurane (4-APB)	1-benzofuran-4-ylpropan-2-amine	
3,4-Dimethoxymethamphétamine (DMMA)	2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methylpropan-2-amine	

Tableau 10 : quelques structures de phénéthylamines (UNODC a., 2013).

Prévalence

Le nombre de saisies de phénéthylamines est globalement stable sur les quatre dernières années, la montée fulgurante du début des années 2000 (antérieure à 2008) s'étant apaisée. Ces molécules sont cependant placées en seconde position du nombre de saisies en Europe, après les cannabinoïdes de synthèse et avant les cathinones. Les 5 phénéthylamines les plus signalées à l'UNODC (United Nations

Office on Drugs and Crime) depuis 2012 sont : la 4-FA, la 2C-E, la 2C-I, la PMMA, la 2C-C et la 4-FMA (UNODC a., 2013).

Législation

Peu de phénéthylamines sont présentes sur la liste positive des substances de la convention de Vienne de 1971. On y retrouve cependant la PMA (para-methoxy-amphétamine), le DOM (2,5-diméthoxy-4-méthylamphétamine), la MDE (3,4-méthylènedioxy-N-éthylamphétamine) et la 4-MTA (4-methylthioamphetamine), la brolamphétamine et le 2C-B (4-bromo-2,5-diméthoxyphényléthylamine) (Convention de Vienne de 1971, 1971).

Sont classés en France sur la liste de l'arrêté du 22 février 1990, outre l'ecstasy et son dérivé MDMA (méthoxy-2-méthyl(méthylènedioxy)-4,5 phényléthylamine), l'amphétamine, la méthamphétamine et la mescaline, le 2C-B, le 2C-I, la 4-FA (4-fluoroamphétamine), le 2-CT-2 et le 2CT-7 (2,5-diméthoxy-4-éthylthiophényléthylamine et 2,5-diméthoxy-4-(n)-propyl-thiophényléthylamine), la PMMA (paramethoxymethamphetamine), la PMA, la 4-MA (4-méthylamphétamine), la DMA (dl-diméthoxy-2,5-méthylphényléthylamine), le DOET (dl-diméthoxy-2,5 éthyl-4-méthylphényléthylamine) le TMA-2 et la MDEA (N-éthylamphétamine). (Arrêté du 22 février 1990, 2013).

Bien que les dérivés interdits soient déjà nombreux, cette famille est si vaste (on comptait 58 substances en 2012) (UNODC a., 2013) que cela représente finalement peu.

La 2-(4-iodo-2,5-diméthoxyphényl)-N-(2-méthoxybenzyl)éthanamine) ou 25I-NBOMe fait l'objet d'une évaluation des risques en 2014 par l'OEDT suite à un décès et à 15 intoxications non mortelles par sa présence dans 24 des pays de l'Union Européenne (OEDT c., 2014).

Modes de consommation et effets recherchés

Les phénéthylamines sont le plus souvent retrouvées sous forme de comprimés, mais on retrouve également des poudres simples en sachets pour les composés de la famille des *fly*, et les substances de la famille D sont souvent retrouvées en

« parachutes » (poudre dans une feuille de papier à rouler) (UNODC a., 2013). Si l'ingestion est le mode de consommation le plus commun, il est également possible de sniffer des phééthylamines dissoutes dans un peu d'eau (Dean P., 2013) ou de placer du papier buvard imprégné sur le palais (particulièrement pour les dérivés NBOMe), comme pour l'acide lysergique (LSD) (Zerti L., 2014).

Les effets recherchés sont globalement hallucinogènes et stimulants.

Pharmacologie et relations structure-activité

Ces molécules présentent une importante activité hallucinogène, qui était très prévisible compte tenu de la structure qu'elles présentent.

Pharmacologie

Il est assez simple de comprendre les effets recherchés et prévus des phééthylamines en voyant la structure de la mescaline, substance fortement hallucinogène issue du peyolt *Lophora williamsii*, un petit cactus mexicain.

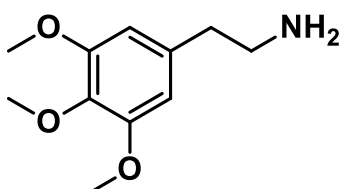


Figure 35 : structure de la mescaline

Les phééthylamines ont une activité hallucinogène due à leur propriété agoniste pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A} et 5HT_{2C} (Dean B. et al., 2013). Le mécanisme est complexe et non encore parfaitement élucidé, car l'agonisme de ces récepteurs induit un effet hallucinogène quand un excès de sérotonine ne le produit pas. Mais l'implication de ce récepteurs et particulièrement de ces deux sous unités ne fait aucun doute (Nichols D. et al., 2001).

Ces molécules, et particulièrement la famille des 2C, ont également une activité agoniste α adrénergique sympathomimétique, et une activité inhibitrice de la

recapture des monoamines cérébrales (dopamine, sérotonine et noradrénaline) (Dean B. et al., 2013).

C'est la substitution du cycle aromatique en position 2,4 et 5 et particulièrement par des groupements méthoxy qui confère l'activité hallucinogène. En effet, ces substituants rapprochent structuralement le noyau phénéthylamine de la mescaline. Le remplacement de ce substituant par un éthoxy (ou tout allongement de la chaîne jusqu'à 4 carbones) augmente la puissance hallucinogène des dérivés (Leroi T., 2004).

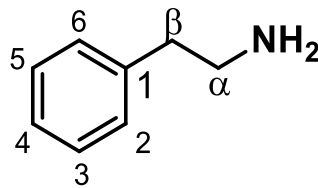


Figure 36 : structure phénéthylamine et numérotation des carbones

L'activité est maximale si la substitution par le groupement méthoxy s'effectue en 2 et 5. Elle est également favorisée si le substituant en position 4 se trouve être une chaîne alkyle, augmentant la lipophilie et donc la pénétration au travers de la barrière hémato-encéphalique mais également la durée de vie en comparaison avec un groupement fortement métabolisable du fait de leur exposition spatiale favorable à l'action des enzymes des métabolismes oxydatifs (position para) (Leroi T., 2004).

La substitution de la chaîne éthyle de la phényléthylamine a également son importance : un groupement alkyle et particulièrement un méthyle en α augmente l'activité quand une substitution en β la limite. La stéréochimie a également son importance : les dérivés R(-) ont une activité hallucinogène supérieure (Leroi T., 2004).

Pharmacocinétique

Compte tenu de leur structure relativement simple, le métabolisme des phénéthylamines se fait en deux temps.

Les dérivés méthoxylés subissent une O-déméthylation hépatique, en plus d'une désamination par les MAO A et B dans une moindre mesure (Mono Amine Oxydase A et B) (Dean B. et al., 2013). Ce métabolisme induit de fortes variations

interindividuelles de l'élimination de ces drogues, ainsi que des interactions médicamenteuses avec iMAO (inhibiteurs des MAO) et les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450.

Effets ressentis et toxicologie

Les effets ressentis lors de la consommation des phénéthylamines sont un mélange d'hallucinations et d'effets stimulants. A faible dose, amplification sensorielle, effet entactogène, énergisant et tonifiant sont notés (Dean B. et al., 2013). En augmentant les doses, des effets hallucinogènes apparaissent, en plus d'effets sérotoninergiques et sympathomimétiques à type d'agitation, hyperthermie, suées, tachycardie, hypertension, ischémie des extrémités. Des cas de toxicité aigüe hépatique ou rénale sont également rapportés (Thorlacius K. et al., 2008). Quelques cas de convulsions, de délirium ou de psychose suite à des prises ont été recensés (Dean B. et al., 2013).

Cathinones

Histoire et législation

La famille des cathinones est sûrement la plus difficile à cerner de toutes les familles de NPS. A mi-chemin entre utilisation centenaire traditionnelle et analogue de substances psychoactives modernes connues et interdites depuis de nombreuses années, elle rassemble toutes les caractéristiques des *designer drugs* telles qu'elles ont été définies au début de ce travail. Entre amphétamines et phénéthylamines, la famille des cathinones est une des plus présentes sur le marché des nouvelles drogues de synthèse.

Histoire

La famille des cathinones en termes de drogues de synthèse tient son origine d'une plante utilisée de manière ancestrale : le *khat* (*qat* ou *kat*), botaniquement nommé *Catha edulis*. Cet arbrisseau, de la famille des Célastracées, se retrouve principalement à la pointe de l'Afrique et dans certaines régions d'Arabie, principalement en Ethiopie et au Yémen, à Djibouti, à Oman et en Somalie. Dans cette partie du monde, une large partie des habitants a pour habitude ancestrale de mâcher les feuilles de khat. Au Yémen, la consommation de khat se fait de manière cérémoniale, dans des maisons privées divisées en différents espaces selon les classes sociales (Kalix P., 1996). L'utilisation en tant que stimulant et coupe faim par les classes paysannes pauvres est également fréquente, vu qu'aucune transformation n'est faite sur les feuilles avant de les consommer rendant cette pratique accessible à tous. En effet, environ 100 à 200 grammes de feuilles fraîches sont mastiquées, le jus en sortant est avalé immédiatement quand les résidus de feuille sont conservés contre la joue durant plusieurs heures avant d'être recrachés (Kalix P., 1996). Les effets stimulants semblables aux amphétamines provoqués par l'usage de cette plante sont accompagnés d'effets sympathomimétiques (mydriase, augmentation de la pression artérielle et du rythme respiratoire,...) et d'un brunissement important des dents provoqués par les tanins. Ces effets sont accompagnés d'effets indésirables importants, tant sur le plan sociologique que sanitaire. Ces populations, notamment au Yémen, sont

piégées par une consommation communautaire addictive, souvent aux dépens de leur nutrition et de leur activité professionnelle. Les effets à long terme sur la santé sont également désastreux : problèmes cardiovasculaires (hypertension, infarctus), gastro-intestinaux (constipation chronique), hépatiques, métaboliques (diabète, malnutrition) et psychiatriques (dépression, psychose) affectent la population (OMS C., 2006). L'utilisation des feuilles de khat se limite majoritairement à cette région du globe car les feuilles doivent être consommées dans les 24 heures maximum après la cueillette (après quoi les composés actifs disparaissent), ce qui pose des problèmes logistiques. On retrouve cependant des consommateurs en Europe, Australie et aux Etats-Unis, faisant monter à 10 millions l'estimation en 2006 du nombre de consommateurs à travers le monde (OMS c., 2006).

Le khat contient des dérivés amphétaminiques comme la (1*R*,2*S*)-noréphédrine et la (1*S*,2*S*)-pseudonoréphédrine, mais surtout la (*S*)-cathinone.

Le mésusage des dérivés de la cathinone n'est pas un phénomène nouveau. La methcathinone était déjà utilisée dans l'union Soviétique dans les années 1930 comme antidépresseur, et a connu une explosion de son usage récréatif dans les années 1970 à 1980, puis aux Etats-Unis dans les années 1990. Entre 1997 et 2004, six dérivés pyrrolidiniques (cf : Structure des différentes cathinones) ont été détectés (ACMD b., 2010). Ce sont des dérivés de la cathinone en substituant le cycle qui sont apparues sur le marché des drogues non réglementées au milieu des années 2000. Jusqu'en 2010, les cathinones les plus fréquemment rencontrées étaient la méphédronne, la MDPV (3,4-methylenedioxypyrovalerone) et la méthylone, mais leur nombre est bien plus important (Gregg R. et al., 2014).

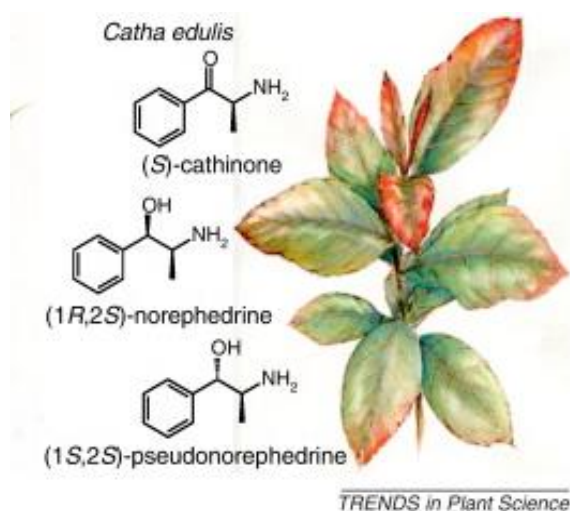


Figure 37 : : illustration du khat et métabolites principaux (Hagel J. et al., 2012).

Au niveau thérapeutique, deux molécules ont été utilisées : l'amfépramone (et ses spécialités Anorex®, Moderantan® et Prefamone® retirées du marché en octobre 2003) était utilisée en tant que coupe faim dans le traitement de l'obésité morbide et le bupropion ou Zyban® est toujours prescrit dans le cadre du sevrage tabagique.

Structure des différentes cathinones

Les cathinones sont des dérivés β -cétoniques de phénéthylamines. Elles diffèrent de ces dernières uniquement par la présence de la fonction cétone en β de la chaîne éthylaminée du cycle phényle. La plupart des cathinones sont des dérivés de la molécule retrouvée dans le khat par substitution du cycle (en position 4) ; l'atome d'azote est soit substitué par une N-alkylation, soit par l'inclusion de l'atome d'azote dans un cycle pyrrolidine les rapprochant de la structure chimique de la pyrovalérone (PPP, MDPV). Le carbone en α peut lui aussi être substitué.

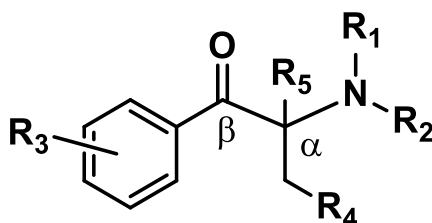
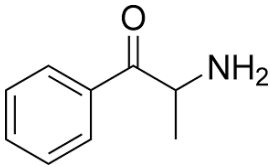
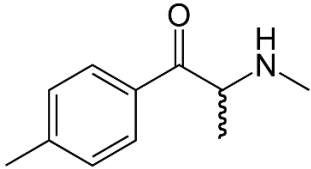
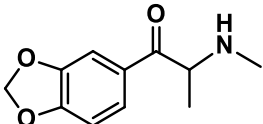
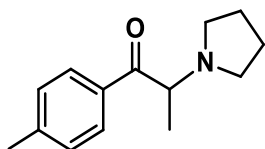
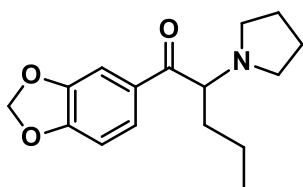


Figure 38 : structure de base des cathinones

Nom (acronyme)	R1	R2	R3	R4	R5
Cathinone 	H	H	H	H	H
Methcathinone (éphédronne)	CH ₃	H	H	H	H
N,N-Diméthylcathinone (métamfépramone)	CH ₃	CH ₃	H	H	H
N-Éthylcathinone (EC)	CH ₂ - CH ₃	H	H	H	H
Buphédronne 4-Methyl-N-ethylcathinone	CH ₃	H	H	CH ₃	H
Méphédronne(4-MMC;M-CAT)	CH ₃	H	4- CH ₃	H	H
	CH ₂ - CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	H	H
Amfépramone	CH ₂ - CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	H	H
Bupropion	t- butyle	H	3-Cl	H	H
Méthylone(βk-MDMA)	CH ₃	H	3,4- Méthylened ioxy	H	H
	CH ₂ - CH ₃	H	3,4- Méthylened ioxy	H	H
Éthylone (βk-MDEA)	CH ₂ - CH ₃	H	3,4- Méthylened ioxy	H	H
Butylone (βk-MBDB)	CH ₃	H	4- CH ₃	CH ₃	H

***α** -Pyrrolidinopropiophénone (**PPP**)**4-Méthyl- α -pyrrolidinopropiophénone (**MPPP**)**4-méthoxy- α -pyrrolidinopropiophénone (**MOPPP**)**3,4-**Méthylenedioxyprovalérone(**MDPV**)*

{pyrrolidino}	H	H	
{pyrrolidino}	4- CH ₃	H	H
{pyrrolidino}	4- MeO	H	H
{pyrrolidino}	3,4- Méthylenedioxy	CH ₂ - CH ₃	H

Tableau 11 : structure de dérivés de la cathinone (liste non exhaustive) (UNODC a., 2013)

Comme la cathinone et les amphétamines, tous ces dérivés existent sous forme d'un mélange de deux énantiomères (pouvant présenter des puissances différentes). Les produits vendus seraient cependant présentés sous forme de mélanges racémiques, cette racémisation étant également possible par tautomérie céto-énolique. A température ambiante, les cathinones instables peuvent se dimériser pour former des dérivés de type dihydropyrazine et ainsi former des « isocathinones » (Coppola M. et al., 2012).

Prévalence

C'est la méthylone qui en premier fut signalée au sein de l'Union Européenne en 2005 aux Pays Bas et en Suède, mais c'est désormais la méphédronne qui est la plus disponible (EMCDDA c., 2012)

Malgré l'interdiction de circulation et de possession de ces produits dans de nombreux pays européens, de nouveaux dérivés de cathinones sont repérés chaque année, et signalés via le système d'alerte précoce de l'Union Européenne. En 2013, 7 dérivés ont été répertoriés, première augmentation depuis leur interdiction au Royaume Uni et en France en 2010 et 2013 respectivement. De plus en plus interdits partout en Europe, ces dérivés restent facilement accessibles par internet ou dans des « head shops ». Effet pervers de leur médiatisation, la mauvaise publicité faite aux cathinones attise la curiosité des potentiels utilisateurs et ne freine pas les consommations et la diffusion de ces substances.

Au Royaume-Uni, la méphédronne a été au cœur de nombreuses affaires de décès de jeunes gens suite à une consommation non maîtrisée, et malgré cela elle y reste en quatrième position des drogues les plus consommées en boîte de nuit juste après le cannabis, l'ecstasy et la cocaïne (Coppola M. et al., 2012).

Législation

La cathinone et la methcathinone sont inscrites au tableau I de la convention de Vienne de 1971, l'amfépramone et la pyrovalérone au tableau IV (Convention de Vienne de 1971, 1971).

En France, l'arrêté du 5 août 2013 inclut à la liste des substances classées comme stupéfiants :

« *Toute molécule dérivée de la cathinone, ses sels et ses stéréoisomères, avec :*
- *un substituant alkyl, phényl, alkoxy, alkylenedioxy, haloalkyl, halogéné sur le cycle phényl ;*
- *un substituant alkyl en position 3 ;*
- *un substituant alkyl ou dialkyl ou cyclique sur l'azote, à l'exception du bupropion;*
Toute structure dérivée du 2-aminopropan -1-one par substitution en position 1 avec tout système monocyclique ou polycyclique, ainsi que ses sels et ses stéréoisomères. » (Arrêté du 22 février 1990, 2013).

Cette rédaction permet pour la toute première fois de ne pas faire une liste positive des substances interdites, mais bien d'inclure la famille entière et tous ses dérivés possibles. Mais en pratique, cette interdiction est délicate à appliquer car il faut que les substances saisies soient analysées précisément pour détecter la présence du noyau cathinone.

Au niveau européen, la méphédrone est interdite dans la plupart des pays. C'est son interdiction en 2010 au Royaume Uni qui marque un tournant dans la diffusion de ces drogues, car comme exposé précédemment elle était une des plus en vogue et ce légalement dans ce pays.

En 2014, la MDPV fait l'objet d'une évaluation des risques suite aux 99 décès et 107 intoxications non mortelles qui lui sont attribués. Notifiée pour la première fois en 2008, cette cathinone est présente dans 29 pays européens et est d'ores et déjà contrôlée dans 22 d'entre eux (OEDT c., 2014).

Modes de consommation et effets recherchés

La plupart des cathinones sont ingérées, ou plus rarement sniffées (surtout pour la méphédrone), ou administrées par voie rectale (Schifano F. et al., 2011). Présentées le plus souvent sous forme d'une poudre brune, elles sont disponibles en sachets (pour être consommées en « parachute » dans une feuille de papier à rouler) et dans ce cas avec un étiquetage minimaliste et la précision du caractère non consommable de la poudre. Sous forme de comprimés ou gélules, elles sont présentées dans des packagings attrayants comme « bath salts » (sels de bain) ou « plant food » (engrais à plantations). La méphédrone est surnommée par les usagers *M-Cat*, *meph*, *miaouw*, *meow meow*, *subcoca-1* ou *bubbles*, quand la méthylone est appelée *Top Cat* (EMCDDA c., 2012).

Les cathinones sont consommées pour leur potentiel stimulant et entactogène, comme alternative aux amphétamines, à la cocaïne ou à l'ecstasy. Les utilisateurs recherchent empathie, sociabilité, bien-être, stimulation, euphorie, mélomanie et augmentation des perceptions sensibles et de la libido (ACMD b., 2010)(Zawilska J. et al., 2013).

La pratique du *slam*, il y a encore peu réservée à la crystal methamphétamine et à la cocaïne dans un contexte sexuel est en plein essor. De plus en plus de gens

de tous âges, dans le milieu gay mais pas uniquement, s'injectent ou se font injecter des cathinones dans le but de démultiplier les pratiques sexuelles et les sensations seul ou à plusieurs, pour l'effet entactogène que cela procure. Au départ maîtrisable par les utilisateurs, cette pratique représente à terme un risque sanitaire (lié à l'injection en elle-même avant même le partage des seringues) important mais aussi social (absentéisme, descente difficile, dépression,...) (Rojas Castro D. et al., 2012).

Pharmacologie et relations structure-activité

Pharmacologie

Ces molécules sont très proches structuralement des phénéthylamines et de l'amphétamine, ainsi que du MDMA (ecstasy).

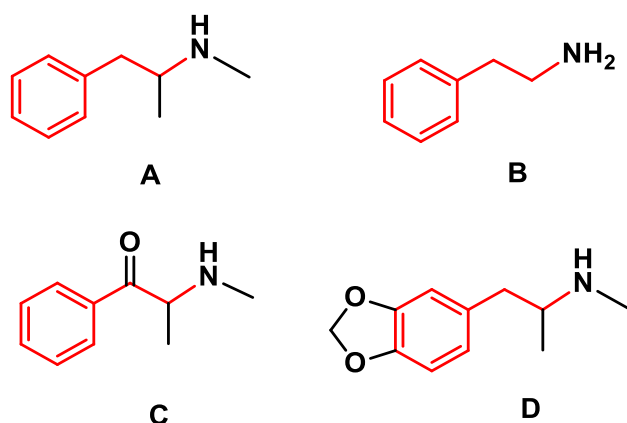


Figure 39 : structures de l'amphétamine (A), la phénéthylamine (B), la méthcathinone (C) et l'ecstasy (D). En rouge leur pharmacophore (Banks M. et al., 2014).

Amphétamine, ecstasy, et phénétylamine ont exactement le même pharmacophore, c'est-à-dire la partie de leur structure qui leur confère leur activité pharmacologique. A partir de cela, on peut prévoir que les cathinones aient des effets similaires (Banks M. et al., 2014).

Cependant, la puissance des dérivés de la cathinone est moindre que celle des amphétamines, probablement car le groupe β -cétone augmente la polarité et rend

le passage de la barrière hémato-encéphalique plus difficile (ACMD b., 2010). Cela implique une quantité de drogue lors de la prise plus importante et des prises rapprochées. Le problème de polarité est amoindri avec la sous-classe des dérivés pyrrolidiniques : en effet le cycle carboné rend les molécules plus lipophiles et permet un meilleur passage de la barrière hémato-encéphalique (ACMD b., 2010). Le mode d'action pharmacologique des cathinones est très proche de celui des amphétamines. Ces molécules influent sur la concentration des monoamines (dopamine, noradrénaline et sérotonine) dans la fente synaptique, à la fois en augmentant leur libération et en interagissant avec les transporteurs de membrane (respectivement DAT, NET et SERT) pour diminuer leur recapture (Schifano F. et al., 2011). Le tableau suivant compare l'action sur les différentes monoamines de cathinones en comparaison avec l'amphétamine et la MDMA :

	Dopamine	Sérotonine	Noradrénaline
<i>Amphétamine</i>	+++	+	++++
<i>MDMA (ecstasy)</i>	++	+++	+++
<i>Cathinone</i>	+++	++	+++
<i>Methcathinone</i>	+++	+	+++
<i>Méthylone</i>	++	+++	++++

Tableau 12 : action de différentes drogues sur les monoamines (en puissance relative : + = faible action, ++++ = forte action) (ACMD b., 2010).

Il a été noté que la présence du cycle pyrrolidinique sur la structure phénéthylamine apporte des effets se rapprochant de ceux de l'ecstasy, quand les dérivés N-alkylés apportent des effets majoritairement stimulants (EMCDDA-Europol, 2005).

Pharmacocinétique

Peu d'études pharmacodynamiques ont été effectuées sur les cathinones, cependant on sait que le métabolisme des cathinones se fait en deux temps.

Les dérivés simples N-alkylés sont N-déméthylés au niveau hépatique. Pour les dérivés méthylènedioxy, une déméthylation rompt le cycle et permet une O-

méthylation via une Catéchol-O-Méthyl-Transférase (COMT). Pour les dérivés pyrrolidinés, oxydations et déshydrogénations successives rompent le cycle qui oxydé peut lui aussi subir les transformations de phase II. Conjointement, toutes les fonctions β -cétoniques de ces dérivés sont oxydées en alcool. S'ensuit une conjugaison par glucoronidation et une élimination dans les urines (Valente M. et al., 2014).

Effets ressentis et toxicologie

Les effets ressentis sont toujours variables selon les produits, mais un certain nombre d'effets sont communs à toutes les cathinones de synthèse. Les effets « positifs », sous-entendus les effets recherchés, regroupent euphorie, augmentation de la faculté de concentration et de l'estime de soi, en plus de la sociabilité et de la libido. Le pic d'effets est atteint en une demie heure environ pour la voie sniffée, et en 2 à 4 heures pour la voie ingérée (Schifano F. et al., 2011). Ils s'accompagnent de réactions indésirables gastro-intestinales (nausées, vomissements, douleurs abdominales), de suées, maux de tête, vertiges, spasmes musculaires, amnésie, troubles érectiles, anorgasmie et anhédonie (Prosser J. et al., 2012). Des effets sympathomimétiques avec mydriase (et nystagmus), hyposialie, palpitations cardiaques, vasoconstriction périphérique sont également à noter.

Des vidéos ont été publiées sur internet, il y a quelques temps, montrant des jeunes gens (notamment aux Etats-Unis) sous l'emprise de « sels de bain » dans des états seconds attaquant des passants. Attaques de panique, agressivité et agitation sont des effets fréquents des cathinones, accompagnés d'hallucinations, de paranoïa, de psychose aiguë (Prosser J. et al., 2012).

Les effets similaires des cathinones au niveau pharmacologique avec l'ecstasy induisent une fréquente hyponatrémie lors de prises à doses importantes par augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétique sérotonine dépendante (Valente M. et al., 2014).

Etant donné l'état récent de l'utilisation des cathinones comme drogues récréatives, peu de données sont disponibles sur leur toxicité chronique. On sait cependant que la consommation sur le long terme de ces substances peut entraîner des troubles psychotiques (exacerbés chez les personnes avec des

troubles préexistants ou de novo), dépressifs, anorexie, problèmes cardiovasculaires, toxicité hépatique (Zawilska J. et al., 2014).

Les données concernant le potentiel addictogène de ces substances sont également limitées, même s'il est estimé qu'un stade dépendance peut être atteint si l'on pousse encore l'analogie avec les amphétamines.

Cannabinoïdes de synthèse

Histoire et législation

Histoire des cannabinoïdes de synthèse

Originaire de l'Himalaya, le cannabis est consommé depuis des siècles. Introduit en Europe au début du XIX^{ème} siècle, les médecins britanniques l'ayant rapporté des Indes lui prêtaient des vertus thérapeutiques dans le traitement de l'épilepsie, des migraines ou encore de l'asthme (Arveiller J., 2013). A l'heure où le cannabis fait polémique en France sur sa potentielle utilisation thérapeutique et où 1.2 millions de français consomment régulièrement du cannabis (dont un jeune de 17 ans sur 5) (INPES, 2006), il n'est pas surprenant que des alternatives plus puissantes et moins répréhensibles soient recherchées. Les dérivés de cannabinoïdes synthétiques ne sont pas connus sous cette appellation dans le monde des usagers de drogues de synthèse. Présentés dans des mixtures d'herbes diverses, on les retrouve sous le nom de « spice ».

Initialement, les sachets de *spice* étaient vendus comme mélanges d'herbes à fumer ou d'encens dans des magasins spécialisés, mais sans contenir de substances psychoactives. A partir du début des années 2000, l'usage de ces herbes adjuvées de cannabinoïdes s'est popularisé : leur vente sur internet a émergé aux alentours de 2004, quand des magasins ou « head shops » spécialisés ont fleuri un peu partout en Europe à partir de 2006 devant leur succès grandissant (EMCDDA d., 2009). Il a fallu un certain laps de temps avant que ces substances puissent être identifiées : la première identification d'une substance dans du *spice* et la compréhension de sa pharmacologie remontent à 2008 avec le JWH-018 (EMCDDA e., 2014). Les lettres « JWH » correspondent aux initiales de John W. Huffman, professeur de chimie organique à l'université de Clemson en Caroline du Nord. Ce docteur en Pharmacie a passé une grande partie de sa carrière notamment dans les années 1990 à synthétiser et à étudier les analogues et métabolites du delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), constituant actif du cannabis, pour créer de nouveaux médicaments traitant entre autres les nausées, le glaucome ou encore le manque d'appétit (Huffman J., 2000). C'est à lui que l'on doit grand nombre de cannabinoïdes de synthèse et surtout la structure de base

des naphtoyloindoles. Dans les années 1970, c'est le laboratoire américain Pfizer qui développa la série des cyclohexylphénols (série des CP-) (EMCDDA e., 2014).

Structures des cannabinoïdes de synthèse

Les structures des cannabinoïdes de synthèse sont divisées en trois grands groupes. Dans un premier temps, les cannabinoïdes dits classiques effectivement dérivés du Δ^9 -THC, composé actif du cannabis, les non classiques cannabino-mimétiques et les aminoalkylindoles qui ne sont pas du tout apparentés structurellement au Δ^9 -THC mais présentent une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes (UNODC a., 2013). Cette dernière famille de composés est incluse à la famille des cannabinoïdes de synthèse par analogie pharmacologique et non structurelle (voir relations structure-activité).

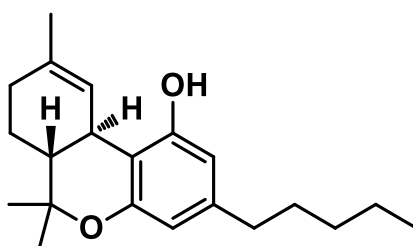


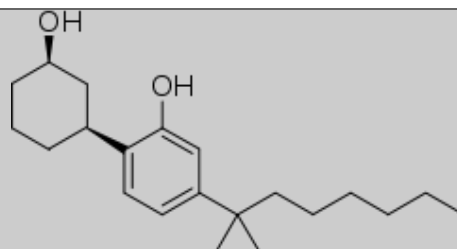
Figure 40 : structure du delta-9-THC

Nom commun	Nom chimique	Structure
1. Cannabinoïdes classiques		
HU-210 ou 11-Hydroxy- Δ - 8-THC-DMH	3-(1,1'-dimethylheptyl)- 6aR,7,10,10aR-tetrahydro- 1- hydroxy-6,6-dimethyl-6H- dibenzo[b,d]pyran-9- methanol	

2. Cannabinoïdes non classiques

CP-47,497

rel-2[(1S,3R)-3-hydroxycyclohexyl]-5-(2-methyloctan-2-yl)phenol

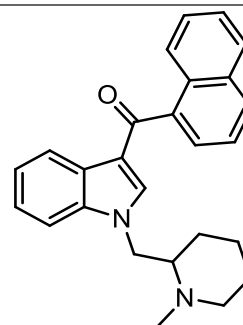


3. Aminoalkylindoles

a. Naphtoylindoles

AM-1220

[1-[(1-methyl-2-piperidinyl)methyl]-1H-indol-3-yl]-1-naphthalenyl-methanone

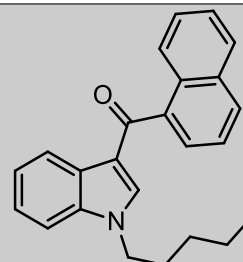


JWH-018

ou

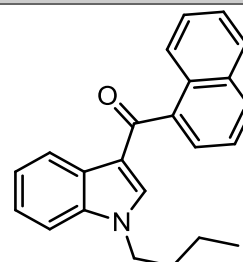
AM678

(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-1-naphthalenyl-methanone



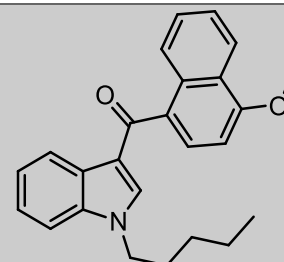
JWH-073

(1-butyl-1H-indol-3-yl)-1-naphthalenyl-methanone



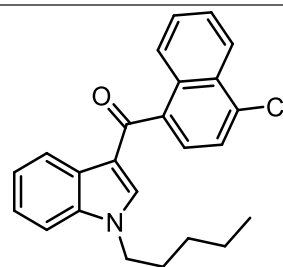
JWH-081

(4-methoxy-1-naphthalenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-methanone



JWH-398

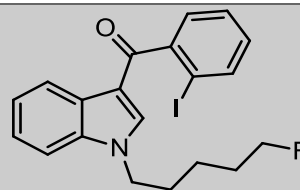
(4-chloronaphthalen-1-yl)(1-pentyl-1H-indole-3-yl)-methanone



b. Benzoylindoles

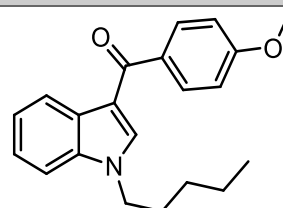
AM-694

[1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl](2-iodophenyl)-methanone



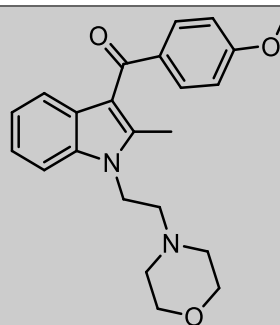
RCS-4 ou SR-19, OBT-199, BTM-4, E-4

(4-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-methanone



WIN 48,098 ou Pravadoline

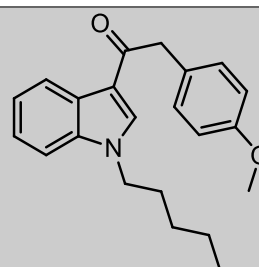
(4-methoxyphenyl)[(2-methyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]-methanone



c. Phenylacétylindoles

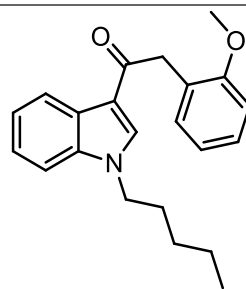
JWH-201

2-(4-methoxyphenyl)-1-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-ethanone



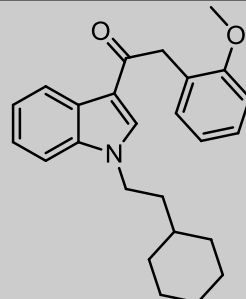
JWH-250

1- (1- pentyl- 1*H*- indol- 3-yl)-2- (2- methoxyphenyl)-ethanone



RCS-8 ou SR-18, BTM-8

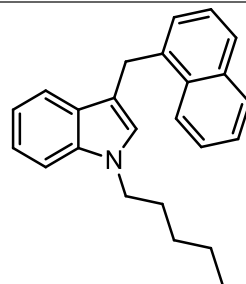
1-(1-(2cyclohexylethyl)-1*H*- indol- 3- yl)- 2- (2-methoxyphenyl)-ethanone



d. Naphtylmethylindoles

JWH-175

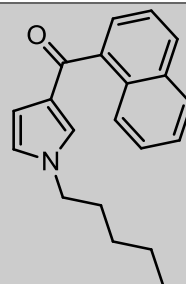
3-(1-naphthalenylmethyl)-1-pentyl-1*H*-indole



e. Naphtylpyrroles

JWH-030

naphthalen-1-yl-(1-pentylpyrrol-3-yl) methanone



f. Naphtylméthylindènes

Tableau 13 : structure de cannabinoïdes de synthèse et classification simplifiée (liste non exhaustive) (UNODC a., 2013).

Prévalence

Ces produits représentent sans aucun doute le groupe le plus vaste en termes de diversité de structure et de présentation. Avant 2008, la consommation de ces substances se limitait à de petits groupes d'initiés. Rapidement, la publicité des médias les présentant comme de la marijuana légale a fait exploser leur popularité, particulièrement en Allemagne (UNODC b., 2011). Les chiffres concernant la propagation des cannabinoïdes de synthèse sont impressionnants. Sur les 81 nouvelles substances psychoactives reportées à l'EMCDDA en 2013, 29 étaient des cannabinoïdes. Rien qu'en France, 26 nouvelles molécules de cette famille ont été identifiées sur les deux dernières années (Néfau T. et al, 2014). 105 cannabinoïdes synthétiques sont monitorées par le système EWS de l'Union Européenne, ce qui en fait le groupe le plus largement surveillé (EMCDDA e., 2014).

Législation

Aucun des cannabinoïdes de synthèse n'est contrôlé internationalement par l'une ou l'autre des conventions des Nations Unies de 1961 et 1971 (Convention de Vienne du 21 février 1971, 1971). Il incombe de ce fait à chaque pays de prendre ses responsabilités et de réguler ou non tel ou tel composé. En France, depuis Février 2009, certains cannabinoïdes de synthèse sont inscrits sur la liste de l'arrêté du 22 février 1990 listant les produits stupéfiants sur le territoire (Arrêté du 22 février 1990, 2013) :

« Les cannabinoïdes suivants, ainsi que leurs isomères, stéréo-isomères, esters, éthers et sels :

- JWH-018 : 1-Pentyl-3-(1-Naphthoyl)Indole ou (Naphtalen-1-yl)(1-Pentyl-1H-Indol-3-yl)Méthanone) ;
- CP 47,497 : (5-(1,1-Diméthylheptyl)-2-[(R,3S)-3 -hydroxycyclohexyl]-phénol ;
- CP 47,497-C6 : (5-(1,1-Diméthylhexyl)-2-[(1R,3S)-3 - hydroxycyclohexyl]-phénol ;
- CP 47,497-C8 : (5-(1,1-Diméthylloctyl)-2-[(1R,3S)-3 - hydroxycyclohexyl]-phénol ;
- CP 47,497-C9 : (5-(1,1-Diméthylnonyl)-2-[(1R,3S)-3 - hydroxycyclohexyl]-phénol ;

- HU - 210 : (6aR) - trans - 3 - (1,1 - Diméthylheptyl) - 6a, 7, 10, 10a-tétrahydro-1 - hydroxy-6,6-diméthyl-6Hdibenzo[b,d]pyran-9-méthanol ».

De nombreux pays de l'Union Européenne ont pris des mesures contre certains produits, mais en Nouvelle-Zélande par exemple ou encore jusqu'à la fin 2010 aux Etats-Unis ces produits n'étaient pas contrôlés (bien qu'aux Etats-Unis certains soient classés à l'échelon local dans certains états, et que la DEA ait annoncé le classement en urgence de certaines molécules au niveau national) (UNODC b., 2011).

Modes de consommation et effets recherchés

Ces composés sont vendus sous des dénominations diverses et variées : *Spice Gold, Spice Silver, Spice Diamond, K2, Bliss, Black Mamba, Bombay Blue, Blaze, Genie, Zohai, Kronik, Yucatan Fire, Skunk, Moon rocks*, ou encore *Mr Smiley*...

De manière classique, les cannabinoïdes de synthèse sont imprégnés sur un support végétal, roulés dans une feuille de papier à cigarette et fumés à la manière du cannabis. Cette présentation leur vaut bien souvent la qualification de « herbal highs », contraction entre « legal highs » signifiant euphorisants légaux et herbacé. Les composés végétaux des sachets destinés à accueillir ces substances sont bien définis, et ont pour la plupart une histoire d'usage commun comme substituts du cannabis (EMCDDA d., 2009). Cependant, peu d'études ont été menées sur ces plantes et parties de plantes, ce qui laisse un doute quant à leur nature toxique ou non, ou psychoactive ou non.

Nom de rue (français)	Espèce (nom vulgaire)	Famille
<i>Beach Bean</i> (pois bord de mer)	<i>Canavalia maritima</i> ; syn. <i>C. rosea</i> (Pois bord de mer)	Fabaceae
<i>White and blue water lily</i> (nénuphar bleu et blanc)	<i>Nymphaea alba</i> et <i>Nymphaea caerulea</i> (nymphéas)	Nymphaeaceae
<i>Dwarf skullcap</i> (nain casqué)	<i>Scutellaria nana</i> (Scutellaire à casque)	Lamiaceae
<i>Indian warrior</i> (guerrier indien)	<i>Pedicularis densiflora</i>	Orobanchaceae
<i>Lion's ear</i> (oreille de lion)	<i>Leonotis leonuru</i> (queue de lion)	Lamiacées
<i>Marshmallow</i>	<i>Althaea officinalis</i> (guimauve officinale)	Malvacées
<i>Dog rose, Rosehip</i> (rosier des chiens)	<i>Rosa canina</i> (églantier)	Rosaceae

Tableau 14 : quelques supports herbacés aux cannabinoïdes de synthèse (liste non exhaustive) (EMCDDA c., 2012).

Le problème avec ce mode de distribution de ces substances est qu'il est vecteur de variabilité de substances et de doses selon les lieux d'achats, les « marques » mais aussi les lots (Dresen S. et al., 2010).

L'administration par voie inhalée est la plus optimale pour ces dérivés : en effet, très lipophiles, ils se vaporisent sans être dénaturés, et sont restitués sous leur forme initiale active au consommateur. On note également quelques usages par voie ingérée, notamment en tisanes. Ce mode d'administration n'est pas idéal, car du fait de leur lipophilie les molécules sont très peu solubilisées, et l'effet de premier passage hépatique est relativement important (UNODC b., 2011).

Les effets recherchés sont évidemment cannabino-mimétiques (Vardakou I. et al., 2010) : recherche de détente, de bien-être, augmentation des perceptions, apaisement couplé à une légère euphorie,...

Pharmacologie et relations structure-activité

Pharmacologie

Les cannabinoïdes de synthèse, comme le Δ^9 -THC, ont une affinité pour les récepteurs cannabinoïdes couplés aux protéines G présents notamment dans le système nerveux central. Ces récepteurs sont principalement le récepteur CB1, présent dans le système nerveux central et CB2 présents dans la rate et agissant sur l'apoptose, la prolifération et la diminution des cytokines de certaines cellules immunitaires (Seely K. et al., 2012). Les cannabinoïdes endogènes, comme l'anandamide (ou N-arachidonoyléthanolamine), sont agonistes de ces récepteurs.

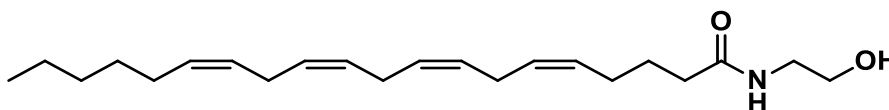


Figure 41 : structure de l'anandamide

Selon leur mode d'action vis-à-vis des récepteurs cannabinoïdes de type CB-1, les différents cannabinoïdes de synthèse pourront être subdivisés en plusieurs sous-groupes. Là où le Δ^9 -THC est un agoniste, certaines molécules miment son effet, d'autres sont antagonistes, bloquant tout à fait l'accès à d'autres molécules au récepteur, d'autres sont agonistes partiels. Il a été démontré que l'activité psychoactive cannabino-mimétique était liée à l'affinité pour les récepteurs CB1 (Wiley J. et al., 2014).

Outre la notion d'agonisme ou d'antagonisme, l'affinité de ces molécules pour le récepteur, est supérieure à la fois à celle des cannabinoïdes endogènes et du Δ^9 -THC. En effet, le HU-210 a un $K_i = 0.06$ nM, ce qui est une valeur assez faible mais

qui représente néanmoins une affinité 100 fois supérieure à celle du tétrahydrocannabinol (Vandrey R. et al., 2012).

Les relations structure activité des cannabinoïdes classiques sont relativement simples et sont également celles s'appliquant au THC naturel. Le pharmacophore de base est constitué d'un noyau benzopyrane, substitué idéalement par un hydroxyle en position 2 et par une chaîne alkyle en position 4. L'hydroxyle peut être remplacé par un substituant azoté ou être estérifié sans que l'activité ne soit diminuée, à contrario un thiol ou une étherification diminuent l'activité. C'est la longueur de la chaîne latérale qui a le plus d'influence sur l'activité des cannabinoïdes classiques : elle doit être suffisamment longue, la ramification augmentant l'activité. Le groupement diméthyle placé sur le cycle pyrane est optimum pour l'activité. L'atome d'oxygène peut être remplacé par un atome d'azote, un carbone peut également venir élargir le cycle sans changer d'activité. Enfin, comme pour le THC qui est actif préférentiellement sous son isomère Δ^9 , la stéréochimie est importante pour ces dérivés (Agurell S. et al., 1984).

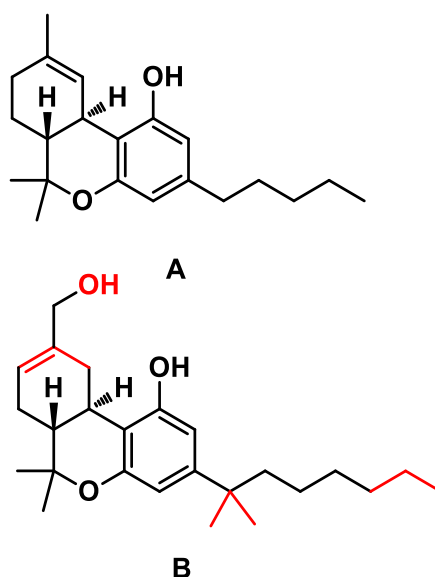


Figure 42 : A = structure du delta-9-THC ; B = structure du HU-210. Les différences entre les deux structures sont présentées en rouge.

Ce sont cependant les dérivés indole et pyrrole qui sont les plus fréquemment rencontrés dans les sachets de *spice*.

Les relations structure activité des naphthoylindoles sont très complexes, et peuvent être simplifiées en quatre points essentiels pour être ligands du récepteur CB1 (EMCDDA d., 2014) (Thomas B. et al., 1991) :

- Un cycle aromatique carboné, simple ou double (phényl, naphtyl,...),
- Une liaison par une chaîne à 1 ou 2 carbones hydrogénée (éthanone, méthanone, carboxamide, carboxylate),
- Un corps de molécule, le plus fréquemment indole ou pyrrole,
- Et une chaîne carbonée, nécessaire à l'activité comme pour les dérivés des cannabinoïdes synthétiques, de longueur variable et ramifiée ou non.

La stéréochimie a également un rôle clé dans l'activité pharmacologique. Partant de ce pharmacophore, de très nombreux dérivés ont été créés et testés, sans pouvoir présager du rôle agoniste ou antagoniste sur les récepteurs cannabinoïdes des composés nouvellement formés.

Pharmacocinétique

Relativement peu de données sont disponibles sur le métabolisme des cannabinoïdes de synthèse. Comme dit précédemment, l'absorption dépend largement du mode d'administration et la tendance générale est à l'élimination sous forme inchangée. Les aminoalkylindoles (AAI) subiraient une hydroxylation et une glucuronidation avant leur élimination, quelques déalkylations, N-déalkylations et oxydations via le cytochrome P450 en acide carboxylique sur la chaîne ont également été rapportés lors d'études avec des microsomes de foie humains (UNODC b., 2011). Il est supposé que chacun des métabolites des différentes phases ait une activité pharmacologique et soient tour à tour agonistes, antagonistes ou agonistes partiels des récepteurs cannabinoïdes endogènes (Seely K. et al., 2012).

Effets ressentis et toxicologie

Les effets ressentis lors de la consommation de ces substances sont clairement « cannabis-like », c'est-à-dire similaires à ceux ressentis en fumant du cannabis. Les effets indésirables sont également semblables : en aigu ont été constatés nausées, agitation, hyposialie, diminution de l'appétit, fatigue, stimulation

(Vandrey R. et al., 2012). En chronique, le peu de recul sur ces produits ne permet pas de se prononcer fermement mais il semblerait que cette consommation entraîne problèmes cardiovasculaires, attaques de panique, désordres psychiatriques, dommages rénaux (Vandrey R. et al., 2010). Le JWH-018 aurait également causé plusieurs accidents vasculaires cérébraux ischémiques chez des jeunes gens par ailleurs en excellente santé (EMCDDA e., 2014). Les dommages psychiatriques sont importants (Pélissier-Alicot A.L., 2014). Des questions ont été levées par certains spécialistes se demandant si les molécules ayant une affinité élevée pour les récepteurs CB2 ne seraient pas vectrices d'anomalies cellulaires en modifiant la chimiotaxie des lymphocytes T, en créant une apoptose excessive ou encore en créant une atrophie thymique (Seely K. et al., 2012). Le potentiel addictogène des cannabinoïdes de synthèse n'est pas encore pleinement évalué, mais quelques données laissent à penser que du fait de la tolérance plus importante à ces dérivés qu'au cannabis lui-même, il serait important mais inférieur à celui du cannabis (Pélissier-Alicot A.L., 2014).

Conclusion

Le paysage des drogues est en train de changer à une vitesse effrénée.

Là où les dealers et consommateurs s'efforçaient jadis de contourner la loi et de masquer leur illégalité, ils affichent aujourd'hui leur bonne foi et revendiquent leur respect de la loi. Autorités dépassées, dangerosité inconnue, accessibilité immédiate, marketing, effet de mode... la problématique est sans précédent. Les institutions compétentes font de leur mieux pour tenter de canaliser le phénomène, mais, bien que des mesures exceptionnelles aient été mises en place au cours les cinq dernières années, la complexité des procédures n'est pas pour aller dans ce sens. Le classement après identification tel qu'il est fait classiquement, même en procédure d'urgence, donne l'avantage aux producteurs et aux consommateurs qui ont toujours une longueur d'avance.

L'universalité d'internet et l'accessibilité dont il est vecteur est en immense partie responsable de la propagation de ce phénomène sociétal. L'achat mais aussi la publicité se font sur des sites spécialisés, en justifiant leur caractère légal et en masquant leur dangerosité aux yeux du grand public. Les sites spécialisés pour initiés ne sont pas moins dangereux.

Mais le recul sur leur utilisation est très faible et les faits divers relatant des drames se multiplient. Qu'en est-il des conséquences sur la santé ? Comment être sûr que le produit consommé est bien le produit acheté ? Quid de la prise en charge en urgence dans des centres médicaux non-initiés et non équipés pour détecter ces produits ?

Les nouveaux produits de synthèse sont de plus en plus présents sur la scène médiatique, espérons que cette publicité inespérée ira en la défaveur de l'utilisation de ces substances.

Les chiffres pour la fin de l'année 2014 sont à venir, et ils sont en route pour détrôner ceux de 2013.

Qu'en sera-t-il de 2015 ?

Annexes

Annexe 1 : tableau du rapport ROQUES (Cabal C., 2002)

Facteurs de dangerosité des drogues (extrait du tableau page 182 du rapport Roques)

	Héroïne (opioïdes)	Cocaïne	MDMA	Psycho- stimulants	Alcool	Benzodiaz épines	Cannabinoï des	Tabac
Dépendance physique	très forte	faible	très faible	faible	très forte	moyenne	faible	forte
Dépendance psychique	très forte	forte mais intermittente	?	moyenne	très forte	forte	faible	très forte
Neurotoxicité	faible	forte	très forte (?)	forte	forte	0	0	0
Toxicité générale	forte*	forte	éventuellement forte	forte	forte	très faible	très faible	très forte
Dangerosité sociale	très forte	très forte	faible (?)	faible (exceptions possibles)	forte	faible ^{a/}	faible	(cancer)
Traitements substitutifs ou autres existants	oui	oui	non	non	oui	non recherché	non recherché	0 oui

a/ pas de toxicité pour la méthadone et la morphine en usage thérapeutique

b/ sauf conduite automobile et utilisation dans des recherches de « soumission » ou « d'autosoumission » où la dangerosité devient alors très forte.

Annexe 2 : arrêté du 22 février 1990, annexes III et IV

Le 6 novembre 2014

ARRETE Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants

NOR: SPSM9000498A

Version consolidée au 2 novembre 2014

Le ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L.626, L.627, R.5149 et suivants,

Article 1

Sont classées comme stupéfiants les substances et préparations mentionnées dans les annexes au présent arrêté.

Article 2

Le directeur de la pharmacie et du médicament est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Annexes

Article Annexe III

· Modifié par Arrêté du 27 juillet 2012 - art. 2
Cette annexe comprend :

- les substances ci-après désignées ;
- leurs stéréo-isomères, dans tous les cas où ils peuvent exister conformément à la désignation chimique spécifiée, pour les substances précédées d'un astérisque ;
- leurs sels dans tous les cas où ils peuvent exister ;
- les préparations de ces substances, à l'exception de celle nommément désignées ci-dessous ;

2-CB ou 4-bromo-2,5 diméthoxyphénéthylamine

4-MTA ou γ -méthyl-4-méthylthiophénéthylamine

Amphétamine, à l'exception de la préparation présentée en comprimés et renfermant par comprimé : sulfate d'amphétamine 0,005 g, phénobarbital 0,100 g

Amineptine

Benzphétamine, à l'exception de ses préparations autres qu'injectables

*Brolamfétamine

*Cathinone

*DET ou N,N-diéthyltryptamine

Dexamfétamine

*DMA ou dl-diméthoxy-2,5 -méthylphényléthylamine

*DMHP ou hydroxy-1 (diméthyl-1,2 heptyl)-3 tétrahydro-7,8,9,10 triméthyl-6,6,9 6H-dibenzo(b,d) pyranne

*DMT ou N,N-diméthyltryptamine

*DOET ou dl-diméthoxy-2,5 éthyl-4-méthylphényléthylamine

*Eticyclidine ou PCE

Etilamfétamine

*Etryptamine

Fénétylline

GHB ou acide gamma-hydroxybutyrique, à l'exception des préparations injectables

Levamfétamine

Lévométhamphétamine

*Lysergide ou LSD-25

*MDMA ou dl N, -diméthyl (méthylènedioxy)-3,4 phényléthylamine

Mécloqualone

*Mescaline

*MMDA ou méthoxy-2 -méthyl (méthylènedioxy)-4,5 phényléthylamine

Méfénorex et ses sels, à l'exception des préparations autres qu'injectables

Méthamphétamine et son racémate

Méthaqualone

Méthylphénidate

*Méthyl-4 aminorex

*N-hydroxyténamfétamine

*N-éthylténamphétamine (MDEA)

*Parahexyl

Pentazocine

Phencyclidine

Phendimétrazine

Phenmétrazine

Phentermine ou α , α -diméthylphénétylamine

*PMA ou p-méthoxy -méthylphényléthylamine

*Psilocine

*Psilocybine

*Rolicyclidine ou PHP ou PCPY

Sécobarbital

*STP ou DOM ou amino-2(diméthoxy-2,5 méthyl-4)phényl-1 propane

*Tenamfétamine ou MDA

*Ténocyclidine ou TCP

*TMA ou dl-triméthoxy-3,4,5 -méthylphényléthylamine

Zipéprol

Article Annexe IV

· Modifié par Arrêté du 5 août 2013 - art. 1

Cette annexe comprend les produits ci-après désignés ainsi que leurs préparations à l'exception de celles nommément désignées ci-dessous :

2-CI

2-CT-2 ou 2,5-diméthoxy-4-éthylthiophényléthylamine

2-CT-7 ou 2,5-diméthoxy-4-(n)-propyl-thiophényléthylamine

Acide lysergique, ses dérivés halogénés, et leurs sels

Amfépentorex et ses sels, à l'exception de leurs préparations autres qu'injectables

Ayahusca Banisteteriopsis caapi, Peganum harmala, Psychotria viridis, Diplopterys cabrerana, Mimosa hostilis,

Banisteriopsis rusbyana, harmine, harmaline, tétrahydroharmine (THH), harmol, harmalol,

Béta hydroxy alpha, béta-diphényléthylamine, ses isomères, esters, éthers et leurs sels

Les cannabinoïdes suivants, ainsi que leurs isomères, stéréo-isomères, esters, éthers et sels :

JWH-018 - 1-Pentyl-3-(1-Naphthoyl)Indole ou (Naphthalen-1-yl)(1-Pentyl-1H-Indol-3-yl)Méthanone) ;

CP 47,497 - (5-(1,1-Diméthylheptyl)-2-[(1R,3S)-3 -hydroxycyclohexyl]-phénol ;

CP 47,497-C6 - (5-(1,1-Diméthylhexyl)-2-[(1R,3S)-3 - hydroxycyclohexyl]-phénol ;

CP 47,497-C8 - (5-(1,1-Diméthyl-octyl)-2-[(1R,3S)-3 - hydroxycyclohexyl]-phénol ;

CP 47,497-C9 - (5-(1,1-Diméthyl-nonyl)-2-[(1R,3S)-3 - hydroxycyclohexyl]-phénol ;

HU - 210 - (6aR) - trans - 3 - (1,1 - Diméthylheptyl) - 6a, 7, 10, 10a- tétrahydro-1 - hydroxy-6,6-diméthyl-6Hdibenzo[b,d]pyran-9-méthanol.”

Champignons hallucinogènes, notamment des genres stropharia, conocybes et psilocybe

Chlorphentermine et ses sels, à l'exception de leurs préparations autres qu'injectables

Fenbutrazate et ses sels

Kétamine et ses sels, à l'exception de leurs préparations injectables

Khat (feuilles de Catha edulis, Celastracées)

Lévophacétopérane et ses sels

Lisdexamphétamine et ses sels

MBDB ou N-méthyl-1-(3,4- méthylènedioxyphényl)-2-butanamine et ses sels dans tous les cas où ils peuvent exister

4-fluoroamphétamine

Toute molécule dérivée de la cathinone, ses sels et ses stéréoisomères, avec :

- un substituant alkyl, phényl, alkoxy, alkylendioxy, haloalkyl, halogéné sur le cycle phényl ;

- un substituant alkyl en position 3 ;

- un substituant alkyl ou dialkyl ou cyclique sur l'azote, à l'exception du bupropion ;

Toute structure dérivée du 2-amino-1-one propane par substitution en position 1 avec tout système monocyclique ou polycyclique, ainsi que ses sels et ses stéréoisomères.

Notamment :

- amfépramone ou diéthylpropion ou 2-diéthylamino-1-phénylpropan-1-one ;
- benzédrone ou 4-MBC ou méthylbenzylcathinone ou 1-(4-méthylphényl)-2-benzylaminopropan-1-one ;
- BMDB ou 2-benzylamino-1-(3,4-méthylènedioxyphényl) butan-1-one ;
- BMDP ou 3,4-MDBC ou 2-benzylamino-1-(3,4-méthylènedioxyphényl) propan-1-one ;
- bréphédrone ou 4-bromomethcathinone ou 4-BMC ou 1-(4-bromophényl)-2-méthylaminopropan-1-one ;
- buphédrone ou 2-(méthylamino)-1-phénylbutan-1-one ;
- butylone ou bk-MBDB ou 2-méthylamino-1-(3,4-méthylènedioxyphényl) butan-1-one ;
- dibutylone ou méthylbutylone ou bk-MBDB ou 2-diméthylamino-1-(3,4-méthylènedioxyphényl) butan-1-one ;
- diméthylone ou bk-MDDMA ou 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(diméthylamino) propan-1-one ;
- 3,4-DMMC ou 1-(3,4-diméthylphényl)-2-(méthylamino) propan-1-one ;
- 4-EMC ou 4-éthylmethcathinone ou 2-méthylamino-1-(4-éthylphényl) propane-1-one ;
- éthylcathinone ou éthylpropion ou 2-éthylamino-1-phényl-propan-1-one ;
- 4-éthylmethcathinone ou 4-EMC ou 2-méthylamino-1-(4-éthylphényl) propane-1-one ;
- éthylone ou bk-MDEA ou 2-éthylamino-1-(3,4-méthylènedioxyphényl) propan-1-one ;
- fléphédrone ou 4-FMC ou 4-fluoromethcathinone ou 2-méthylamino-1-p-fluorophényl-propan-1-one ;
- 3-FMC ou 3-fluoromethcathinone ou 2-méthylamino-1-(3-fluorophényl) propan-1-one ;
- iso-ethcathinone ou 1-éthylamino-1-phényl-propan-2-one ;
- iso-pentédrone ou 1-méthylamino-1-phényl-pentan-2-one ;
- MDMPP ou 1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-2-méthyl-2-pyrrolidinyl-1-propanone ;
- MDPBP ou 1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-butanone ;
- MDPPP ou 1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-propanone ;
- MDPV ou MDPK ou 1-(3,4-méthylènedioxyphenol)-2-pyrrolidinyl-pentan-1-one ;
- 4-MEC ou 4-méthylethcathinone ou 2-éthylamino-1-(4-méthylphényl)-1-propanone ;
- méphédrone ou 4-MMC ou méthylmethcathinone ou 2-éthylamino-1-(4-méthylphényl) propane ;
- métamfépramone ou diméthylcathinone ou diméthylpropion ou 2-diméthylamino-1-phénylpropan-1-one ;
- methcathinone ou éphédrone ou 2-(méthylamino)-1-phényl-propan-1-one ;

- méthédrone ou PMMC ou 4-méthoxymethcathinone ou bk-PMMA ou 1-(4-méthoxyphényl)-2-(méthylamino) propan-1-one ;
 - méthoxétamine ;
 - 4-méthylbuphédron ou 4-Me-MABP ou bk-N-méthyl-4-MAB ou 2-(méthylamino)-1-(4-méthylphényl) butan-1-one ;
 - méthylone ou MDMCAT ou bk-MDMA ou 2-méthylamino-1-[3,4-méthylènedioxyphényl] propan-1-one ;
 - MOPPP ou 4'-méthoxy-alpha-pyrrolidinopropiophénone ;
 - MPBP ou 1-(4-méthylphényl)-2-(1-pyrrolidiny)-1-butanone ;
 - MPHP ou 4'-méthyl-alpha-pyrrolidinohexanophénone ;
 - MPPP ou 4'-méthyl-alpha-pyrrolidinopropiophénone ;
 - naphyrone ou naphthylpyrovalérone ou 1-naphthalen-2-yl-2-pyrrolidin-1-ylpentan-1-one ;
 - 1-naphyrone ou 1-naphthalen-1-yl-2-pyrrolidin-1-ylpentan-1-one ;
 - N-éthyl buphédron ou NEB ou 2-éthylamino-1-phénylbutan-1-one ;
 - pentédrone ou éthyl-methcathinone ou 2-méthylamino-1-phényl-1-pentanone ;
 - pentylone ou bk-MBDB ou 2-méthylamino-1-(3,4-méthylènedioxyphényl) pentan-1-one ;
 - PPP ou 1-Phényl-2-(1-pyrrolidiny)-1-propanone ;
 - PVP ou 1-phényl-2-(1-pyrrolidiny)-1-pentanone ;
 - Pyrovalérone ou 1-(4-méthylphényl)-2-(1-pyrrolidiny) pentan-1-one.
- Nabilone et ses sels dans tous les cas où ils peuvent exister
- Pentorex et ses sels, à l'exception de leurs préparations autres qu'injectables
- Peyotl ou peyote, ses principes actifs et leurs composés naturels et synthétiques autres que la mescaline
- Phénylacétone ou phényl-1 propanone-2
- PMMA ou paraméthoxyméthamphétamine
- Tabernanthe iboga, Tabernanthe manii, ibogaïne, ses isomères, esters, éthers et leurs sels qu'ils soient d'origine naturelle ou synthétique ainsi que toutes préparations qui en contiennent
- Tapentadol et ses sels
- Tétrahydrocannabinols, leurs esters, éthers, sels ainsi que les sels des dérivés précités
- Tilétamine et ses sels, à l'exception de leurs préparations injectables
- TMA-2 ou 2,4,5-triméthoxyamphétamine
- 4-méthylamphétamine
- 5-IT ou 5-(2-aminopropyl) indole

Fait à Paris, le 22 février 1990.

Pour le ministre et par délégation:
Le directeur de la pharmacie
et du médicament,
M.-T. FUNEL

Annexe 3 : liste des NPS découverts en France depuis 2000, état des lieux au 9 octobre 2014 (Néfau T. et al., 2014)

Cannabinoïdes	Cathinones	Phénéthylamines	Tryptamines	Pipérazines	Opioides	Autres
2008 CP47,497 (CB+C10)* JWH-018*	2002 Bupropion	2000 4-MTA*	2003 AMT	2005 mCFF	2013 AH-7921	2004 Asarone
2009 JWH-073	2008 Méphédron*	2001 2C-B*	2004 5-MeO-DIPT 5-MeO-DMT	2006 pCFF TMFFP*		2005 Tléétamine*
2011 AM-2201 JWH-019 JWH-122 JWH-210 JWH-250	2009 Fiéphédron*	2002 TMA-2*	2011 4-AcO-DMT 4-AcO-MIPT	2007 DBZP		2010 MDAI pFBT x-APB
	2010 4-MEC* Etcathinone*	2004 2C-T-2*	DIPT	2009 pFFP		2011 x-MeO-PCP Méthiopropamine Méthoxétamine*
	MDPV*	2005 MDHOET	2012 5-MeO-DALT 5-MeO-MIPT	2014 MBPZ 3,4 CTMP Methoxypiperamide		2012 2-AI 5-APDB Etaqualone Ethylphenidate
2012 HU-331 JWH-081 JWH-122 [3-fluoropentyl] JWH-122 N[4-pentenyl] JWH-200 RCS-4 UR-144 UR-144 (-2H) Méthandamide 5F-UR-144 (XUR-11)	2011 BMD8* Butylone* Ethylone* Pentédrone* α-PVP*	2007 N méthyl PEA	2013 4-HO-MIPT 5-MeO-Tryptamine			2013 2-DPMP 2-Meo Kétamine 5-MAPB Flubromazepam Méthoxyphénidine Phenibut x-APDB x-MAPB x-EAPB
2013 5F-AB-PINACA 5F-PB22 AB-FUBINACA AB-PINACA AKB-48 AKB-48F APICA JWH-203 JWH-307 PB-22 Quichic RH-34 STS-133	2012 Isoetecathinone bk-MDOMA* MOPPP* N-ethylbuphédron*	2009 DOB DOC 4-FMP* ou 4-FA* PMMA*				2014 4,4'-DMAR Mephedramine 5-IAI LSZ
2014 AM-2201 indazole AM-2232 JWH-018 indazole analogue	2013 MDPPP* MPHP* α-PBP* α-PVT*	2010 2C-D 2C-E 4-FMA 4-MA* Ethylamphetamine*				
	2014 3-Fluoromethcathinone 3-MMC 4-EMC 4-méthyl-N-éthylorpentédrone 4F-Pentédrone x-FMC Alpha-PBP Pentylone	2011 3,4 DIMMA				
		2012 25I-NBOMe 2C-P				
		2013 25B-NBOMe 25C-NBOMe 25H-NBOMe 2C-C bk-2C-B Escaline Proscaline				
		2014 25-DNBOMe 2C-T-7 2-Phénéthylamine Aly-Escaline bk-MPA				

Annexe 4 : Exemples de prix (en 2011) (EMCDDA b., 2011)

Substance	Famille	Prix constaté pour 10 g (en euros)
<i>4-MEC</i>	Cathinone	120-200
<i>MDPV</i>	Cathinone	115-239
<i>méthylone</i>	Cathinone	76-130
<i>JWH-018</i>	Cannabinoïde	200-230
<i>JWH-250</i>	Cannabinoïde	110-195
<i>AMT</i>	Tryptamine	230-460
<i>4-FA</i>	Phénéthylamine	120-200

Références

ACMD.

- a. *Update of the Generic Definition for Tryptamines*. Londres : Advisory Council on the Misuse of Drugs, **2014**. 18 p.
- b. *Consideration of the cathinones*. Londres : Advisory Council on the Misuse of Drugs, **2010**. 50 p.

Agurell S., Dewey W, Willette R. *The cannabinoids : Chemical, Pharmacologic and Therapeutic Aspects*. Londres : Academic Press Inc., **1984**. 909 p. p 74-76.

Alansari M., Hamilton D. *Nephrotoxicity of BZP-based herbal party pills : a New Zealand case report*. New Zealand Medicine Journal, **2006**, 119, p 1233.

Angel P., Richard D., Valleur M. et al. *Toxicomanies*. 2^e éd. Paris : Masson, **2005**. 336 p.

Angel S., Auriacombe M., Bailly D. et al. *Modalités de sevrage des toxicomanes dépendants aux opiacés : Conférence de consensus*. Montrouge : John Libbey Eurotext, **1998**. 259 p.

ANSM. *Classement des stupéfiants et des psychotropes au niveau international*, [en ligne], [http://ansm.sante.fr/content/download/16057/187343/version/7/file/Classement-stup-psychotropes-avril2013+\(2\).pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/16057/187343/version/7/file/Classement-stup-psychotropes-avril2013+(2).pdf), **2013**, consulté le 6 mai 2014.

Arbo M.D, Bastos M.L., Carmo H.F. *Piperazine compounds as drugs of abuse*. Drug and Alcohol Dependence, **2012**, 122(3), 174-185.

Arrêté du 22 février 1990 fixant la *liste des substances classées comme stupéfiants*. Journal Officiel de la République Française. Version consolidée au 10 août **2013**.

Arveiller J. *Le Cannabis en France au XIXe siècle : une histoire médicale.* L'évolution Psychiatrique, **2013**, 78, 451-484.

Banks M., Worst T., Rusyniak D., et al. *Synthetic cathinones (« Bath Salts »).* The Journal of Emergency Medicine, **2014**, 46(5), 632-642.

Barceloux D. *Medical Toxicology of Drug Abuse : Synthetized Chemicals and Psychoactive plants.* Hoboken : Wiley, **2012**. 1064 p. p 776.

Bastianic T., Brisacier A.C., Cadet-Taïrou A., et al. *Drogues et addictions : données essentielles.* Saint-Denis la Plaine : OFDT, **2014**. 401 p.

Beckett N., Grice D., Carter J., et al. *Precursor discrimination of designer drug benzyloperazine using $\delta^{13}C$ and $\delta^{15}N$ stable isotopes.* Science and Justice, **2014**, 6 p.

Benso V., *Le paysage médiatique des drogues à la fin des années 60*, SWAPS, **2010**, 60, 8-10.

Bergeron H. *Sociologie de la drogue.* Paris : la Découverte, **2009**. 126 p.

Bon M. *Champignons d'Europe occidentale.* Paris : Arthaud, **1988**. 368 p. p 255.

Cabal C. *L'impact éventuel de la consommation des drogues sur la santé mentale de leurs consommateurs*, [en ligne], <http://www.assemblee-nationale.fr/11/pdf/rap-oecst/i3641.pdf>, 2002, consulté le 13 novembre 2014.

Cambier J. *Séance thématique « Drogues illicites d'aujourd'hui et santé ».* Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, **2002**, 186(2), 68.

Carton M. *De nouveaux paradis artificiels.* Les inrockuptibles, **2014**, 984, 16-22.

Clemson University. *John W. Huffman*, [en ligne], <http://www.clemson.edu/ces/departments/chemistry/people/faculty/huffman.html>, **2014**, consulté le 22 octobre 2014.

CNRTL. *Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales*, [en ligne], <http://www.cnrtl.fr/definition/droque>, **2012**, consulté le 10 juin 2014.

Collins R., Ellickson P., Bell R. *Simultaneous polydrug use among tenns : prevalence and predictors*. Journal of Substance Abuse, **1998**, Vol 10 (3), 233-253.

Convention de Vienne du 21 février 1971 sur les substances psychotropes. ONU. **1971**. N°14956. p. 175.

Convention Unique sur les stupéfiants de 1961. ONU. Modifiée par le Protocole de **1972** portant amendement de la Convention Unique sur les stupéfiants de 1961. 58 p.

Conway K., Swendsen J., Rounsaville B., Ries Merikangas K. *Persolality, drug of choice, and comorbid psychopathology among substance abusers*, Drug and Alcohol dependence, **2002**, 65, 225-234.

Coppola M., Mondola R. *Synthetic cathinones: Chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as "bath salts" or "plant food"*. Toxicology Letters, **2012**, 211, 144-149.

Dargan P., Wood D. *Novel psychoactive substances : Classification, Pharmacology and Toxicology*. Waltham : Elsevier, **2013**. 423 p. p 367-377.

Dean B., Stellpflug S., Burnett A., et al. *2C or not 2C : phenethylamine designer drug review*. Journal of Medical Toxicology ; **2013**, 9(2), 172-178.

Department of Psychology-University at Buffalo. *Before Prohibition : Images from the preprohibition era when many psychotropic substances were legally aviable in America and Europe*, [en ligne], <http://wings.buffalo.edu/aru/preprohibition.htm>, **2001**, consulté le 29 avril 2014.

Douanes & Droits Indirects. *Douane : Résultats 2013*. Montreuil : Direction générale des douanes et droits indirects, **2014**. 48 p.

Dresen S., Ferreira N., Putz M. et al. *Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds*. Mass Spectrometry, **2010**, 45, 1186-1194.

EMCDDA.

- a. *Early warning system*, [en ligne], <http://www.emcdda.europa.eu/themes/new-drugs/early-warning>, **2011**, consulté le 5 août 2014.
- b. *Briefing : Online sales of new psychoactive substances / 'legal highs' : summary of results from the 2011 multilingual snapshots*. Lisbonne : EMCDDA, **2011**. 8 p.
- c. *Les cathinones de synthèse*, [en ligne], <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones/fr>, **2012**, consulté le 25 septembre 2014.
- d. *Understanding the 'spice' phenomenon*. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities, **2009**. 34 p.
- e. *Synthetic cannabinoids in Europe*, [en ligne], <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids>, 2014, consulté le 25 octobre **2014**.

EMCDDA-Europol. *Europol-EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone)*. Lisbonne : EMCDDA, **2005**, 30 p.

Freye E. *Pharmacology and Abuse of Cocaine, Amphetamines, Ecstasy and Related Designer Drugs*. Heidelberg : Springer, **2010**. Chap. 28, History of Designer Drugs, 183-189.

Frydman N., Martineau H. *La drogue : où en sommes-nous ?* Paris : la Documentation française, **1998**. 417 p.

Goadsby P. *The pharmacology of headache*. Progress in Neurobiology, **2000**, 62, 509-525.

Gregg R., Rawls S. *Behavioral pharmacology of designer cathinones : a review of preclinical literature*. Life Sciences, **2014**, 97, 27-30.

Grinspoon L., Bakalar J. *Coca and cocaine as medicines : an historical review*. Journal of Ethnopharmacology, **1981**, 3, 149-159.

Hagel J., Krizevski R., Marsolais F. et al. *Biosynthesis of amphetamine analogs in plants*. Trends in Plant Science, **2012**, 17(7), 404-412.

Hamik A., Peroutka S.J. *1-(m-chlorophenyl)piperazine (mCPP) interactions with neurotransmitter receptors in the human brain*. Biological Psychiatry, **1989**, 25(5), 569-575.

Hautefeuille M., Véléa D. *Les drogues de synthèse*. Paris : Presses universitaires de France, **2002**. 127 p.

Henderson G. *Designer Drugs : past history and future prospects*. Journal of Forensic Sciences, **1988**, 33(2), 569-575.

Huffman J. *The search for selective ligands for the CB2 receptor*. Current Pharmaceutical Design, **2000**, 6(13), 1323-1337.

Hugues B., Blidaru T. *Legal Responses to New Psychoactive Substances in Europe*. Lisbonne : EMCDDA Legal Database on Drugs, **2009**. 26 p.

INPES. *Drogues et dépendances : le livre d'information*. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé, **2006**. 177 p. p 28-29.

Iversen L., White M., Treble R. *Designer psychostimulants : Pharmacology and differences*. Neuropharmacology, **2014**, 87, 59-65.

Judge B., Rusyniak D. *Illicit Drugs I: Amphetamines*. Clinical Neurotoxicology, **2009**, 303-313.

Kalix P. *Catha edulis, a plant that has amphetamine effects*. Pharmacy World & Science, **1996**, 18(2), 69-73.

Kintz P. *Traité de toxicologie médicojudiciaire*. 2^e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, **2012**. 767 p.

Kornetsky C. *A walk through the history of research in drug abuse trends and fads*. Drug and Alcohol Dependence, **2007**, 88, 96-103.

Kosmincki G. *La musique techno : approches anthropologiques*, [en ligne], <http://www.ciren.org/ciren/conferences/040201/>, **2001**, consulté le 14 juillet 2014.

Lahaie E. *Enquête SINTES 2009 sur la composition des produits de synthèse*. Saint-Denis la Plaine : OFDT, **2011**. 48 p.

Lahaie E., Martinez M., Cadet-Taïrou A., *Nouveaux produits de synthèse et Internet*. Tendances OFDT, **2013**, 84, 1-8.

Launay G. *Les rave-parties en tant qu'espace psychotropique : leur place dans la structuration du marché général des stupéfiants*. **2002**. 101 p. Mémoire : Analyse des Menaces Criminelles Contemporaines. Université Panthéon-ASSAS. Paris.

Lecompte Y., Roussel O., Perrin M. *La 1-benzylpipérazine (BZP) et la 1-(3(trifluorométhylphényl)pipérazine (TFMPP) : émergence de deux substances donnant lieu à un usage abusif*. Annales Pharmaceutiques Françaises, **2008**, 2, 85-91.

Leroi T. *Les « designer drugs » : classification, relations structure-activité et leurs synthèses*. **2004**. Thèse d'exercice : Pharmacie. Université d'Angers. 98 p.

Loi du 12 juillet 1916 concernant *l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses, notamment l'opium, la morphine et la cocaïne*. Journal Officiel de la République Française. **1916**. p 6254.

Loi du 31 décembre 1970 relative aux *mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses*. Journal Officiel de la République Française. **1971**. p 74.

Mansfield-Devine S. *Darknets*. Computer Fraud & Security, **2009**, 12, 4-6.

MILD&CA. *Dossier de presse : Inauguration d'un nouveau matériel de détection et d'Identification des nouveaux produits de synthèse*. Paris : MILD&CA, **2014**. 11 p.

Nakanishi K., Miki A., Zaitsev K. et al. *Cross-reactivities of various phenethylamine-type designer drugs to immunoassays for amphetamines, with special attention to the evaluation of the one-step urine drug test Instant-View™*,

and the Emit[®] assays for use in drug enforcement. Forensic Science International, **2012**, 217(1-3), 174-181.

Néfau T., Martinez M. *Nouveaux produits de synthèse identifiés en France depuis 2000 : note d'information SINTES du 9 octobre 2014.* Saint-Denis la Plaine : OFDT, **2014**. 2 p.

Nichols D., Fantegrossi W. *The effects of Drug Abuse on the Human Nervous System.* Waltham : Academic Press, **2014**. Chap. 9, Emerging Designer Drugs, 575-596.

Nichols D., Sanders-Bush E. *Serotonin Receptor Signaling and Hallucinogenic Drug Action.* The Heffier Review of Psychedelic Research, **2001**, 73-79.

Nortier E. *Drogues anciennes, drogues nouvelles, pratiques actuelles (1^e partie).* Psychiatric Science and Human Neuroscience, **2007**, 5, 16-31.

OEDT.

- a. *2012 annual report on the state of the drugs problem in Europe.* Luxembourg : Publications Office of the European Union, **2012**. 111 p.
- b. *Communiqué de l'agence des drogues de l'UE à Lisbonne,* Lisbonne : EMCDDA, **2013**. 4 p.
- c. *Rapport européen sur les drogues : tendances et évolutions.* Luxembourg : Publications Office of the European Union, **2014**. 88 p.
- d. BZP et autres pipérazines, [en ligne], <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp/fr>, **2011**, consulté le 13 août 2014.

Olszewski D., Burkhart G. *Objectif Drogues : L'usage récréatif de drogues ; un défi majeur pour l'Union Européenne.* 6^e éd. Lisbonne : OEDT, **2002**. 4 p.

OMS.

- a. *Prise en charge de l'abus de substances psychoactives,* [en ligne], http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/, **2014**, consulté le 25 avril 2014.

b. *Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs : médicaments utilisés en parasitologie*. Genève : OMS, **1997**. 160 p. p 115.

c. *Assesment of khat (Catha edulis Forsk)*, [en ligne], http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4.4KhatCritReview.pdf, **2006**, consulté le 13 octobre 2014.

Pélissier-Alicot A.L. Les cannabinoïdes de synthèse : épidémiologie, modalités de consommations et effets cliniques. Toxicologie Analytique et Clinique, disponible en ligne le 7 novembre **2014**.

Phelps A., Watt A. *I shop online – recreationally ! Internet anonimity and Silk Road enabling use in Australia*. Digital Investigation, **2014**, 1-12.

Pol D., *Dictionnaire encyclopédique des drogues*. Paris : Ellipses, **2002**. 239 p.

Prosser J., Nelson L. *The toxicology of bath salts : a review of synthetic cathinones*. Journal of Medical Toxicology, **2012**, 8(1), 33-42.

PubChem. *Piperazine*, [en ligne], <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=4837>, **2014**, consulté le 18 septembre 2014.

Richard D. *Les drogues*. Paris : Armand Collin, **2005**. 125 p.

Rojas Castro D., Fournier S., Quatremère G., et al. *Mieux connaître le slam et les risques associés*. SWAPS, **2012**, 67, 16-18.

Sanderson B. *The effets of anthelmintics on nematode metabolism*. Comparative and General Pharmacology, **1970**, 1, 135-151.

Schifano F., Albanese A., Fergus S. et al. *Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow') : chemical, pharmacological and clinical issues*. Psychopharmacology, **2011**, 214(3), 593-602.

Schmidt M., Sharma A., Schifano F. et al. « *Legal highs* » on the net – Evaluation of OK-based Websites, products and product information. Forensic Science International, **2011**, 206(1-3), 92-97.

Sedefov R. *Report on the risk assessment of BZP in the framework of the Council decision on new psychoactive substances.* Issue 8. Lisbonne : EMCDDA, **2009**. 96 p.

Seely K., Lapoint J., Mora J. et al. *Spice drugs are more than harmless herbal blends : a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids.* Progress in Neuro-Pharmacology & Biological Psychiatry, **2012**, 39(2), 234-243.

Sheridan J., Butler R. « *They're legal so they're safe, right ?* » *What did the legal status of BZP-party pills mean to young people in New Zealand ?*. International Journal of Drug Policy, **2010**, 21(1), 77-81.

Shulgin Al., Shulgin An. *PiHKAL : a chemical love story.* Berkeley : Transform Press, **1991**. 978 p.

Shulgin Al., Shulgin An. *TiHKAL : the continuation.* Berkeley : Transform Press, **1997**. 804 p.

Simmler L., Rickol A., Schramm Y., et al. *Pharmacological profiles of aminoindanes, piperazines, and pipradrol derivatives.* Biochemical Pharmacology, 2014, 88, 237-244.

Stevenson G., Smith A.L., Lewis S., et al. *2-Aryl tryptamines : selective high-affinity antagonists for the h5-HT_{2A} receptor.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **2000**, 10(24), 2697-2699.

Tekes K., Tothfalusi L., Malomvölgyi B. et al. *Studies on the biochemical mode of action of EGYT-475, a new antidepressant.* Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy, **1987**, 39(2), 203-211.

Thomas B., Compton D., Martin B., et al. *Modeling the cannabinoid receptor : a three-dimensional quantitative structure-activity analysis.* Molecular Pharmacology, **1991**, 40(5), 656-665.

Thorlacius K., Borna C., Personne M. *Bromo-dragon-life threatening drug. Can cause tissue necrosis as demonstrated by the first described case.* Läkartidningen, **2008**, 105(16), 1199-1200.

UNODC.

- a. *The challenge of new psychoactive substances*. Vienne : Laboratory and Scientific Section, United Nations Office on Drugs and Crime, **2013**. 122 p.
- b. *Synthetic cannabinoids in herbal products*, [en ligne], https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf, **2011**, consulté le 24 octobre 2014.

Vandrey R., Dunn K., Fry J. et al. *A survey to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids)*. Drug and Alcohol Dependence, **2012**, 120(1-3), 238-241.

Vardakou I., Pistos C, Spiliopoulou C. *Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation*, Toxicology Letters, **2010**, 197, 157-162.

Valente M., Guedes de Pinho P., de Lourdes Bastos M., et al. *Khat and synthetic cathinones : a review*. Archives of Toxicology, **2014**, 88(1), 15-45.

Vearrier D., Greenberg M., Ney Miller S. et al. *Methamphetamine : history, pathophysiology, adverse health effects, current trends, and hazards associated with the clandestine manufacture of methamphetamine*. Disease-a-month, **2012**, 58, 38-39.

WADA-AMA. *Code mondial antidopage : Liste des Interdictions 2014*. Montréal : WADA, **2014**. 10 p.

Wiley J., Marusich J., Huffman J. *Moving around the molecule : relationship between chemical structure and in vivo activity of synthetic cannabinoids*. Life Science, **2014**, 97(1), 55-63.

Wilkins C., Girling M., Sweetser P., *The prevalence of use, dependency and harms of legal "party pills" containing benzylpiperazine (BZP) and trifluorophenylpiperazine (TFMPP) in New Zealand*. Journal of Substance Use, **2007**, 12(3), 213-227.

Zawilska J., Wojcieszak J. *Designer cathinones – an emerging class of novel recreational drugs*. Forensic Science International, **2013**, 231(1-3), 42-53.

Zerti L., [en ligne],
[http://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Les NBOMe \(25I-NBOMe, 25C-NBOMe...\)](http://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Les_NBOMe_(25I-NBOMe,_25C-NBOMe...)), **2014**, consulté le 10 octobre 2014.

PAULINE NOUVELLON

LES NOUVELLES DROGUES CHIMIQUES DE SYNTHÈSE

RÉSUMÉ

Depuis le début des années 2000, les nouvelles drogues chimiques de synthèse, également connues sous le nom de *designer drugs*, sont de plus en plus représentées dans le paysage des substances psychoactives. Elles sont calquées sur les drogues « classiques » en termes de structure chimique et d'effets pharmacologiques, mais non inscrites sur les listes positives des substances stupéfiantes contrôlées au niveau international. Les institutions françaises et européennes, malgré les nouvelles procédures ayant récemment été mises en place, ne parviennent pour l'instant pas à contenir leur diffusion. 81 nouvelles substances ont été signalées via le système d'alerte européen en 2013.

Disponibles d'un simple clic sur internet, affublées d'un véritable arsenal marketing et présentées comme légales et sans danger, elles répondent à toutes les attentes de la société moderne en termes d'intensité et d'instantanéité.

Ce travail regroupe les aspects législatif, historique, sociologique et pharmacologique de ce nouveau phénomène.

Mots-clés : designer drug, nouvelles drogues de synthèse, NPS, EWS, darknet, pipérazines, phénéthylamines, tryptamines, cathinones, cannabinoïdes de synthèse.

NOVEL SYNTHETIC DRUGS OF ABUSE

ABSTRACT

Since the early 2000's, novel synthetic drugs of abuse, also known as designer drugs, are increasingly represented in the psychoactive substance family. Though their structures and pharmacological effects are similar to traditional drugs, they are not considered to be psychoactive substances by international treaties. French and European institutions cannot keep up with this phenomenon to control these new substances or classify them as illegal. Since 2013, 81 new substances have been identified by the European emergency system.

Most are readily available on the internet and are marketed as legal and safe. They are the response to the modern world's attempts of intensity and instantaneousness.

This work is about legal, historic, sociologic and pharmacological aspects of this new phenomenon.

Keywords : designer drug, emerging drugs of abuse, NPS, EWS, darknet, piperazines, phenethylamines, tryptamines, cathinones, synthetic cannabinoids.



**UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES
ET INGÉNIERIE DE LA SANTÉ**