



HAL
open science

Salvia divinorum, hallucinogène d'aujourd'hui, outil thérapeutique de demain ?

Anne-Sophie Becaud-Boyer

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Becaud-Boyer. Salvia divinorum, hallucinogène d'aujourd'hui, outil thérapeutique de demain ?. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00605352

HAL Id: dumas-00605352

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00605352>

Submitted on 1 Jul 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2011

N°

***SALVIA DIVINORUM, HALLUCINOGENE D'AUJOURD'HUI,
OUTIL THERAPEUTIQUE DE DEMAIN ?***

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Anne-Sophie BECAUD-BOYER

Née le 2 Avril 1980

A Toulon

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 24 Juin 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Docteur Florence SOUARD

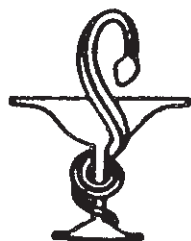
Membres

Docteur Michel MALLARET

Docteur Nathalie FOUILHE

Professeur Anne-Marie MARIOTTE

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.



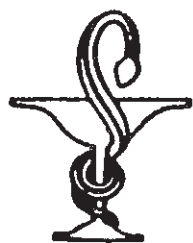
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice –Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2010-2011

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie –Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)



ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (N=2)

BUSSER Benoit	Biochimie (IAB, AHU- Biochimie)
MONNERET Denis	Biochimie (HP2, AHU- Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 4.5)

DEFENDI Frederica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

MONITEURS ET DOCTORANTS contractuels (N= 7)

BOUCHET Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

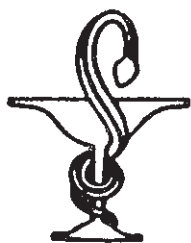
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



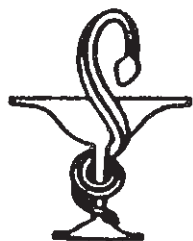
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2010-2011

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Doyen / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC-IMAG)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.



PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N=1)

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie (D.P.M.)
----------	---------------	-----------------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

DEDICACES

A mon mari pour l'aide et le soutien sans faille qu'il m'a apporté tout au long de ce travail qui fût très très très long. Cette thèse fait partie de notre vie car elle a été témoin de notre mariage et de la naissance de notre fils ! Heureusement qu'il était également là pour m'apporter son assistance technique. Je tenais à exprimer toute la force et la sincérité de l'amour que je te porte.

A mes parents pour leur soutien et leur amour. L'éducation et les valeurs qu'ils m'ont inculquées m'ont permis de m'épanouir dans ma vie.

A ma sœur, dont les connaissances en chimie ont été un support précieux pour l'élaboration de ce travail.

A Mr Viard et son équipe pour leur patience et leur soutien. Il me permet de réaliser le métier que j'aime dans les meilleures conditions.

A ma belle famille.

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements au **Docteur Florence SOUARD** qui a accepté la charge supplémentaire de travail que constitue le rôle de directrice de thèse. Je la remercie surtout d'avoir accepté de suivre mon travail alors que je ne l'avais pas commencé avec elle. Qu'elle soit assurée de ma respectueuse gratitude pour son aide et sa patience.

Je tiens à remercier le **Docteur Michel MALLARET** pour l'honneur qu'il me fait de participer à mon jury de thèse malgré les importantes fonctions qu'il a à assurer à Grenoble et au niveau national. Qu'il soit assuré de ma reconnaissance.

Je tiens également à remercier le **Docteur Nathalie FOUILHE** qui me gratifie de sa présence à mon jury de thèse. En témoignage de mes remerciements.

Pour finir, je remercie le **Professeur Anne-Marie MARIOTTE** qui a accepté de faire partie de mon jury alors qu'elle n'est plus en charge de mon travail à cause, je dois bien l'avouer, de ma lenteur et de mon angoisse de finaliser ce travail. Qu'elle soit assurée de ma profonde reconnaissance.

SOMMAIRE

LISTE DES MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE	1
LISTE DES PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE	3
DEDICACES	5
REMERCIEMENTS	6
SOMMAIRE	7
LISTE DES ILLUSTRATIONS	10
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION	13
1. SALVIA DIVINORUM	15
1.1 HISTORIQUE.....	15
1.1.1 <i>Utilisation originelle</i>	15
1.1.2 <i>Découverte</i>	25
1.1.3 <i>Tendances actuelles</i>	29
1.2 BOTANIQUE	35
1.2.1 <i>Rappel sur la famille des Lamiacées</i>	35
1.2.2 <i>Description de Salvia divinorum</i>	36
1.2.3 <i>Une fertilité délicate</i>	38
1.2.4 <i>Zone de culture</i>	39
1.2.5 <i>Récolte, séchage et conservation</i>	40
1.3 CHIMIE.....	41
1.3.1 <i>Structure des principaux composants</i>	41
1.3.2 <i>Synthèses des principaux composants</i>	45
1.4 PHARMACOLOGIE.....	50
1.4.1 <i>Rappels de neuropharmacologie</i>	50
1.4.2 <i>Sites d'actions de la salvinorine A</i>	51

1.4.3	<i>Propriétés de plusieurs analogues de la salvinorine A.....</i>	55
2.	CONDUITE ADDICTIVE	59
2.1	EXPERIENCES UTILISATEURS.....	60
2.2	EFFETS A COURT ET LONG TERME	62
2.3	EFFETS INDESIRABLES.....	63
2.4	METHODES DE CONSOMMATION	64
2.4.1	<i>La chique</i>	64
2.4.2	<i>Fumer</i>	65
2.4.3	<i>La teinture</i>	66
2.4.4	<i>L'infusion.....</i>	67
2.4.5	<i>Le chewing-gum.....</i>	67
2.4.6	<i>Utilisation d'une personne de confiance appelée « Gardien ».....</i>	68
2.4.7	<i>Prévalence et corrélations sur l'utilisation de Salvia divinorum</i>	68
3.	STATUT LEGAL	71
3.1	NATIONAL.....	71
3.2	INTERNATIONAL	73
3.2.1	<i>Possession et vente illégale</i>	74
3.2.2	<i>Vente illégale.....</i>	77
3.2.3	<i>Autorisée sur prescription médicale.....</i>	78
3.2.4	<i>Non contrôlée</i>	79
3.2.5	<i>Cas des Etats-Unis.....</i>	80
4.	PERSPECTIVES : OUTIL THERAPEUTIQUE DE DEMAIN ?	85
4.1	EFFETS ANTIDEPRESSEURS.....	85
4.2	EFFETS ANTIBACTERIENS	86
4.3	EFFET ANTISPASMODIQUE.....	87
4.4	EFFET ANTALGIQUE	88
4.5	EFFET SEDATIF	88
4.6	SEVRAGE A LA COCAÏNE	88

4.7	EFFET VASODILATATEUR CEREBRAL.....	89
4.8	EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE	89
4.9	AUTRES EFFETS.....	89
5.	CONCLUSION	90
6.	BIBLIOGRAPHIE.....	92
7.	ANNEXES	99
	SERMENT DES APOTHICAIRES.....	101

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 - Localisation de la région d'Oaxaca au Mexique	16
Figure 2 - Illustration d'une séance de divination.....	21
Figure 3- Consommateurs de plantes hallucinogènes	32
Figure 4 - Carte d'identité de la sauge divinatoire	35
Figure 5 - Feuilles de <i>Salvia divinorum</i>	37
Figure 6 - Fleur de <i>Salvia divinorum</i>	38
Figure 7 - Salvinorines [27, 28, 29].....	42
Figure 8 - Microscopie Electronique à Balayage d'un trichome glanduleux pelté	43
Figure 9 - Divinatorines [27, 28]	43
Figure 10 - Représentation moléculaire des salvinicines [27].....	44
Figure 11 - Représentation moléculaire des salvidivines [28]	44
Figure 12 - Représentation moléculaire de l'acide hardwickiique et du loliolide [4]	45
Figure 13 - Microscopie Electronique à Balayage de cristaux de salvinorine A [4].....	46
Figure 14 - Synthèse en 20 étapes de la salvinorine A [34]	49
Figure 15 - Synthèse en 13 étapes de la salvinorine A [35]	49
Figure 16 – Interactions possibles de la salvinorine A avec les récepteurs KOR	53
Figure 17 – Les 5 groupes fonctionnels de la salvinorine A	55
Figure 18 - Structure moléculaire du 2-methoxymethyl-salvinorine B [44].....	56
Figure 19 - Structure moléculaire de l'analogue NMA de la salvinorine A [45].....	57

Figure 20 - Structure moléculaire de l'herkinorine [43]	58
Figure 21 - Statut légal de la <i>Salvia divinorum</i> dans le monde	74
Figure 22 - Statut légal de la <i>Salvia divinorum</i> aux USA	80
Figure 23 - Effets de la salvinorine A sur des bactéries de forme bacille [67]	86

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Nombre de recherches mensuelles google sur *Salvia divinorum* 34

Tableau 2 - Nombre de recherches mensuelles google sur 4 hallucinogènes populaires 34

Tableau 3- Classification classique de la sauge divinatoire 35

Tableau 4 - Rendement d'extraction de 9 molécules par la méthode de Munro [4] 48

INTRODUCTION

La sauge divinatoire ou *Salvia divinorum* appartient à la famille des Lamiacées. Cette plante, qui fait partie des 1000 espèces de sauge, est indigène à la région d'Oaxaca au Mexique. Depuis des siècles, elle y est utilisée par les indiens Mazatèques, pour ses propriétés hallucinatoires et curatives, dans le cadre de rituels chamaniques.

Découverte en 1962 par Wasson et Hofmann, cette plante est baptisée *Salvia divinorum*. A la suite de son import en Europe et aux USA, l'utilisation récréative de cet hallucinogène acquiert une popularité considérable. L'utilisation de *Salvia divinorum* est facilitée par sa présence sur internet et le vide juridique concernant sa législation dans la plupart des pays.

Le principe actif de cet hallucinogène est la salvinorine A, un diterpène néoclérodane (diterpène cyclique oxygéné et amer). Cette molécule est le premier hallucinogène non azoté à avoir été identifié. Les scientifiques ont démontré que la salvinorine A était un puissant agoniste des récepteurs kappa opioïdes - le premier agoniste non azoté de ces récepteurs.

En plus de son utilité scientifique pour caractériser les potentiels d'abus de *Salvia divinorum* substance, le profil pharmacologique unique de la salvinorine A pourrait ouvrir de nouvelles perspectives dans le développement d'outils pharmacologiques antispasmodiques, antalgiques, entre autres.

***Salvia divinorum*, cet hallucinogène d'aujourd'hui, pourrait-elle devenir un outil thérapeutique de demain?**

Dans un premier temps, nous évoquerons l'historique de *Salvia divinorum*, son

utilisation par les indiens mazatèques, sa découverte par les scientifiques et l'accroissement de sa popularité par le biais d'internet.

Nous présenterons également cette plante en décrivant ses caractéristiques botaniques, chimiques, pharmacologiques et ses modes de culture.

Dans une seconde partie, nous décrirons les effets hallucinogènes de *Salvia divinorum* en décrivant les expériences des utilisateurs, les effets hallucinogènes de cette substance et ses modes de consommation.

Nous détaillerons ensuite le statut légal de la sauge divinatoire à travers la France et le monde.

Nous terminerons enfin par les perspectives thérapeutiques de *Salvia divinorum* et de son constituant actif - la salvinorine A.

1. SALVIA DIVINORUM

1.1 Historique

Salvia divinorum est une des plantes chamaniques les plus mystérieuses. A l'inverse de ses semblables mexicains, le cactus *peyolt*, le champignon *teonanácatlet* et les graines *ololiuhqui* de la famille des Morning Glory (*Ipomea*), cette plante a complètement échappé aux écrits des conquistadors espagnols du XVIe siècle.

En effet, bien qu'utilisée depuis des siècles par les indiens mazatèques pour la médecine et la divination, *Salvia divinorum* n'a pas été mentionnée dans la littérature avant 1939 et sa description botanique n'a été réalisée qu'en 1962. Elle est restée obscure jusque dans les années 90, lorsque Daniel Siebert débuta ses recherches sur la plante. Ce n'est qu'à la fin du XX^e siècle que son principe actif a été identifié. De nos jours, de part sa présence sur internet, cette plante est à la portée de tous, où elle est consommée à des fins récréatives.

C'est à travers 3 parties que nous allons présenter l'historique de *Salvia divinorum* :

- Utilisation traditionnelle par les indiens mazatèques ;
- Découverte par les chercheurs occidentaux ;
- Tendances actuelles.

1.1.1 Utilisation originelle

Salvia divinorum est endémique aux montagnes de la Sierra Mazateca de la province d'Oaxaca, Mexique. Dans cette région abondent les plantes hallucinogènes comme le *Coleus blumei* et *pumila*, les *Datura stramonium* (Solanacées), de nombreux

champignons comme le *Psilocybe mexicana* (ou *teonanacatl*) et *Salvia divinorum*.



Figure 1 - Localisation de la région d'Oaxaca au Mexique

Dans l'esprit des mazatèques, *Salvia divinorum* est la plante la plus importante d'un groupement de *labiate* formant une « famille ». Elle est connue comme « la hembra » (la femelle). « El macho » (le male) est le *Coleus pumila*. « El nene » (l'enfant) et « el ahijado » (le filleul) sont des formes de *Coleus blumei* [1]. Les *Coleus* font parti également de la famille des Lamiacées.

Dans cette région et depuis des siècles, elle est utilisée par les guérisseurs mazatèques (*curenderos*) dans différents rituels curatifs et divinatoires. Ils n'emploient pas de nom indigène pour qualifier cette plante et préfère la nommer :

- Ska Pastora ou Hojas de la Pastora : feuille de la bergère ;
- Ska Maria Pastora ou Hojas de Maria Pastora : feuille de Marie la bergère ;
- La Hembra : la femelle ;
- Yerba Maria : herbe de Marie ;
- La Maria : la Marie ;
- La Marie, qui parle avec une voix calme [2] ;

- Hoja de la divinacion : feuilles divinatoires [3].

Bien qu'utilisée depuis plusieurs siècles par le peuple mazatèque, nous connaissons très peu l'histoire de cette plante avant sa découverte par des chercheurs occidentaux, dans la première moitié du XXe siècle. Quelques indices suggèrent que *Salvia divinorum* a pu être utilisée dans des temps plus anciens par les Aztèques, mais ces postulats restent encore sujets à débat.

Ce n'est donc qu'à partir d'observations récentes que nous allons décrire l'utilisation ancestrale de *Salvia divinorum*, en présentant :

- Les utilisateurs de cette plante – les indiens mazatèques ;
- Les raisons pour lesquelles ils utilisent *Salvia divinorum* – la médecine et la divination ;
- Les hypothèses au sujet du passé de Ska Pastora.

1.1.1.1 Les indiens mazatèques



Les mazatèques vivent, avec d'autres groupes ethniques, dans la Sierra Madre occidentale au centre du Mexique. Leur nom provient de leur ancienne capitale *Maza-apatl* ou *Mazatlan* fondée en 890. Ils se nomment eux même *Shuta enima*, ce qui signifie approximativement « gens humbles, qui travaillent dans la montagne ».

Géographie : Le territoire mazatèque est constitué de 2 régions qui possèdent des environnements et des cultures distinctes : la sierra et les lowlands. C'est uniquement dans quelques ravins de la Sierra Mazateca que pousse *Salvia divinorum*, à une altitude variant de 300m à 1800m à l'intérieur de forêts denses. Dans cette région, le climat est

humide et provoque d'abondantes pluies en été. *Salvia divinorum* trouve ses conditions idéales le long des berges, où les buissons et les arbres forment un environnement très humide avec une faible luminosité.

Religion : La religion catholique est prédominante chez les indiens mazatèques. Cependant, quelques préceptes pré-hispaniques persistent: le culte de l'esprit, la vénération des montagnes et la relation sacrée avec la nature. Les sorciers et les chamanes sont présents dans les moments les plus importants dans la vie d'un individu ou de la communauté.

Médecine : Les pratiques médicales sont liées aux concepts pré-hispaniques du corps, de la vie, de la mort, de la santé et de la maladie. Le chamane est un intermédiaire entre les dieux et les humains. Les maladies les plus courantes sont le *mal aire* (mauvais vent), *mal de ojo* (mauvais œil) et *susto* (frayeur subite). La connaissance des herbes médicinales est très répandue chez les mazatèques.

1.1.1.2 L'utilisation de *Salvia divinorum* par les indiens mazatèques

Salvia divinorum est familière à pratiquement tous les mazatèques. Beaucoup de familles possèdent une réserve privée de cette plante. Pour réaliser leurs plantations, les indiens mazatèques choisissent des ravins éloignés dont ils gardent la localisation secrète [1]. Les mazatèques sont en effet très protecteur de leur savoir en ce qui concerne l'utilisation d'hallucinogènes [4].

La considérant comme l'incarnation de la Vierge Marie [5], les mazatèques traitent *Salvia divinorum* avec un grand respect. Durant la récolte, ils font très attention à ne pas piétiner ou endommager ses feuilles.

L'emploi de *Salvia divinorum* est en relation étroite avec les cultes mazatèques des champignons. En effet, les chamanes d'Oaxaca l'utilisent lors de rituels divinatoires ou curatifs comme substituts de *teonanacatl* ou d'*ololiuqui* lorsqu'ils se font rares. A petites doses, *Salvia divinorum* est également utilisée par les indiens mazatèques comme remède. A doses plus importantes, les chamanes mazatèques affirment que *Salvia divinorum* leur permet de voyager à travers le paradis et de discuter de divination, diagnostics et soin avec Dieu et les Saints [6].

Comme pour la plupart des hallucinogènes chamaniques, *Salvia divinorum* est prescrite par paires (de feuilles), qui représentent l'homme et la femme, symbolisant ainsi le principe de la création et de la procréation [7]. Ces paires sont ensuite consommées par les mazatèques suivant deux méthodes: infusion ou chique. Les indiens mazatèques considèrent comme un sacrilège de brûler ou de fumer *Salvia divinorum*.

1.1.1.2.1 Utilisation curative

A petites doses, *Salvia divinorum* peut être utilisée comme un tonique ou comme un remède pouvant guérir tous les maux, qu'ils soient magiques ou non. Elle est utilisée sous forme d'infusion, préparée à partir de 4 ou 5 paires de feuilles fraîches, écrasées dans de l'eau. Une infusion mousseuse est considérée comme plus efficace par les *curanderos* [4]. Le résidu de feuille peut également être appliqué sur le front du patient comme un cataplasme [4]. Dans sa fonction curative, *Salvia divinorum* est utilisée comme [3] :

- Diurétique ;
- Remède contre :
 - la diarrhée,

- l'anémie,
- les rhumatismes,
- les maux de tête (cependant, d'après les témoignages des *curanderos*, à forte doses, *Salvia divinorum* peut entraîner des maux de têtes, en particulier le lendemain matin de séances de divination) [3].

Les chamanes mazatèques utilisent également *Salvia divinorum* pour soigner une maladie semi-magique nommée *panzon de barrego*. Ce mal, censé être causé par un sort jeté par un malveillant sorcier (ou *brujo*), est caractérisé par un gonflement de l'abdomen à l'intérieur duquel aurait été placée une pierre [3]. L'absorption de *Salvia divinorum* est censée éliminer cette pierre et redonner à l'abdomen sa forme normale.

En fonction de la maladie, soit la victime, soit le chamane, soit les deux en même temps peuvent consommer l'infusion. Le chamane utilise une infusion plus fortement dosée ou absorbe directement les feuilles après mastication [4].

1.1.1.2.2 Divination

Salvia divinorum peut être préparée sous forme d'infusion de 20 à 100 paires de feuilles fraîches pour induire des visions et être utilisée à des fins divinatoires. Suivant les cas, ce dosage peut-être utilisé par le *curandero*, le patient ou les deux en même temps. Les objectifs d'une séance de divination peuvent être variés :

- prédire le futur,
- trouver les causes d'une maladie,
- trouver des objets perdus ou dérobés,
- obtenir des réponses à des questions concernant les amis, les proches ou les

ennemis du patient.

Les mazatèques pensent que cette plante leur permet de rentrer en communication avec la vierge Marie, la sainte trinité, et les saints pour réaliser des actes de divination. Cependant, les chamanes n'utilisent *Salvia divinorum* que lorsqu'ils sont dans l'incapacité de trouver des champignons magiques (*teonanacalt*).



Figure 2 - Illustration d'une séance de divination

Déroulement d'une séance de divination ([3, 7, 8]): Une séance de divination se déroule dans un lieu sombre et calme. Le *curandero* demande dans un premier temps au patient s'il est alcoolique. Une personne qui ne boit pas d'alcool se verra prescrire une dose de feuilles moins importante qu'une personne alcoolique. Avant d'être préparées comme infusion, les feuilles de *Salvia divinorum* sont encensées avec du *copal* (résine subtropicale). Le *curendero* entame alors un discours dans lequel il demande à la sainte trinité, à Marie, à St Pierre de veiller sur les participants. Le patient (et éventuellement le chamane) boit l'infusion et, lorsque les effets de la drogue se font ressentir (15 minutes après l'absorption), entre dans une sorte de transe durant laquelle il se met à décrire les maux dont il souffre. Durant cette période, le *curandero* écoute les paroles du patient. A l'aurore, le patient est baigné avec le reste de l'infusion, ce qui est supposé mettre fin à l'état d'intoxication provoqué par *Salvia divinorum* et vaincre la maladie.

A noter que les séances de divination sont surveillées par des personnes sobres, qui, en

cas de difficulté, peuvent interrompre l'expérience à tout moment en disant quelques mots ou en allumant la lumière.

1.1.1.2.3 Formation des chamanes

Bien qu'elle soit la moins réputée des plantes divinatoires utilisées par les mazatèques, *Salvia divinorum* est très importante dans leur culture. Elle est utilisée lors de la formation des nouveaux chamanes. En effet, en plus de leur apprentissage de base, les *curanderos* croient que le véritable apprentissage passe à travers une série de visions en provenance du paradis [7].

La formation d'un chamane peut durer 2 ans et consiste en l'utilisation progressive de plantes psychotropiques et de champignons. *Salvia divinorum* est l'hallucinogène utilisé pour le début de leur formation pour apprendre au chamane comment identifier et utiliser les plantes médicinales. L'esprit de la plante montrerait à l'apprenti un arbre spécial composé de branches comprenant tous les types de plantes médicinales [9].

L'étudiant est ensuite exposé aux graines de Morning Glory (*Ipomoea violacea*) dont les effets sont assez proches de ceux du LSD (diéthylamide de l'acide lysergique). Les champignons hallucinogènes sont utilisés dans la phase finale de la formation.

1.1.1.3 Une plante aux origines mystérieuses

Les origines de *Salvia divinorum* sont très obscures. De nombreux postulats tentent d'expliquer le passé de cette plante, mais chacun d'eux est source de débats au sein de la communauté scientifique.

Les principales interrogations au sujet de *Salvia divinorum* sont les suivantes :

- *Salvia divinorum* est-elle le *pipilzintzintli* (ou Prince Noble du codex aztèque) ?

- Depuis combien de temps les indiens mazatèques utilisent-ils la *Salvia* ?

1.1.1.3.1 *Salvia divinorum* est-elle le *pipiltzintzintli* ?

De nos jours, *Salvia divinorum* ne pousse que dans la Sierra Mazateca et seuls les indiens mazatèques l'utilisent dans le cadre de leurs rituels. Cependant certains scientifiques, comme Ott, suggèrent que cette plante aurait été dessinée sur d'anciennes fresques aztèques et pourrait de ce fait être le *pipiltzintzintli* (ou Prince noble). Cette plante est un mystérieux hallucinogène utilisé par les anciens aztèques lors de rituels enthéogéniques [7]. Les arguments qui appuient cette hypothèse sont les suivants :

- *Salvia divinorum* ne possède pas de réel nom indigène mazatèque. Elle pourrait donc ne pas être indigène à cette région et peut-être posséder une origine aztèque.
- Les Aztèques préparaient [10] une infusion de plantes, comprenant leurs feuilles, qu'ils appliquaient également comme un cataplasme. Aucune autre plante n'était utilisée de cette manière. La seule plante mexicaine utilisée de cette manière est *Salvia divinorum*.
- A l'inverse des autres plantes divinatoires aztèques, le *pipiltzintzintli* n'aurait pas de graines, comme *Salvia divinorum*.
- L'une de ces deux plantes ne possède pas de nom indigène et l'autre possède un nom indigène qui ne fait référence à aucune plante actuelle. L'une n'a pas de présent, l'autre ne possède pas de passé et enfin, ces deux plantes possèdent de nombreuses caractéristiques communes.

D'autres arguments, formulés par Diaz ou Valdès tendent à contredire cette hypothèse. Contrairement à *Salvia divinorum*, le *pipiltzintzintli* posséderait des versions males et

femelles, il était séché avant d'être utilisé et ses infusions étaient préparées à partir de la plante entière [4]. Ott a toutefois répliqué que les Aztèques pouvaient avoir utilisé les genres mâles et femelles de manière métaphorique, que l'assèchement des feuilles n'affecte pas le pouvoir de *Salvia divinorum* et que l'ajout de parties superflues n'affectaient en rien l'infusion [4].

Le débat concernant les origines de *Salvia divinorum* reste donc ouvert.

1.1.1.3.2 Depuis quand les mazatèques utilisent-ils *Salvia Divinorum* ?

Le fait que *Salvia divinorum* ne possède pas de nom indigène pourrait indiquer que la plante aurait été introduite aux mazatèques par les conquistadors espagnols aux alentours du XVII^e siècle (comme les moutons et le catholicisme). Un parallèle peut être fait avec le *psilocybe cubensis*, champignon hallucinogène introduit par les européens, qui ne possède pas de nom indigène et qui est considéré comme un substitut inférieur aux champignons indigènes [10].

De plus, comme présenté au paragraphe 1.1.1, les mazatèques considèrent *Salvia divinorum* comme faisant partie de la même « famille » (au sens généalogique du terme) que deux espèces de coleus (*Coleus blumei* et *Coleus pumilus*), toutes d'origine asiatique.

Par ailleurs, la manière avec laquelle *Salvia divinorum* est utilisée laisse supposer un manque de culture de la part des mazatèques:

- La croyance mazatèque que l'assèchement des feuilles de *Salvia divinorum* détruit leur pouvoir a été réfutée par les scientifiques ;
- Il a été démontré que le fait de boire des infusions de *Salvia divinorum* était peu efficace.

Ces arguments tendent à penser que la *Salvia divinorum* n'a été adoptée par les indiens mazatèques que relativement récemment.

1.1.2 Découverte

1.1.2.1 Chronologie d'une découverte

Ce paragraphe présente les différentes étapes de la découverte de *Salvia divinorum* [3, 7].

Les essais d'identification de *Herba Maria* ont débuté dans le milieu du XXe siècle, grâce aux expéditions anthropologiques menées par Roberto G. Weitlaner (célèbre anthropologue autrichien de l'époque).

La première apparition de *Salvia divinorum* dans la littérature date de **1938** lorsque Jean Basset Johnson [11] évoque l'*Hierba Maria* dans ses publications concernant les chamanes mazatèques. Il précise que les mazatèques utilisent des infusions à base de feuilles battues à des fins divinatoires.

En **1945**, Blas Pablo Reko rapporte qu'une plante magique appelée *hoja de adivinación* est utilisée par les Mazatèques pour produire des visions. Cette plante était probablement *Salvia divinorum*.

En **1952**, Weitlaner rapporte l'utilisation d'une *yerba de Maria* par les mazatèques dans la région d'Oaxaca. Il explique qu'elle est utilisée par les *curanderos* pour la guérison, la divination, le vol ou la perte d'objets.

5 ans plus tard (**1957**), le botaniste mexicain A. Gómez Pompa recueille des échantillons d'une sauge hallucinogène nommée *xka pastora*. Cependant ses échantillons ne peuvent pas être identifiés de manière avancée.

En **1960**, R. Gordon Wasson (banquier et chercheur amateur) recueille également des échantillons de *Salvia divinorum*, mais ces derniers sont insuffisants pour une identification botanique. Il observe que la plante est cultivée partout dans la Sierra Mazateca et qu'elle y est nommée *hojas de la pastora* ou *hojas de Maria pastora*.

Le **12 Juillet 1961** Wasson participe à une session de divination et ingère de *Salvia divinorum*. Il devient la première personnalité à décrire les effets de *ska pastora*.

En **Juin 1962**, Sterling Bunnell rapporte de Huautla de Jiménez le premier spécimen vivant de *S. divinorum* aux États-Unis. Les boutures de cet échantillon se sont largement propagées et sont toujours d'actualité. Ce clone est connu sous le nom « clone Wasson and Hofmann ».

Six mois plus tard, en **Décembre 1962**, Wasson et Hofmann (qui a déjà découvert le LSD) recueillent des échantillons en fleuraison pour identification. Carl Epling et Jativa l'identifient comme une nouvelle espèce de sauge et lui donnent le nom de *Salvia divinorum*. Cette même année, Wasson et Hofmann tentent de réaliser une identification chimique de *Salvia divinorum* mais leur échec les pousse à conclure que le principe psychoactif de cette plante doit être instable.

L'année suivante, en **1963**, Wasson propose *Salvia divinorum* comme un candidat potentiel au *pipiltzintzintli*. Si cette hypothèse se révélait vraie, elle impliquerait une longue histoire de culture et d'utilisation.

Simultanément, en **1975**, Ott et Diaz observent des personnes qui fument des feuilles séchées de *Salvia* à Mexico. Il n'y a aucun témoignage connu de *Salvia divinorum* fumée avant cette époque et il semblerait que ce soit une utilisation nouvelle de la plante. Diaz classe cette plante comme onirogène (intensification de l'activité

onirique) et non comme hallucinogène [12].

Récemment, en **1982**, les constituants hallucinogéniques de *Salvia divinorum* sont isolés par le groupe de recherche d'Alfredo Ortega. Dans une publication [13], ils décrivent l'isolement d'une nouvelle substance chimique, qu'ils nomment salvinorine.

En **1984**, Valdès et son équipe [14] isolent le même composant qu'Ortega et identifient deux dérivés dans *Salvia divinorum*, qu'ils appellent divinorine A et B. Par la suite, ces deux composés seront rebaptisés salvinorine A et B.

En **1994**, Daniel Siebert subventionne une enquête pour déterminer les mécanismes d'action de la salvinorine A, mais il ne trouve aucune preuve d'interaction avec une douzaine de neurotransmetteurs et de peptides communs. Plusieurs possibilités sont éliminées, mais les mécanismes d'action restent inconnus.

Enfin, en **2002**, un biochimiste de l'université Case Western Reserve, nommé Bryan Roth contacte Siebert pour récupérer des extraits de salvinorine A dans le but de réaliser des tests sur le cerveau humain. C'est en **Août 2002** que Bryan Roth et son équipe démontrent que la salvorine A agit comme un puissant agoniste sélectif des récepteurs opioïdes kappa.

Finalement, cette même année le **1^{er} Juin 2002**, l'Australie est le premier pays à bannir la consommation de *Salvia divinorum*. Beaucoup d'autres suivront par la suite.

1.1.2.2 Erreurs d'identification

1.1.2.2.1 Erreur de couleur

Dans la première description botanique de *Salvia divinorum*, basée sur un spécimen séché, la corolle a été décrite, de manière erronée, comme étant bleue [4]. Cette erreur a

été reproduite dans de nombreuses illustrations botaniques.



Cette erreur a pour origine les observations de Wasson et Hofmann, qui ont obtenu un spécimen de *Salvia divinorum* sans être de vrais botanistes. En réalité, la corolle est blanche et émerge d'un sépale violet. Cette erreur a été corrigée dans un amendement de la description botanique de *Salvia divinorum*, qui possède l'avantage d'être rédigé en anglais plutôt qu'en latin.

1.1.2.2.2 Erreur dans le nom de l'espèce

Dans une interview réalisée par Stanislav Grof en 2001 [4], Albert Hofmann prétend que le nom donné à *Salvia divinorum* est erroné et qu'il devrait être, en bon latin, *Salvia divinatorum*. Il explique que *Salvia divinorum* signifie sauge des fantômes alors que *Salvia divinatorum*, « le nom correct » signifie sauge des devins.

Cependant d'après des experts en latin, le nom donné par Epling (*divinorum*) est correct et signifie bien « sauge des devins ». La proposition d'Hofmann signifierait, quant à elle, « la sauge de ceux qui ont prédit ».

Malgré cela, et en l'honneur du rôle clé d'Hofmann dans l'identification scientifique de la plante, certains des constituants de la plante ont été nommés *divinatorines*.

1.1.2.2.3 Erreur dans le nom de la souche principale

Tous les spécimens de sauge divinatoire connus proviennent d'un petit nombre de

souche. La souche principale, nommée souche « Wasson et Hofmann », a été introduite en 1962 [10].

Cependant, elle aurait du s'appeler la « souche Bunnell » car c'est à partir d'un spécimen collecté le 24 novembre 1962 par Sterling Bunnell que la sauge divinatoire s'est propagée [10].

1.1.3 Tendances actuelles

1.1.3.1 Une drogue récréative

De nos jours, *Salvia divinorum* est consommée par des personnes différentes, de manières différentes et pour des raisons différentes que *Salvia divinorum* des chamanes mazatèques. Sa dénomination a également évolué. Désormais elle est appelée :

- sauge divinatoire,
- sauge des devins,
- menthe magique ou magic mint,
- Lady Sally,
- Sally D,
- Lady Salvia,
- Purple Sticky.

Avant même le début des recherches scientifiques, *Salvia divinorum* s'est affirmée en tant que drogue récréative. En 1975, Ott a ainsi rapporté avoir vu de jeunes mexicains fumant des feuilles séchées de *Salvia* à de telles fins [4].

Néanmoins, *Salvia divinorum* est restée très obscure jusqu'au début des années 90 et aux premières découvertes de Daniel Siebert à propos de la salvinorine A. Ces dernières

ont immédiatement donné à *Salvia divinorum* la réputation d'être un substitut aux drogues illicites. Une alternative aux méthodes de consommations employées par les indiens mazatèques (absorption d'infusion ou mastication de feuilles), qui consiste à fumer les feuilles de *Salvia* ou directement leur extrait, a également intensifié l'efficacité de cette plante, ce qui a accru sa notoriété.

Salvia divinorum est un enthéogène attractif (substance qui engendre Dieu ou l'esprit) pour plusieurs raisons :

- Il est encore légal dans beaucoup de pays, ce qui le rend moins risqué à utiliser que les autres drogues illicites;
- Ses effets arrivent plus vite et cessent assez rapidement, ce qui le rend plus pratique que les autres enthéogènes comme le LSD ;
- *Salvia divinorum* est facile à cultiver, ce qui la rend potentiellement disponible à tout moment et à moindres coûts ;
- Enfin, son principe actif peut être isolé assez facilement pour des personnes disposant d'un minimum de connaissances en phyto-chimie.

Bien que la *Salvia* soit très attractive, la plupart de ses consommateurs (90% environ) trouvent l'expérience « extrêmement troublante, effrayante et trop intense » [15].

Beaucoup n'éprouvent pas le désir de répéter cette première expérience.

1.1.3.2 Un sujet de recherche scientifique

Plus que son potentiel récréatif, c'est le potentiel thérapeutique de la sauge divinatoire qui est actuellement étudié par la communauté scientifique. Comme nous le présenterons dans les chapitres suivants, la salvinorine A et ses dérivés possèderaient des effets antidépresseurs, antispasmodiques et permettraient de lutter contre l'addiction

à certaines drogues, comme la cocaïne.

De plus, la salvinorine A et ses différents dérivés sont considérés par certains scientifiques comme de nouveaux outils de recherche permettant d'avoir une meilleure connaissance des phénomènes contrôlés par les récepteurs opioïdes.

1.1.3.3 Salvia divinorum et internet

Salvia divinorum est de plus en plus connue et de plus en plus disponible dans le monde occidental. Un sondage américain, le National Survey on Drug Use and Health, subventionné par la Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), a estimé que pour l'année 2006, 750 000 personnes avaient consommés *Salvia divinorum* et que 1.8 millions de personnes (de plus de 12 ans) l'avaient utilisée au moins une fois dans leur vie [16]. Cette étude montre également que l'utilisation de *Salvia divinorum* est non négligeable par rapport à celle d'autres hallucinogènes comme le LSD, l'ecstasy ou le PCP (phencyclidine). Il y aurait même eu en 2006 plus de consommateurs de *Salvia* que de LSD ou de PCP.

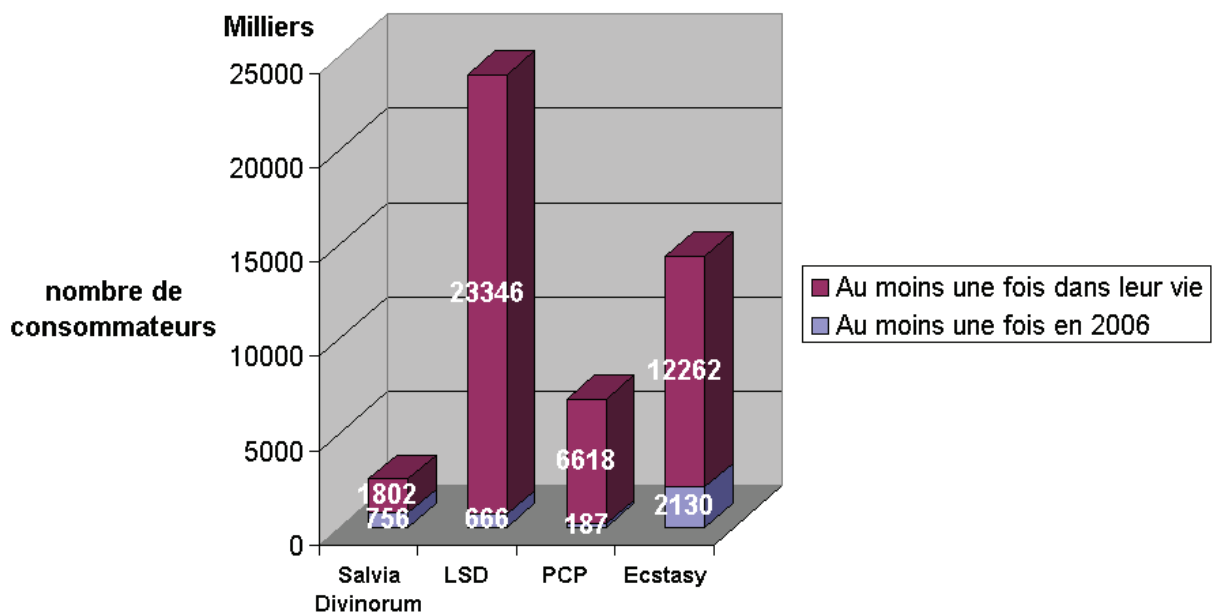


Figure 3- Consommateurs de plantes hallucinogènes

De plus, la popularité de *Salvia divinorum* est très importante chez les jeunes. Une étude publiée dans le magazine scientifique « Drug and Alcohol Dependence » [17] a indiqué que 4.4% des 1500 étudiants interrogés dans un lycée des USA avaient consommé de *Salvia divinorum* en 2007.

C'est en partie grâce à internet que *Salvia divinorum* est aussi populaire. L'émergence de ce media dans les années 90 a permis la croissance de nombreux commerces en ligne permettant aux internautes du monde entier de se procurer des plantes vivantes, des feuilles séchées ou des extraits de Salvia. Dans une étude publiée dans le Journal of Substance Abuse Treatment en 2008 [18], il ressort que, sur les 100 premiers résultats des moteurs de recherche, 58 % des sites web proposent de vendre de la sauge divinatoire ou possèdent des liens vers des sites vendant cette dernière. Par ailleurs, 78 % de ces sites prônent l'utilisation de *Salvia divinorum*. Voici une présentation de 3 sites influents.

www.sagewisdom.org : ce site, réalisé par Daniel Siebert, est la véritable bible de

Salvia divinorum. Il inclut un guide gratuit expliquant les meilleurs moyens de consommer la plante. Ce site offre de nombreuses informations sur les façons de se procurer de *Salvia*, les manières de la cultiver et les manières d'éviter les conséquences négatives liées à sa consommation. La croissance du nombre d'articles référencés sur ce site dénote également de la popularité de *Salvia divinorum* (65 articles en 2001, 100 en 2005 et 220 au 15/06/2011 ; étude réalisé grâce à l'outil en ligne www.archive.org).

www.youtube.com: sur ce site de partage de vidéos en ligne, les consommateurs de *Salvia* partagent leurs expériences et s'affrontent à coup de « *Salvia* x20, x30 ou x40 ». Des recherches sur Youtube sur les termes « *Salvia* », « *Salvia* trip » et « *Salvia* guide » retournent respectivement 7500, 5500 et 50 articles (au 15/06/2011).

www.google.com : Sur ce célèbre moteur de recherche, une simple recherche sur les termes «*Salvia divinorum* » et « *Salvia divinorum* online sale » retourne respectivement 650 000 et 82 000 résultats (recherche effectuée le 15/06/11). Grâce au générateur de mots clés google [19] (<https://adwords.google.com/select/KeywordToolExternal>), nous avons pu isoler le nombre de recherches mensuelles réalisées sur google sur des mots clés relatifs à *Salvia divinorum* et comparer ces recherches avec celles réalisées sur les autres hallucinogènes comme le LSD, le PCP ou l'ecstasy. Plus d'un million de recherche sont effectuées mensuellement sur le terme « *Salvia* » et 135000 sur « *Salvia divinorum* ». Par ailleurs, le nombre de recherches google réalisées sur *Salvia* est du même ordre que celles réalisées sur le LSD ou l'ecstasy. Voici les résultats détaillés de cette mini-étude (menée le 15/06/2011).

Recherches mensuelles

Mot clé	(en millier)
Salvia	1220
salvia divinorum	135
buy salvia	33
salvia trip	15
salvia extract	8

Tableau 1 - Nombre de recherches mensuelles google sur *Salvia divinorum*

Mot clé Recherches mensuelles (en millier)

Salvia	1220
LSD	1220
Ecstasy	550
PCP	50

Tableau 2 - Nombre de recherches mensuelles google sur 4 hallucinogènes populaires

Dans une étude publiée en 2011, il a été montré que *Salvia divinorum* est un des 5 substituts légaux (legal highs en anglais) les plus commercialisés sur internet au

Royaume-Unis [20].

1.2 Botanique

Salvia divinorum est une des 1000 espèces de sauge (*Salvia*). Elle est ainsi membre de la famille des menthes ou Lamiacées (*Lamiaceae*).



Figure 4 - Carte d'identité de la sauge divinatoire

Le tableau ci-dessous présente la classification classique de cette plante.

Règne	Plantes (<i>plantae</i>)
Sous-règne	tracheobionta
Division	Angiospermes (<i>Magnoliophyta</i>)
Classe	Dicotylédones (<i>Magnoliopsida</i>)
Sous-classe	Gamopétales (<i>Asteridae</i>)
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiacées (<i>Lamiaceae</i>)
Genre	Sauge (<i>Salvia</i>)

Tableau 3- Classification classique de la sauge divinatoire

1.2.1 Rappel sur la famille des Lamiacées

La famille des Lamiacées appartient à la division des Angiospermes. A ce titre, les

ovules sont cachés dans un carpelle ou pistil. Les lamiacées sont des plantes ligneuses ou vivaces par le rhizome (le rhizome est une tige charnue qui se développe de façon horizontale le plus souvent dans la terre).



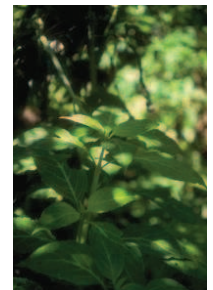
La tige des lamiacées est quadrangulaire et velue ; les feuilles opposées sont dites décussées c'est-à-dire qu'elles sont opposées et superposées deux à deux. Ces dernières sont dentées, glanduleuses et velues. Les fleurs sont isolées ou regroupées en inflorescences ; ces inflorescences correspondent à l'arrangement des fleurs sur la hampe florale ; il existe différents modèles : grappe, ombelle, corymbe, capitule... Dans le cas des lamiacées, les glomérules sont en épi ; les fleurs sont sessiles, c'est-à-dire qu'elles n'ont pas de pédoncule et sont directement attachées et serrées sur la tige. Les fleurs sont hermaphrodites zygomorphes. Une fleur zygomorphe définit une symétrie bilatérale.

La famille des Lamiacées ou Labiées peut être caractérisée par leur formule florale suivante :

$$(5S) + [(5P) + 4E] + (2C)$$

1.2.2 Description de *Salvia divinorum*

Signe distinctif des Lamiacées, la tige de *Salvia divinorum* est quadrangulaire [21]. Cette tige est creuse, charnue et craquante ; elle est translucide mais d'un vert plus foncé au niveau des nœuds. Elle se casse très facilement, ce qui va s'avérer être un atout pour sa multiplication. Sa hauteur peut varier de 0.5 à 1.50 m [22].



Les feuilles (15-20 cm de long et 5-10 cm de large) sont vertes foncées et dentelées. Elles sont opposées deux à deux et ont une forme ovale ou elliptique. Elles sont

acuminées, c'est-à-dire que l'extrémité se termine brusquement en pointe. Le pétiole est à peine différencié de la feuille. La face supérieure de la feuille est glabre. Sa face inférieure est de type légèrement ponctuée-glanduleuse.

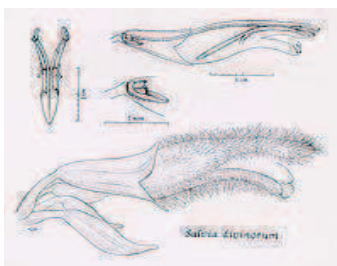


Figure 5 - Feuilles de *Salvia divinorum*

Les racèmes sont simples et leur taille varie de 30 à 40 centimètres de haut. La tige est formée de nœuds d'où naissent les feuilles ; ces nœuds sont espacés de 2 à 4 cm.

Les bractées sont dites sessiles car elles sont directement fixées à la tige. Ces feuilles sont concaves, elles aussi acuminées et dont les dimensions peuvent aller jusqu'à 3 cm de long et 1 cm de large. Elles sont caduques.

La petite tige qui porte la fleur (ou pédicelle) est droite, velue et de couleur violette. Le



calice, qui est formé par les sépales s'élargit de la base vers l'apex et a une grandeur de 10 à 12 mm. Il est de couleur pourpre. La



corolle sigmoïde de 28 mm de long est recouverte de poils translucides (0,5 à 2 mm). Cette dernière est formée de deux lèvres de tailles différentes où la lèvre supérieure est plus longue. L'intérieur de la corolle est dépourvu de poils et est plutôt blanc. La lèvre supérieure ou galea mesure 8 à 10 mm de long alors que la lèvre inférieure n'est que de 5 mm de long pour 7 mm de large ; cela lui donne une forme aplatie.

Les étamines sont incluses dans le casque ou la galea. Ils se situent au niveau de la gorge de la fleur. Les anthères mesurent 2 mm de longueur. Les stigmates sont de couleur blanche.

La graine comporte une couche dure qui forme l'akène. C'est un petit tubercule de couleur brune. C'est akène est un fruit sec.



Figure 6 - Fleur de *Salvia divinorum*

1.2.3 Une fertilité délicate

De part sa corolle très étroite et sa lèvre inférieure aplatie il semble que l'accès à *Salvia divinorum* soit difficile pour les pollinisateurs. En effet, Reisfeld a observé qu'un très grand nombre de pollinisateurs (abeilles, bourdons, certains oiseaux) ne s'attardaient pas sur *Salvia divinorum*. Le comportement des insectes et des oiseaux peuvent être dus à la corolle blanche et à la floraison sporadique de *Salvia* [21].

Un des autres problèmes de *Salvia divinorum* est la viabilité de ses graines. À la différence des autres espèces de sauge, *Salvia divinorum* produit des graines qui

germent rarement. Il semble qu'un processus anormal se produise lorsque le pollen atteint l'ovaire de cette plante. Pourtant, après analyse, l'appareillage chromosomique est normal. Suite à cette découverte, une notion de plante hybride a été évoquée par Reisfeld [21].

Valdès a réalisé une étude sur la pollinisation des *Salvia divinorum* [23]. Il a pollinisé 14 fleurs et seulement 4 ont réussi à produire des graines. Il a également étudié la floraison de *Salvia* en fonction de la durée de la journée. Il en conclut que, plus la nuit est longue, meilleure est la floraison [24].

De son côté, grâce à la pollinisation à la main, Reisfeld a réussi à prouver que l'infertilité de *Salvia divinorum* n'est pas liée à un manque de pollen. Il a étudié toutes les phases de la pollinisation à la germination de la graine et du fruit mais n'arrive pas à une explication plausible de cette infertilité.

1.2.4 Zone de culture

Salvia divinorum est une plante qui repousse tous les ans. Il est cependant nécessaire que les conditions de températures soient optimales. Elle a beaucoup de mal à fleurir et sa production de graines en vue de la germination est quasiment impossible. C'est donc lorsque les branches se cassent et s'enracinent que la plante se multiplie ; c'est un **bouturage naturel**. Un enracinement de la bouture dans la terre ou dans l'eau est possible.

Salvia divinorum est une plante qui se prête très bien aux milieux intérieurs. Elle est aussi bien à l'extérieur si le sol est bien arrosé et un peu acide mais avec une grande concentration d'humus. Quand le climat ne s'y prête guère, on peut cultiver la sauge divinatoire en pot, la garder à l'extérieur l'été et à l'intérieur l'hiver.

Salvia divinorum est originaire du Mexique de la région d'Oxaca. Le milieu de pousse est un endroit généralement humide, où la lumière du jour est abondante. Les plants de *Salvia* se situent le long de berges rocheuses, ce qui permet aux branches cassées de s'enraciner dans le sol humide et de repousser. C'est au niveau des nœuds que les racines reprennent, que la tige soit encore vivante ou morte. Dans cet environnement, la floraison de *Salvia divinorum* intervient entre septembre et mai [2].

La lumière joue un rôle important dans les processus de croissance ou floraison de la plante. Une durée d'ensoleillement inférieure à 10h par jour est propice à la floraison de la plante. Un ensoleillement de 12 à 18h favorisera la croissance de la plante [21].

1.2.5 Récolte, séchage et conservation

Il faut attendre au moins un an avant de récolter les premières feuilles.

Si plusieurs plantes sont cultivées, il est préférable de cueillir un nombre égal de feuilles sur chaque plante, afin d'éviter d'imposer trop de stress sur une seule plante. La méthode la plus simple et naturelle est d'attendre que les feuilles meurent et tombent, mais cela nécessite une bonne patience.

Il y a plusieurs méthodes pour sécher les feuilles [25] :

La méthode naturelle consiste à placer les feuilles sur un plat, dans une pièce à faible humidité. Ces feuilles doivent être retournées régulièrement jusqu'au séchage complet.

Une seconde méthode consiste à empiler les feuilles et à les couper en bandes de 0,5 cm. Cette pile doit être retournée une ou deux fois par jour jusqu'à ce que les feuilles soient sèches.

Une dernière méthode consiste à enfourner les feuilles à une température très basse

(moins de 70 °C) et attendre qu'elles soient croustillantes.

1.3 Chimie

De part sa rareté, peu d'études chimiques ont été menées au sujet de *Salvia divinorum*. Les premiers composants qui ont été isolé (en 1982 par Ortega [13] et 1984 par Valdès [14]) sont des néo-clérodanes diterpénoïdes [26]. Il s'agit de la salvinorine A et la salvinorine B.

Plus tard, d'autres composants ont été isolés [27, 28, 29]:

- salvinorines C à J,
- divinatorines A à F,
- salvinicines A à B,
- salvidivines A à D.

D'autres constituants ont été isolés de cette plante comme par exemple : nepetoidin B, dehydrovomifoliol, acide hardwickiique, isololiolide, méthyle cafféate, méthyle 3,4-dihydroxybenzoate, 3,4-dihydroxybenzaldehyde, et loliolide. A ce jour, aucun alcaloïde n'a été isolé à partir de *Salvia divinorum* [30].

1.3.1 Structure des principaux composants

1.3.1.1 Salvinorines

La structure moléculaire des salvinorines est présentée dans le schéma ci-dessous.

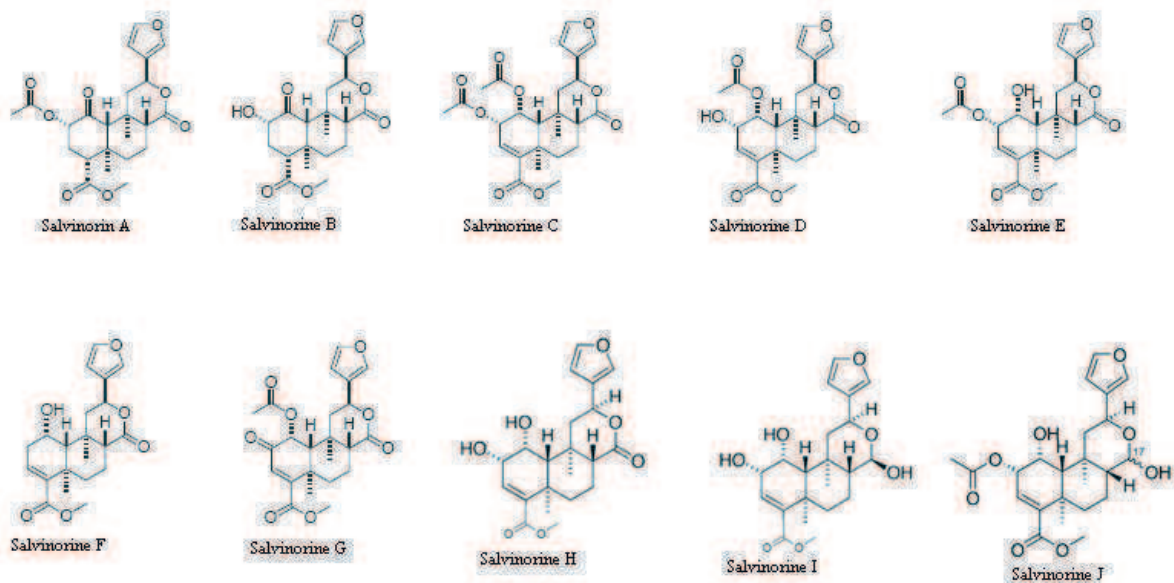


Figure 7 - Salvinorines [27, 28, 29]

Parmi toutes ces molécules, une se distingue aux yeux des chercheurs : Il s'agit de la salvinorine A. Elle a été identifiée comme le seul diterpène connu possédant des propriétés psycho-actives et est le premier hallucinogène ne contenant aucun groupement azoté. Comme cela sera présenté dans le chapitre sur la [Pharmacologie](#), la salvinorine A est le premier composé non alcaloïde, agoniste sélectif des récepteurs opioïdes kappa (KOR).

Dans les feuilles de *Salvia divinorum*, la quantité de salvinorine A se situe entre 0,8 et 4 mg/g de feuilles sèches.

Enfin, dans une publication de 2004 [26], D. Siebert a montré que les salvinorines étaient sécrétées sous la forme d'une résine, qui s'accumule sous la membrane de trichomes glanduleux peltés (trichomes typiques de la famille des Lamiacées, qui synthétisent souvent des diterpènes). Même s'il ne l'a pas démontré par l'expérience, D. Siebert a déclaré que les trichomes glanduleux peltés étaient probablement des sites de synthèse des salvinorines.

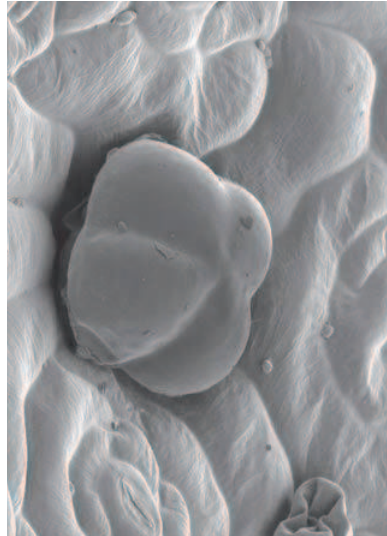


Figure 8 - Microscopie Electronique à Balayage d'un trichome glanduleux pelté

1.3.1.2 Divinatorines

La structure moléculaire des divinatorines A à F est présentée dans le schéma ci-dessous.

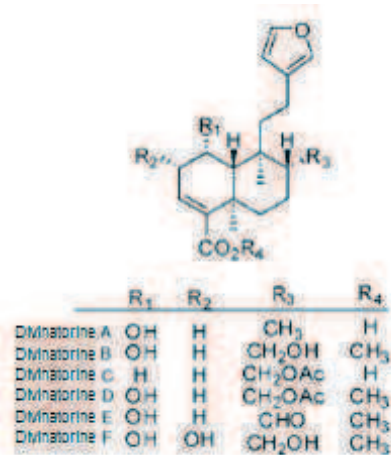


Figure 9 - Divinatorines [27, 28]

1.3.1.3 Salvinicines

Leurs structures moléculaires sont présentées dans le schéma ci-dessous.

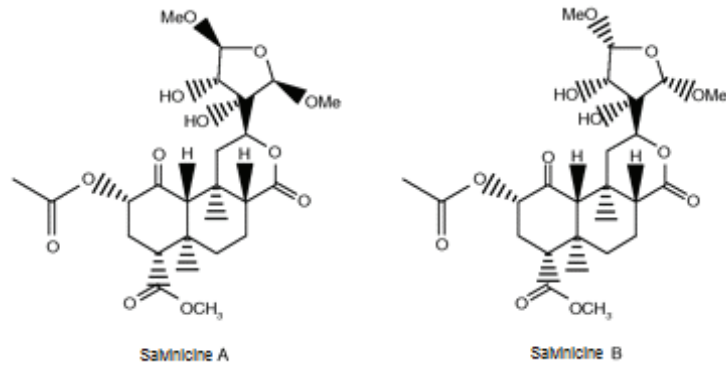


Figure 10 - Représentation moléculaire des salvinicines [27]

La salvinicine A possède une affinité pour les récepteur kappa opioïdes [30].

1.3.1.4 Salvidivines

La structure moléculaire des salvidivines est présentée dans le schéma ci-dessous.

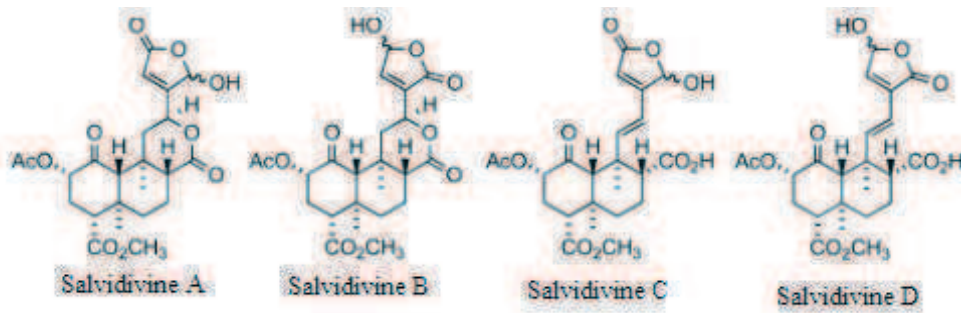


Figure 11 - Représentation moléculaire des salvidivines [28]

La salvidivine A est le premier néoclerodane naturel possédant une activité antagoniste sur les récepteurs kappa. En général, les antagonistes aux récepteurs opioïdes ont des effets permettant de lutter contre l'overdose aux opioïdes, la dépendance à l'alcool et aux stupéfiants, l'addiction aux jeux [30].

1.3.1.5 Autres

L'illustration ci-dessous présente la structure moléculaire d'autres composants de *Salvia divinorum*.

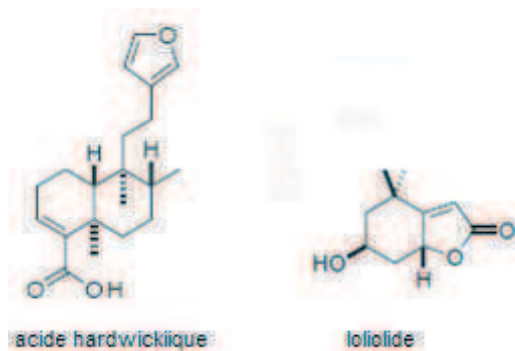


Figure 12 - Représentation moléculaire de l'acide hardwickiiique et du lololide [4]

Il a été démontré que les loliolides avaient des propriétés répulsives contre les fourmis [31]

1.3.2 Synthèses des principaux composants

1.3.2.1 Extraction

Ce paragraphe décrit un procédé d'isolement des salvinorines A à F et des divinorines A à C mis au point par Thomas Munro [4].

- Réduire des feuilles séchées de *Salvia divinorum* en **poudre** et les imprégner d'acétone pendant 1h.
- Filtrer et évaporer le mélange sous pression réduite (rotavapor, concentration) afin d'obtenir un **goudron de couleur vert foncé**.
- Purifier par chromatographie flash sur colonne sur un gel de silice (FCC : Flash Column Chromatography) avec l'aide de filtre et de charbon actif, en éluant avec un gradient depuis l'acétone jusqu'à l'éther de pétrole afin d'avoir une masse semi-cristalline de couleur ambre.
- Réaliser plusieurs recristallisations dans le méthanol et l'éthanol afin d'isoler la salvinorine A.

Via ce mode opératoire, T. Munro est parvenu à obtenir 2.64 g de cristaux de salvinorine A à partir de 860 g de feuilles séchées.



Figure 13 - Microscopie Electronique à Balayage de cristaux de salvinorine A [4]

A partir du reste de la teinture, il est possible d'isoler d'autres composants :

- Purifier le reste de la teinture par FCC sur un gel de silice (éluant = gradient 5:95 - 50:50 acétone/ CH_2Cl_2).
- Réaliser une Chromatographie sur Couche Mince (éluant = 50:50 acétone/ CH_2Cl_2).

Cette CCM divise la teinture en 4 séries A, B, C et D, dont les facteurs de rétention sont respectivement 0.62, 0.36 à 0.53, 0.18 et 0.12.

- A partir de la série A : une FCC (éluant = gradient 50:50 – 80:20 éther/éther de pétrole) permet d'isoler la salvinorine C, l'acide hardwickiique et de la salvinorine A (après recristallisation dans de l'éthanol).
- A partir de la série B : une FCC (éluant = gradient 70:30 – 90:10 éther/éther de pétrole) suivie d'une recristallisation dans du méthanol permet d'isoler la salvinorine B.
- A partir de la série C : une trituration dans de l'éther chaud permet d'isoler la salvinorine D.

- A partir de la série D : des FCC répétées (éluant = 60:40 éther/éther de pétrole et 4:96 méthanol/CH₂Cl₂) permet d'isoler la divinatorine A.

Enfin, à partir de la teinture de la série C, il est possible d'isoler de nouvelles salvinorines et divinatorines. Voici la procédure à suivre :

- Purifier le reste de la teinture de la série C par FCC sur un gel de silice (éluant = gradient 60:40 – 100:0 éther/éther de pétrole).
- Réaliser une CCM (éluant = 70:30 éther/éther de pétrole).

Cette CCM divise la teinture en 4 nouvelles séries C1, C2, C3 et C4, dont les facteurs de rétention sont respectivement 0.43 à 0.40, 0.28 à 0.21, 0.17 et 0.13.

- A partir de la série C1 : des FCC répétées (éluant = 20:80 acétone/éther de pétrole et gradient 40:60 – 60:40 éther/ éther de pétrole) permet d'isoler la divinatorine C.
- A partir de la série C2 : des FCC répétées (éluant = 25:75 acétone/éther de pétrole et gradient 60:40 – 100:0 éther/ éther de pétrole) permet d'isoler la divinatorine B.
- A partir de la série C3 : des FCC (éther/pétrole, acétone/pétrole and acétate d'éthyle/pétrole) permettent d'isoler des suppléments de divinatorine B et un reliquat qui, après HPLC (60:40 acétate d'éthyle/ éther de pétrole) permet d'isoler la salvinorine E et la salvinorine F.
- La série C4 est constituée de salvinorine D additionnelle.

Le tableau ci-dessous présente les différents rendements de cette méthode d'isolement.

Composant	Rendement (en mg/kg)
salvinorine A	3400
salvinorine B	15
salvinorine C	254
salvinorine D	132
salvinorine E	3
salvinorine F	1
divinatorine A	42
divinatorine B	48
divinatorine C	27

Tableau 4 - Rendement d'extraction de 9 molécules par la méthode de Munro [4]

En 2008, une autre méthode d'extraction de la salvinorine A a été mise au point par un groupe de chercheurs japonais, avec un rendement compris entre 3.2‰ et 5‰ [32].

1.3.2.2 Synthèse chimique de la salvinorine A

Les tentatives de synthèse chimique de la salvinorine A sont limitées du fait de la relative difficulté à construire des structures chimiques possédant 7 centres asymétriques et 5 fonctions oxygénées. Toutefois, depuis 2007, quelques équipes de chercheurs proposent des procédés de synthèse de cette molécule.

En 2007, Evans et al. ont réalisé la synthèse de la salvinorine A en 29 étapes, via des réactions de Michael en cascade sur un lactone macrocyclique à 14 membres [33].

En 2008, Hagiwara et al. ont proposé une synthèse de la salvinorine A en 20 étapes, à partir d'hydroxy-cétone 5 de Wieland-Miescher [34].

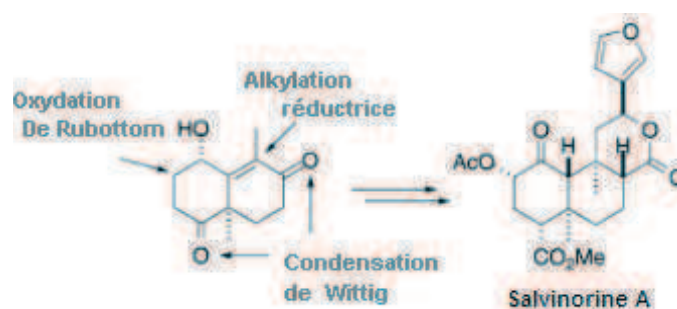


Figure 14 - Synthèse en 20 étapes de la salvinorine A [34]

Plus récemment, en 2009, l'équipe d'Hagiwara [35] a accompli la synthèse en 13 étapes de la salvinorine A en réalisant 3 doubles séquences :

- Synthèse de bis(enol)-triflate,
- Double carbonylation du bis(enol)-triflate,
- Double réduction conjuguée via du di-iodure de samarium.

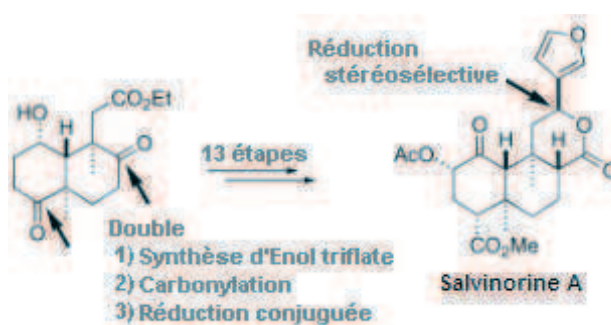


Figure 15 - Synthèse en 13 étapes de la salvinorine A [35]

Du fait de son extraction ou de sa synthèse on s'aperçoit, de part les résultats obtenus, que l'utilisation de la salvinorine A risque d'être très compliquée à échelle industrielle. La synthèse d'une molécule possédant 7 cycles asymétriques et 5 fonctions oxygénées est extrêmement délicate. Tant que les techniques d'obtention ne permettront pas d'avoir de meilleurs rendements ou des synthèses plus faciles, il sera difficile d'envisager un futur « thérapeutique » pour cette molécule.

1.4 Pharmacologie

Salvia divinorum possède des propriétés hallucinogènes. Le composant actif de cette plante est la salvinorine A, dont la structure moléculaire lui permet de se fixer sur des récepteurs spécifiques – les récepteurs kappa opioïdes.

Ce chapitre a pour objectif de présenter la pharmacologie de la salvinorine A et de ses principaux analogues.

1.4.1 Rappels de neuropharmacologie

Les récepteurs opioïdes sont très largement distribués dans le cerveau. Situés au sein des systèmes dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques, ils permettent le contrôle de la libération des diverses monoamines d'action centrale (dopamine, noradrénaline et sérotonine). Ces récepteurs modulent plusieurs fonctions dont la réponse à la douleur, au stress et le contrôle des émotions.

Il existe 3 types de récepteurs opioïdes :

- **Les récepteurs mu (μ)** : Une molécule agoniste de ces récepteurs permet une analgésie grâce à une action au niveau du tronc cérébral ; les autres effets possibles sont l'euphorie ou encore la régulation du volume courant respiratoire.

- **Les récepteurs delta (δ)** : Leurs agonistes entraînent également une euphorie et une régulation du système respiratoire.
- **Les récepteurs kappa (κ)** : L'analgésie provoquée est due à une action au niveau médullaire cette fois ci ; la sédation, la dysphorie (opposé de l'euphorie), et les hallucinations font également parti des effets possibles. La stimulation des récepteurs kappa situés sur les terminaisons des neurones dopaminergiques par des agonistes spécifiques (en présynaptique) diminue la libération de dopamine. L'activation des récepteurs kappa entraîne des troubles de l'humeur [36]. Les récepteur κ sont eux mêmes divisés en trois sous-types κ_1 , κ_2 et κ_3 . Cependant, la fonction et l'effet pharmacologique de ces différents sous-types n'a pas encore été clairement identifiée. Ces récepteurs sont très impliqués dans les différentes structures limbiques responsables des phénomènes liés à l'addiction (système dopaminergique). Le système limbique se situe à la base du système nerveux et permet la mise en mémoire des émotions vécues. Ces structures contrôlent de nombreuses fonctions cognitives comme les émotions, la motivation, l'apprentissage et la mémoire. Enfin, les récepteurs kappa opioïdes sont connus pour leur rôle dans certains troubles psychiques psychodysleptiques à fortes doses [37]. Des études cliniques sur des volontaires sains, testant les effets de deux agonistes sélectifs des récepteurs opioïdes kappa ont permis de préciser ces manifestations psychiques. Les troubles décrits varient de la simple confusion aux phénomènes de dépersonnalisation, déréalisation et distorsions visuelles avec troubles de la perception corporelle, spatiale ou temporelle.

1.4.2 Sites d'actions de la salvinorine A

Les dernières publications sur *Salvia divinorum* tentent d'éclairer un maximum le

mécanisme d'action de son principe actif : la salvinorine A. En effet, contrairement aux autres drogues psychédéliques, son mode d'action est totalement inhabituel.

1.4.2.1 Des sites d'actions différents des hallucinogènes courants

C'est en 1994, que Daniel Siebert a découvert que *Salvia divinorum* agissait sur des sites différents des hallucinogènes courants [38].

A cette époque, il a effectué de nombreuses expériences dans le but de déterminer ce site d'action. Pour ce faire, il fait appel à des volontaires, qui ont testé différentes techniques de consommation de *Salvia divinorum* :

- la mastication suivie de l'absorption,
- ou la mastication sans absorption.

Ces expériences ont permis de démontrer que les feuilles ingérées voient leur principe actif inhibé par les sucs gastriques avant qu'elles ne puissent passer dans le sang. A contrario, lorsque la salvinorine A est absorbée pure, inhalée ou vaporisée, elle a une activité plus importante.

Son expérience la plus intéressante est celle qu'il a réalisé avec le Novascreen®, qui a permis de passer au crible un large éventail de sites de fixation (près de 42) possibles pour la salvinorine A : des récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques, des canaux ioniques... Ces récepteurs sont généralement utilisés pour la caractérisation des autres substances hallucinogènes. Les hallucinogènes montrent habituellement une inhibition concurrentielle avec les composés et les récepteurs tels les 5HT2a (récepteur sérotoninergique).

Les résultats de cette expérience ont permis de montrer que la salvinorine A possédait une très faible affinité pour tous ces récepteurs.

1.4.2.2 Site d'action : Les récepteurs kappa opioïdes

Les sites d'actions de la salvinorine A ont été découverts en 2002 par Bryan Roth et son équipe [39]. C'est par la réalisation d'expériences in vitro qu'a été démontrée l'affinité de la salvinorine A pour les Récepteurs kappa opioïdes (KOR).

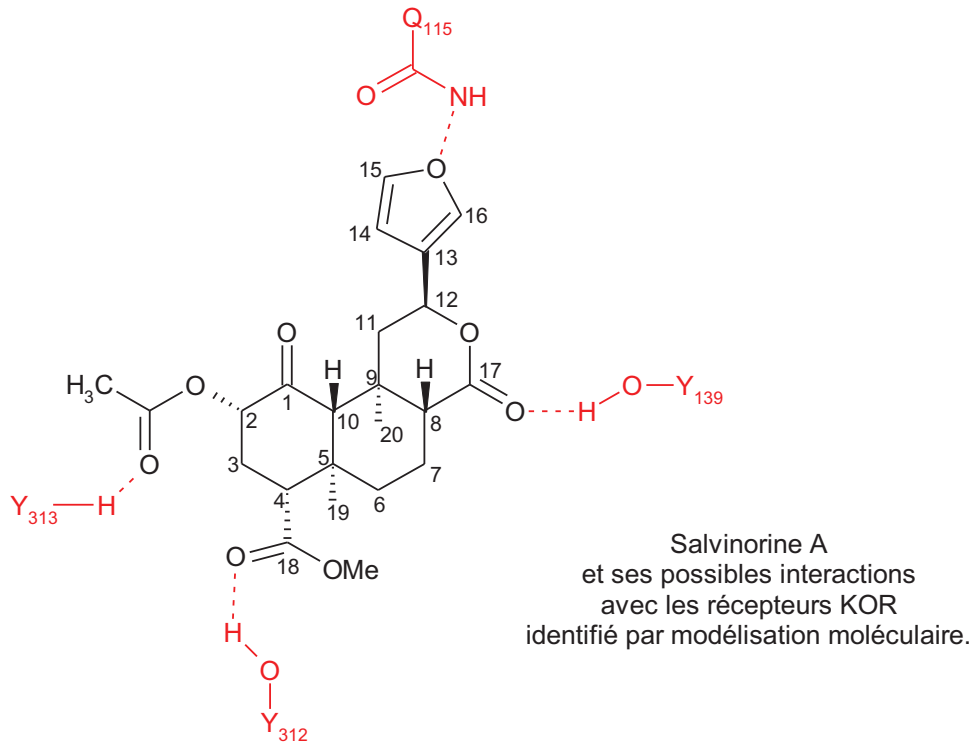


Figure 16 – Interactions possibles de la salvinorine A avec les récepteurs KOR

A partir de cette découverte, de nouvelles études ont permis de mettre en évidence la force d'affinité de la salvinorine A par rapport à d'autres substances agonistes des récepteurs kappa ($K_i = 7.9$ nM) [38, 40]. Le K_i est la constante d'inhibition, en nM, servant à mesurer l'affinité aux récepteurs. Plus le K_i est faible et plus la molécule a d'affinité. A quantité égale, la salvinorine A est beaucoup plus puissante que les autres substances testées.

D'autres expériences réalisées sur des animaux ont également permis de prouver l'action de la salvinorine A sur la libération de la dopamine. Cette expérience démontre

à nouveau la relation de la salvinorine A avec les KOR [41]. Il est d'ailleurs intéressant de constater que la salvinorine A peut produire une modulation bidirectionnelle de la sensibilisation aux agonistes des récepteurs dopaminergiques [42] (une forte dose de salvinorine A augmente les effets des agonistes à la dopamine, alors qu'une faible dose réduit ces effets).

A noter que, en comparaison aux autres agonistes aux KOR, la salvinorine A active les KOR en engendrant une plus faible internalisation de ces derniers. L'internalisation des récepteurs est responsable du phénomène de tolérance [43].

1.4.2.3 Relation Structure Activité (RSA) de la salvinorine A

Du fait de sa remarquable affinité avec les KOR, les groupes fonctionnels de la salvinorine A ont été modifiés dans le but d'étudier l'affinité pour les KOR des analogues de la salvinorine A. Ces études ont permis de clarifier la relation structure activité du pharmacophore. Une centaine d'analogues ont été étudié par Prisinzano et Rothman en 2008 [30] incluant des modifications au niveau de 5 positions principales de la molécule :

- Le cétone en position 1 ;
- Le groupe acetoxy en position 2,
- Le groupe ester méthylique en position 4,
- Le cycle furanique en position 12,
- Le carbonyle en position 17.

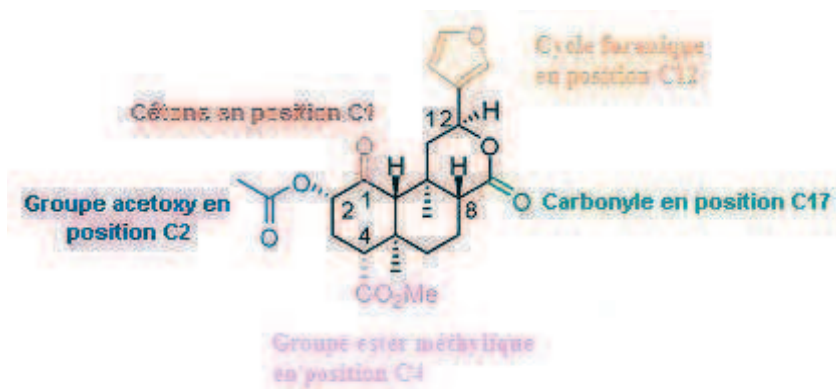


Figure 17 – Les 5 groupes fonctionnels de la salvinorine A

Ces différentes études ([27] et [30]) ont permis d'aboutir à la relation structure-activité suivante:

- Le cétone en position 1 n'est pas nécessaire pour l'affinité avec les KOR.
- Le groupe acétoxy en position 2 tolère quelques modifications. Son remplacement par de petits groupes alkyls favorise l'affinité avec les KOR. A cette position, les groupes aromatiques favorisent l'affinité avec les récepteurs mu-opioïdes (MOR).
- Le groupe ester méthylique en position 4 est nécessaire pour l'affinité avec les KOR. Il est un élément essentiel du pharmacophore.
- Le furane en position 12 est nécessaire pour l'affinité avec les KOR. Il est un élément essentiel du pharmacophore.
- Le carbonyle en position 17 n'est pas nécessaire pour l'affinité avec les KOR.

1.4.3 Propriétés de plusieurs analogues de la salvinorine A

Comme la relation structure-activité de la salvinorine A l'indique, le groupe acétoxy en position 2 tolère quelques modifications permettant d'augmenter l'affinité de cette molécule pour les KOR et les MOR.

Cette section présente 3 analogues de la salvinorine A possédant des propriétés pharmacologiques intéressantes.

1.4.3.1 2-methoxymethyl-salvinorine B

Le 2-methoxymethyl-salvinorine B [44] est un analogue de la salvinorine A qui possède une affinité aux KOR 3 fois supérieure à celle de cette dernière. Sa durée d'action est 5 fois plus importante que celle de la salvinorine A. Cependant, cette molécule favorise l'internalisation des KOR, ce qui implique qu'elle peut engendrer un phénomène de tolérance. De plus, le 2-methoxymethyl-salvinorine B possède un effet antalgique et hypothermique. Il est le meilleur agoniste au KOR connu à ce jour.

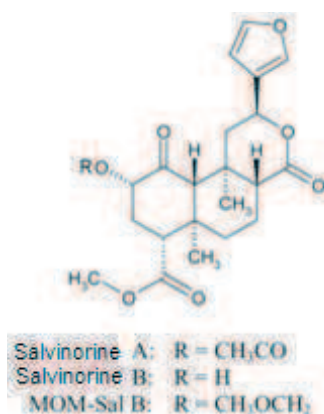


Figure 18 - Structure moléculaire du 2-methoxymethyl-salvinorine B [44]

1.4.3.2 L'analogue N-méthylacétamide de la salvinorine A

En 2008 [45], Beguin et al. ont montré que l'analogue de la salvinorine A possédant un N-méthylacétamide (ou NMA) en position C2 possédait une affinité pour les KOR équivalente à celle de la salvinorine A. En revanche, le NMA est plus stable que la salvinorine A *in vivo* et son effet dure 6 fois plus longtemps. Enfin, le NMA est actif après injection par voie orale (2mg/kg), au contraire de la salvinorine A.

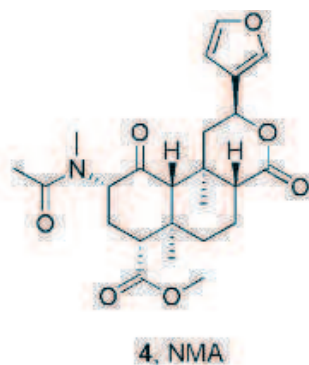


Figure 19 - Structure moléculaire de l'analogue NMA de la salvinorine A [45]

1.4.3.3 Herkinorine

L'herkinorine est un analogue de la salvinorine A qui possède la particularité d'être un agoniste complet des récepteurs kappa opioïdes et mu opioïdes [30]. C'est le premier agoniste non azoté des MOR. Cette molécule possède une activité sur les MOR 25 fois supérieure à celle de la salvinorine A. Son activité sur les KOR est quant à elle 47 fois inférieure à celle de la salvinorine A.

Contrairement à la plupart des opioïdes, l'herkinorine ne provoque pas l'internalisation des récepteurs mu opioïdes (même lorsque ceux-ci sont couplés à la protéine G) et n'induit donc pas de phénomène de tolérance. A l'inverse, la morphine engendre une internalisation des récepteurs en présence de la protéine G, ce qui limite son utilité. Ce phénomène s'appelle la down régulation [46] lorsque le nombre de récepteurs à la surface de la cellule diminue.

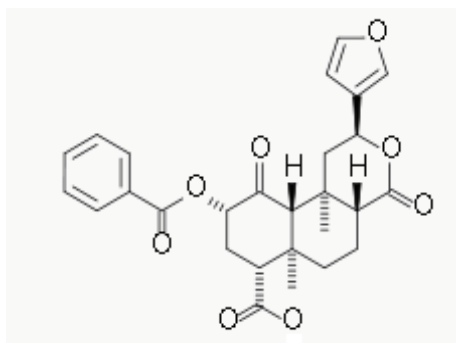


Figure 20 - Structure moléculaire de l'herkinorine [43]

2. Conduite addictive

Des études réalisées en 1986 [47] ont démontré les effets très psychiques des agonistes des KOR : hallucinations, dépersonnalisations, distorsions visuelles. On peut donc s'attendre à ce que les effets de *Salvia divinorum* soient assez proches de ceux-là, bien que cette substance soit naturelle.

La salvinorine A est l'hallucinogène naturel le plus puissant. En effet, il est possible d'obtenir des effets importants avec seulement 1 mg de salvinorine A. Comme précisé auparavant, ces effets découlent de sa fixation sur les récepteurs kappa opioïdes. La salvinorine A altère la réalité, provoque des hallucinations et induit tous les effets relatifs à la connexion qu'il existe avec les structures limbiques. Ces effets sont dépendants de la quantité de salvinorine A absorbée [48] :

- A faibles doses : des rires spontanés, des hallucinations légères ou un sens accru de l'environnement (couleur) sont rapportés.
- A doses intermédiaires : les hallucinations visuelles sont de plus en plus fortes et de plus en plus sensibles. Une sensation de « chute » est ressentie. Cette sensation est identique à ce que l'on ressent durant la phase du sommeil léger.
- A doses plus élevées : les effets sont d'autant plus puissants. Il y a des possibilités de sensation de vertige, de perte de la parole ou de réalité alternative.

Les effets ressentis dépendent également de la méthode de consommation employée [49] :

- L'inhalation de salvinorine A est la méthode qui permet d'obtenir des effets proches de ceux procurés par l'herbe fraîche. Ils débutent après 30s et ne durent

pas plus de 30 minutes. Pour que cette technique se révèle efficace, il est nécessaire que la salvinorine A soit inhalée immédiatement après sa vaporisation.

- Par voie orale, les premiers effets sont ressentis au bout de 5 à 10 minutes. Ces effets atteignent un plateau d'environ 1 heure puis diminuent ensuite graduellement.

2.1 Expériences utilisateurs

Cette section a pour objectif de décrire les expériences des consommateurs de *Salvia divinorum*. Il ne se base pas sur des données scientifiques mais simplement sur le ressenti et le vécu de ces utilisateurs.

De très nombreuses expériences sont décrites sur de nombreux sites internet consacrés à *Salvia divinorum*. Pour beaucoup, cette expérience se révèle être assez troublante de part la dissociation avec la réalité qu'elle engendre.

Dans ces témoignages, les usagers décrivent les effets de *Salvia divinorum* selon une échelle à 6 paliers. L'accès à ces paliers dépend de la quantité de principe actif ingérée :

- **S** : Effet Subtil : c'est la première phase. Elle entraîne une relaxation et des effets très légers.
- **A** : Perception Altérée : il se produit une modification de la perception des choses et de la pensée.
- **L** : Léger Etat visionnaire : cela résume les effets psychédéliques. La perception de la réalité est toujours présente mais certaines images viennent se superposer à cette dernière.
- **V** : Etat Visuel : à ce moment là, les consommateurs ferment les yeux et rentre

dans un rêve. C'est le voyage, tel que le décrivaient les chamanes.

- **I** : Identité Altérée : la perte de la conscience et de la réalité des choses est amorcée dans cette phase.
- **A** : Anesthésie : lorsque les doses en principe actif sont suffisantes, le consommateur peut atteindre ce palier. La perte de conscience peut aller jusqu'à plusieurs minutes. Une fois réveillé, le consommateur peut souffrir d'une légère amnésie.

Voici une énumération croissante des effets provoqués par *Salvia divinorum* :

- Perte de coordination physique,
- Fou rire,
- Altérations visuelles ou visions,
- Expérience de réalités multiples,
- Contemplation paisible,
- Compréhension profonde,
- Confusion totale,
- Voir ou faire partie d'un tunnel,
- Perte de la conscience d'être un individu,
- Expérience d'une géométrie "non euclidienne",
- Sentiment de voler, flotter ou tourbillonner,
- Sentiment d'être immergé dans un champ électrique,
- Sentiment d'appartenir à un tout plus grand,
- Sentiment d'être sous la terre ou l'eau,
- Idée de voyager dans le temps et/ou l'espace,

- Idée d'être un objet (une table, un mur etc.),
- Visions de motifs en formes de tube ou de serpent.

2.2 Effets à court et long terme

La plupart des consommateurs signale que certains effets persistent après le retour de la conscience et de la réalité environnante. A ce titre, des chercheurs ont réalisé une étude impliquant plus de 500 consommateurs afin de lister ces différents effets [50]. Il en résulte une classification de ces effets en 2 catégories : les effets à court terme et les effets à long terme.

D'après cette étude, les **effets à court terme** de *Salvia divinorum* sont:

- Perspicacité accrue : 47 %
- Meilleure humeur : 44,8 %
- Sérénité : 42,2 %
- Accroissement de la connexion avec l'univers ou la nature : 39,8 %
- Pensées étranges : 36,4 %
- Sensation d'irréalité : 32,4 %
- Sensation de flottement : 32 %

Chez certains novices, un accès de transpiration peut survenir au cours du voyage.

Cette étude révèle qu'**à long terme**, *Salvia divinorum* peut avoir des effets similaires à ceux d'un antidépresseur. 25.8% des sondés ont en effet ressenti une amélioration durable de leur humeur (plus de 24h).

2.3 Effets indésirables

Nous connaissons peu de choses à propos des effets indésirables sur la santé, à long terme ou à court terme, de *Salvia divinorum*. Ce manque d'informations peut amener à des hypothèses potentiellement dangereuses. Par exemple, l'hypothèse tendant à dire que *Salvia divinorum* est sûre car légale peut être erronée. En effet, à court terme, *Salvia divinorum* peut parfois affecter la coordination psychomotrice, l'équilibre et la perception de l'environnement [51]. Conduire sous l'influence de *Salvia divinorum* peut avoir des effets désastreux. Les effets de *Salvia divinorum* peuvent persister même après la fin du trip. La consommation de *Salvia divinorum* peut également provoquer une irritation de la gorge et des poumons, des maux de têtes et parfois des crises d'angoisse ou de panique.

Les effets psychologiques de *Salvia divinorum* à long terme n'ont pas encore été étudiés. Il n'est pas exclu que la consommation de *Salvia divinorum* puisse provoquer les mêmes séquelles mentales que celles provoquées par le cannabis. Il n'existe également aucune preuve que *Salvia divinorum* puisse entraîner une dépendance, bien que certains utilisateurs affirment rencontrer une accoutumance ou une dépendance à cette substance (moins d'1 % d'après un sondage réalisé par M. Baggott sur un échantillon de 500 personnes [50a]).

En octobre 2010 a été remis un rapport contenant les renseignements récoltés par le Centre Antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) au sujet de cas d'intoxication avec *Salvia divinorum*. Cette étude porte sur les années 2002 à 2010. Il mentionne 13 cas concernant 19 patients qui l'ont consommée soit par la chique, l'ingestion ou en la fumant. Les effets indésirables rapportés étaient surtout des hallucinations mal vécues ou bien des angoisses [50b].

2.4 Méthodes de consommation

Nous avons présenté précédemment les méthodes traditionnelles employées par les indiens mazatèques. Après eux, les premières personnes à avoir consommé de *Salvia divinorum* sont les scientifiques qui l'ont découverte. Wasson a pour la première fois ingéré des feuilles de *Salvia* en 1961 et absorbé une infusion préparée à base de feuilles de *Salvia divinorum* en 1962 [1]. Il a même pu comparer les effets de *Salvia* avec ceux des champignons hallucinogènes en rapportant : « L'effet des feuilles est venu plus tôt qu'avec les champignons, a été moins rapide, et a duré moins longtemps. Il n'y a pas eu de doute au sujet de l'effet ressenti (...). »

Avec l'émergence de *Salvia divinorum* dans notre époque de nouvelles techniques de consommation ont été élaborées par les jeunes :

- La chique,
- Fumer,
- La teinture,
- L'infusion.

A noter que *Salvia divinorum* n'est jamais consommée par injection car elle n'est pas hydrosoluble [49].

2.4.1 La chique

Le principe de la chique est le suivant :

- Mâcher lentement (environ toutes les 10 secondes) une boule de feuilles roulées,
- Garder au maximum le mélange en bouche avec le jus qui se forme lors de la mastication,

- Cracher le tout.

La mastication des feuilles de *Salvia divinorum* n'est pas agréable. Il existe quelques astuces pour rendre l'expérience plus plaisante :

- La chique est moins amère lorsque les feuilles sont séchées. Pour une bonne chique 2 à 4 grammes de feuilles séchées sont nécessaires.
- La texture de la chique est moins désagréable si on rajoute du sucre ou du miel.

Il existe également une astuce pour augmenter les effets de la chique. Elle consiste à traiter la bouche pour augmenter l'absorption de salvinorine A. Il suffit d'utiliser une brosse à dent et un bain de bouche comme la listerine® à la menthe fraîche, puis de brosser la paroi de la bouche (zones situées au dessous et au dessus de la langue), ce qui exfolie les cellules mortes présentes à ces endroits.

L'apparition des effets complets libérés par *Salvia divinorum* ne survient que 30 minutes après le début de la chique. Ils perdurent pendant encore 20 minutes avant de décroître doucement. Cela ne dure jamais plus d'une heure.

2.4.2 Fumer

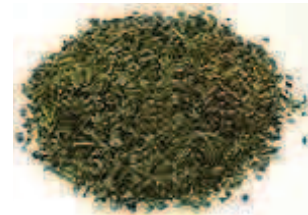
Cette méthode consiste à fumer des feuilles séchées à la manière de la marijuana. Ces feuilles doivent être fumées chaudes et la fumée produite doit être inhalée profondément et rapidement pour que les effets soient perceptibles. En effet, pour se vaporiser, la salvinorine A (principe active de *Salvia divinorum*) doit être chauffée à très haute température (240°C). Il est d'ailleurs préférable de tenir les feuilles à proximité d'une flamme et de les y plonger durant toute la durée de l'inhalation.

Les effets de cette méthode sont ressentis au bout d'une minute ou moins et durent entre

une demi-heure et une heure.

Les feuilles peuvent être fumées dans une pipe à tabac, mais dans la plupart du temps, les consommateurs utilisent une conduite d'eau à refroidir la fumée : une pipe à eau dont l'eau refroidit la fumée pour inhaler de plus grandes quantités.

Il est également possible de fumer des feuilles de *Salvia* sur-concentrées. La substance active est extraite de la plante et purifiée, pour être ensuite redéposée sur des feuilles séchées.



Cette méthode augmente ainsi la quantité de principe actif contenue dans les feuilles.

L'effet produit par ces feuilles pouvant être très puissant, la vaporisation de feuilles sur-concentrées doit être réalisée en présence d'un "gardien". De plus, cette vaporisation peut être trompeuse. En effet, comme la quantité de feuilles utilisées est, la quantité de fumée produite l'est également. Il est alors possible d'inhaler d'importantes doses de principe actif sans s'en rendre compte. D'où la présence indispensable d'un gardien.

Les extraits sont le plus souvent vendus en concentrations de 5x, 10x et 20x, désignant leur puissance. 20x signifie que la salvinorine A extraite de 19 grammes de feuilles de *Salvia* a été utilisée pour imbiber 1 gramme de poudre de *Salvia*. Sur des sites internet étrangers il est possible d'acheter un gramme de poudre de *Salvia* 30X pour environ 35.96€. La poudre 10X est quant à elle vendue 17.96€.

2.4.3 La teinture



Comme pour la marijuana ou la chanvre, la teinture de *Salvia* est désormais disponible. Daniel Siebert la commercialise par exemple sous le nom de "Sage Goddess Emerald Essence®."

La méthode de consommation de teinture consiste à garder en bouche le concentré liquide extrait de *Salvia divinorum*, jusqu'à ce que la salvinorine A soit absorbée. Elle se rapproche de la chique.

Cette teinture peut être consommée non diluée, mais la forte dose d'alcool qu'elle contient peut causer des irritations buccales. Il est ainsi préférable de la diluer dans de l'eau.

L'alcool présent dans une teinture est utilisé en tant que solvant.

Les premiers effets commencent 4 à 8 minutes après l'absorption de la teinture. La puissance des effets augmente ensuite pendant 5 minutes puis se maintient durant 20 à 30 minutes. Elle diminue ensuite durant une demi-heure, jusqu'à la fin du trip.

2.4.4 L'infusion

Une dernière méthode consiste à consommer *Salvia divinorum* sous forme d'infusion.

Pour ce faire, il est nécessaire de broyer une grande quantité de feuilles fraîches et d'en extraire le jus. Ce jus est ensuite mélangé dans de l'eau.

Cette méthode est peu efficace, puisque la salvinorine A n'est pas soluble dans l'eau. De plus, la plante perdrait la majorité de son efficacité lorsqu'elle est avalée. Les effets sont pour la plus grande partie dus à l'absorption de salvinorine A par les muqueuses de la bouche.

2.4.5 Le chewing-gum

En 2009, une nouvelle méthode de possible consommation de *Salvia divinorum* et salvinorine A a été brevetée aux Etats-Unis par Eduardo José Gonzalez. D'après l'inventeur de cette méthode, le chewing-gum permettrait d'atteindre les paliers S, A et

L des effets de la sauge divinatoire [52].

2.4.6 Utilisation d'une personne de confiance appelée « Gardien »

Le terme gardien n'est pas tiré de textes scientifiques mais de sites ou articles internet concernant *Salvia divinorum*. La présence d'un gardien est absolument essentielle dans les cas suivants [53] :

- Première consommation de *Salvia divinorum* ;
- Consommation d'une dose plus forte de *Salvia divinorum* ;
- Utilisation d'une nouvelle méthode de consommation.

Le rôle du gardien est triple. Il doit protéger l'utilisateur d'une blessure accidentelle, le rassurer et lui permettre de se remémorer l'expérience.

2.4.7 Prévalence et corrélations sur l'utilisation de *Salvia divinorum*

Il existe des études américaines qui évaluent la prévalence et les corrélats de l'utilisation de *Salvia divinorum*.

Une première étude, publiée en 2008 [54], a révélé que parmi les 825 étudiants sondés d'une université américaine, 10.9% des hommes et 3.8% des femmes avait déjà consommé de la sauge divinatoire. Cette étude a également indiqué que l'utilisation de *Salvia divinorum* était fortement corrélée avec les éléments suivants : sexe masculin, race blanche, haut niveau de revenu, consommation de marijuana.

Une autre étude, publiée en 2008 [17] sur 1516 universitaires américains, a indiqué que 4.4% des sondés avaient consommé au moins une fois de la sauge divinatoire durant

l'année et que les personnes masculines, de race blanche, consommateurs de drogues et d'alcool avaient une plus grande prévalence que les autres groupes.

Plus récemment, Wu et al. [55] ont mené une étude aux USA sur une population d'environ 67 500 personnes, durant une période de 3 ans (2006 à 2008). Cette étude a permis de réaliser les constats suivants :

- En 2008, 1.30% des personnes interrogées avaient déjà consommé *Salvia divinorum*. Cependant, certains types de personnes sont plus à même de consommer *Salvia divinorum* que d'autres :
 - 6.1% des 18-25 ans;
 - 3% des personnes d'origine multiraciales;
 - 7.8% des individus arrêtés pour criminalité;
 - 2.5% des personnes ayant été victime de dépression l'année passée.
- Entre 2006 et 2008, la prévalence de la consommation de *Salvia divinorum* a augmenté de 83%. Toutefois, cette prévalence a augmenté de plus de 100% chez les catégories d'individus suivantes :
 - 163% chez les femmes ;
 - 122% chez les 26-34 ans ;
 - 150% chez les personnes d'origine multiraciale ;
 - 105% chez les personnes dont le revenu familiale est compris entre 40k\$ et 75k\$ (entre 28k€ et 62k€) ;
 - 114% chez les individus résidant dans une petite métropole.
- La consommation de *Salvia divinorum* est particulièrement importante chez les individus ayant déjà consommé des stimulants ou hallucinogènes durant l'année. Chez les individus qui ont consommé du LSD au cours de l'année 2008, 53%

ont déjà consommé de la sauge divinatoire. Ce chiffre est de 30% chez les consommateurs d'extase, 24% des consommateurs d'héroïne, 22% des consommateurs de PCP, 17% des consommateurs de cocaïne.

- La prévalence de la consommation de *Salvia divinorum* est très importante chez les individus qui ont consommé plusieurs variétés de drogues. En 2008, elle est 46 fois plus importante chez les individus qui ont consommé plus de 3 variétés de drogues que chez ceux qui n'ont pas consommé de drogue durant l'année.
- En 2008, 70% des consommateurs de *Salvia divinorum* ont rencontré des phénomènes d'abus ou de dépendance à la nicotine, à l'alcool ou à la drogue durant l'année. Ce chiffre tombe à 20% chez les individus qui n'ont jamais consommé de *Salvia divinorum*.

3. Statut Légal

Ce chapitre va présenter les différents points de vue du monde qui émergent sur ce phénomène en mettant en évidence l'imbroglio géopolitique dans lequel nous nous trouvons. En effet, malgré l'avis unanime des scientifiques sur les potentiels effets de *Salvia divinorum*, son utilisation est légiférée de manière différente dans chaque pays, voire au sein des états d'un même pays.

3.1 National

En France, par arrêté du 2 août 2010, *Salvia divinorum* et la salvinorine A sont classées sur la liste I des substances vénéneuses [56]. Le commerce à titre ornemental ou comme encens est autorisé. Mais la vente de *Salvia divinorum* en tant que plante ayant des effets stupéfiants est passible de 75000€ d'amende et 5 ans d'emprisonnement (article L.3421-4 du code de la santé publique) [57].

La réglementation française classe les "substances vénéneuses", selon l'article L.5132-1 du Code de la Santé Publique, en 4 catégories en fonction de leur toxicité et de leur dangerosité

- Les substances stupéfiantes (morphine, cocaïne, héroïne, cannabis, ...)
- Les substances psychotropes (médicaments, antidépresseurs, tranquillisants, hypnotiques, ...)
- Les médicaments "inscrits sur les listes I et II".
- Les substances dangereuses (éther, acides, ...)

Voici l'évolution des observations réalisées en France ces 10 dernières années :

C'est en 2001 que les premiers textes scientifiques concernant *Salvia Divinorum* sont rédigés. C'est le rapport SINTES (Système National d'Identification des Toxiques et Substances) de 2002 [58] qui évoque pour la première fois les modes et les lieux de consommation de cette nouvelle plante. Pour l'instant, ce rapport ne permet pas de conclure que ce phénomène d'utilisation de *Salvia divinorum* reste dans un cercle restreint d'utilisateurs tout comme cela s'est passé pour le *rachacha* (un résidu d'opium fumé très chargé en morphine) vers la fin des années 90.

Un rapport du TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) de 2002 [59], a également mis en évidence la consommation accrue de *Salvia divinorum* par les jeunes. Ce rapport officiel, remis quasi annuellement au ministère de la santé, liste et suit l'émergence de nouvelles drogues naturelles ou synthétiques.

C'est à partir de ces recensements, que les centres d'addictovigilance ont pris des initiatives afin ne pas se laisser submerger par cette consommation grandissante de *Salvia*. La crainte d'une forte expansion du phénomène *Salvia* est justifiée par le fait que tout le monde peut se procurer cette plante via le net, du fait qu'aucune restriction ou interdiction n'y existe.

Le rapport TREND de 2004 indique que sur les 9 sites locaux du dispositif d'observation, au moins 6 font référence à *Salvia* [60]. Voici quelques extraits de ce rapport :

Bordeaux : « *Salvia divinorum*, identifiée l'année dernière est toujours de disponibilité restreinte (...).L'accessibilité apparaît identique, soit via des

personnes qui la font pousser eux-mêmes, soit importée par Internet, cette dernière concernant davantage les consommateurs en appartement »

Dijon : « *Salvia* est plutôt peu disponible sur le site en dehors des technivals. (...) Il est rare de recevoir des propositions de vente. Il faut connaître les vendeurs potentiels ou s'en procurer soi-même, notamment par Internet »

Dans le dernier rapport TREND [61] paru en 2008, il est évoqué un processus de diffusion de *Salvia divinorum* hors des cercles restreints d'amateurs de substances hallucinogènes, qui la consommaient originellement. Les usages de cette plante se développent dans les milieux étudiants et dans les populations adultes éloignées des milieux festifs. Ce rapport indique également que *Salvia divinorum* est encore consommée de manière occasionnelle.

Ce qui permet à cette plante d'être autant prisée par les consommateurs est son non référencement dans la liste des drogues illégales, malgré des effets potentiellement dangereux. Certains la considèrent comme un « LSD light ». Mais dire que l'on peut en consommer sans enfreindre aucune loi n'est pas tout à fait exacte car d'après le code de la santé publique L.3421-4, l'utilisation d'une « substance présentée comme ayant les effets de substances ou de plantes stupéfiantes » peut être considéré comme une infraction punie de 5 ans d'emprisonnement.

3.2 International

Plusieurs pays ont décrété des lois interdisant la possession ou la vente de *Salvia divinorum*. Dans certains cas, les conséquences de la violation de ces lois sont très sévères. Quelques pays interdisent seulement l'importation de *Salvia*, tout en en

autorisant la possession et la vente de cette plante.

Ce paragraphe établit une liste des lois, règlements et législations concernant *Salvia divinorum* dans un certain nombre de pays. Mais, de part la nature et les effets provoqués par la consommation de cette plante, il peut être attendu de nombreux changements dans la prise en charge de ce nouveau phénomène de société.

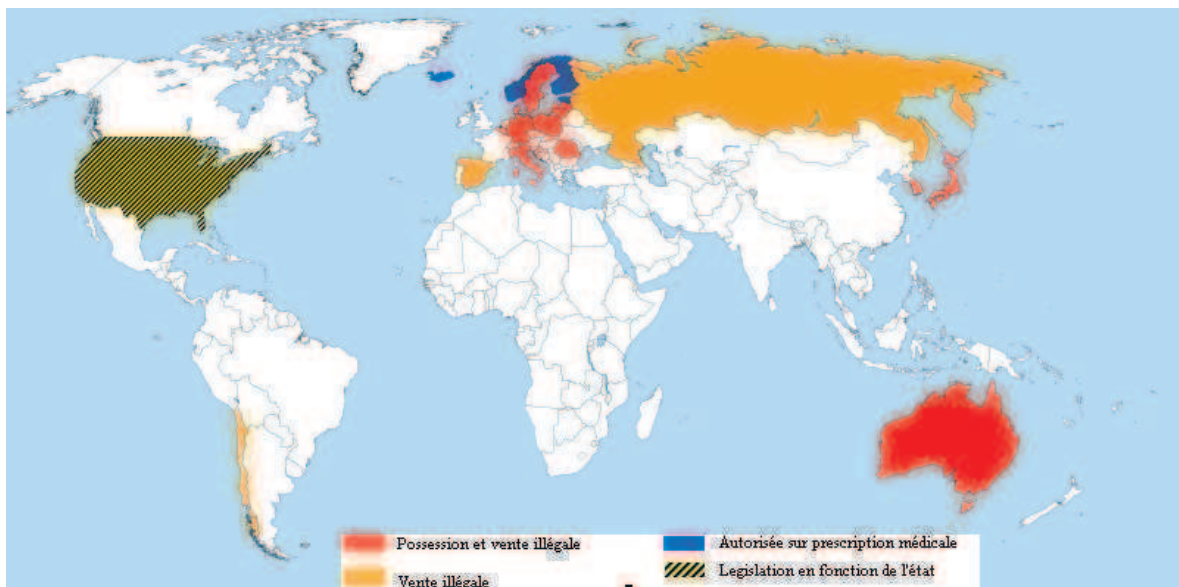


Figure 21 - Statut légal de la *Salvia divinorum* dans le monde

3.2.1 Possession et vente illégale

Cette section liste les pays dans lesquels la possession et la vente de *Salvia divinorum* sont illégales.

3.2.1.1 Allemagne

C'est au début de l'année 2003, que le gouvernement allemand a proposé d'interdire la production, la possession et la vente de *Salvia divinorum*, en l'ajoutant à l'« Anlage » I de la loi sur les stupéfiants. Cette loi est entrée en vigueur le 15 février 2008.

3.2.1.2 Australie

L'Australie a été le premier pays à interdire *Salvia divinorum* et la salvinorine A. Le comité responsable de l'interdiction a admis qu'il n'y avait « aucune évidence d'un risque important de santé publique. » L'interdiction est entrée en vigueur le 1er juin 2002.

3.2.1.3 Belgique

Le 18 octobre 2004, la salvinorine A a été ajoutée par le gouvernement belge à la liste des substances contrôlées. Son changement de statut a pris effet le 18 novembre 2004. Le législateur s'est trompé dans l'arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 22 janvier 1998. Il a mentionné la « salvorine A » au lieu de la salvinorine A.

3.2.1.4 Corée du sud

Un article dans l'édition du 14 janvier 2005 du journal coréen du sud *Chosun Ilbo* signale que la Corée du Sud a inclus la *Salvia divinorum* et la salvinorine A dans la liste des drogues contrôlées.

3.2.1.5 Croatie

En avril 2008, la *Salvia divinorum* a été ajouté à la liste des substances contrôlées en Croatie.

3.2.1.6 Danemark

Salvia divinorum et la salvinorine A ont été placées dans la catégorie B de la liste danoise des substances contrôlées. La catégorie B inclut les champignons psilocybe, la cocaïne, les amphétamines, et plusieurs autres substances qui ne sont légales qu'à buts médicaux et scientifiques. La possession de *Salvia divinorum* au Danemark peut entraîner une peine allant jusqu'à deux ans d'emprisonnement. La loi a pris effet le 23

août 2003.

3.2.1.7 Italie

Le 25 juin 2004, le ministère de la santé italien a publié une loi interdisant la vente de *Salvia divinorum* et de la salvinorine A. Le 11 janvier 2005, ce ministère a rendu la possession de ces 2 substances illégale, en les plaçant dans le « *tableau 1* » du *Tableau des substances stupéfiantes et psychotropes* [62].

3.2.1.8 Japon

En novembre 2006, le gouvernement japonais a ajouté un groupe de 33 médicaments à sa liste de substances surveillées. La salvinorine A est l'une de ces substances. En avril 2007, la révision d'une loi pharmaceutique, a interdit la possession et la vente de salvinorine A (et de *Salvia divinorum* par extension). L'importation, la production et la vente (sauf dans des buts médicaux ou de recherches) sont passibles d'une peine allant jusqu'à 5 ans de prison ou d'une amende allant jusqu'à cinq millions de Yens (36500 €) [63].

3.2.1.9 Lettonie

Le 12 Mai 2009, le ministère de la santé letton a placé *Salvia divinorum* sur la liste des substances contrôlées.

3.2.1.10 Lituanie

Salvia divinorum fait partie des substances interdites en Lituanie depuis 2008.

3.2.1.11 Pologne

En avril 2009, le président polonais a signé l'ajout de *Salvia divinorum* à la liste des

substances contrôlées.

3.2.1.12 Roumanie

Une proposition visant à introduire *Salvia divinorum* en tant que substance contrôlée a eu lieu en Avril 2009. En février 2010, le gouvernement a validé une ordonnance bannissant la sauge divinatoire.

3.2.1.13 La Suède

En Suède, *Salvia divinorum* et toute partie de la plante contenant de la salvinorine A ont été ajoutées à la liste des substances contrôlées. Le changement du statut juridique est entré vigueur le 1er avril 2006.

3.2.1.14 Suisse

Cela ne date que de Juillet 2010. *Salvia divinorum* a été ajoutée à la liste des substances contrôlées.

3.2.2 Vente illégale

Cette section liste les pays dans lesquels la vente de *Salvia divinorum* est interdite, mais pas la possession.

3.2.2.1 Chili

En août 2007, le gouvernement chilien a décrété illégale la vente de *Salvia divinorum* et de salvinorine A.

3.2.2.2 Espagne

Le 28 janvier 2004, le ministère espagnol de la santé et de la consommation a publié un

ordre interdisant la vente de *Salvia divinorum*, avec une longue liste d'autres herbes présumées toxiques. Cette loi, entrée en vigueur le 6 mai 2004, interdit seulement la vente de cette plante et ne concerne ni sa possession ni son utilisation.

3.2.2.3 La Russie

Depuis Février 2007, une loi rendait illégale l'utilisation de *Salvia divinorum* en Russie. Suite à un décret d'avril 2009, seule la vente de *Salvia* est désormais interdite. En janvier 2010, le gouvernement russe a ajouté *Salvia divinorum* à la liste des substances contrôlées. La vente et la culture de *Salvia divinorum* y est interdite, mais pas la possession.

3.2.3 Autorisée sur prescription médicale

Cette section énumère les pays dans lesquels la *Salvia divinorum* n'est autorisée qu'à des fins médicales.

3.2.3.1 Estonie

Le ministère social de l'Estonie a classé *Salvia divinorum* comme une herbe médicinale exigeant la prescription d'un docteur. Ce règlement est entré en vigueur en avril 2005.

3.2.3.2 Finlande

En août 2002, la Finlande a adopté la législation rendant illégale l'importation de *Salvia divinorum* sans prescription médicale.

3.2.3.3 Islande

En Islande, l'importation de toutes les herbes médicinales (dont *Salvia divinorum*) exige la prescription d'un docteur ou une licence d'importation de l'administration de la santé.

3.2.3.4 Norvège

Le Conseil national de santé de la Norvège considère *Salvia divinorum* comme une herbe médicinale nécessitant la prescription d'un docteur. Ce règlement est entré en vigueur en 2002.

3.2.4 Non contrôlée

Bien que surveillée dans tous les pays qui suivent, *Salvia divinorum* y est considérée comme légale.

3.2.4.1 Brésil

En 2005, les douanes brésiliennes ont commencé à imposer un règlement interdisant l'importation des plans de production de *Salvia divinorum* sans un permis. Cette règle ne s'applique qu'à l'importation mais ne fait référence ni à la consommation ni à la vente de cette plante.

3.2.4.2 Canada

Jusqu'à aujourd'hui, le gouvernement canadien n'a toujours pas pris de mesures pour restreindre l'utilisation de *Salvia divinorum*, malgré la volonté du conseil d'administration des produits de santé de la placer sous la tutelle des substances contrôlées (en 2005).

3.2.4.3 Royaume-Uni

Le 19 octobre 2005, John Mann, parlementaire, a ajourné un Early Day Motion (EDM 796) invitant le gouvernement à interdire *Salvia divinorum* pour ses abus (Loi 1971). Jusqu'ici, aucune autre mesure n'a été prise pour interdire *Salvia divinorum* au

Royaume-Uni.

3.2.5 Cas des Etats-Unis

Les Etats-Unis d'Amérique possèdent une très grande disparité dans la prise en charge de *Salvia divinorum*. Chaque état américain est maître de légiférer concernant le statut de *Salvia divinorum*.

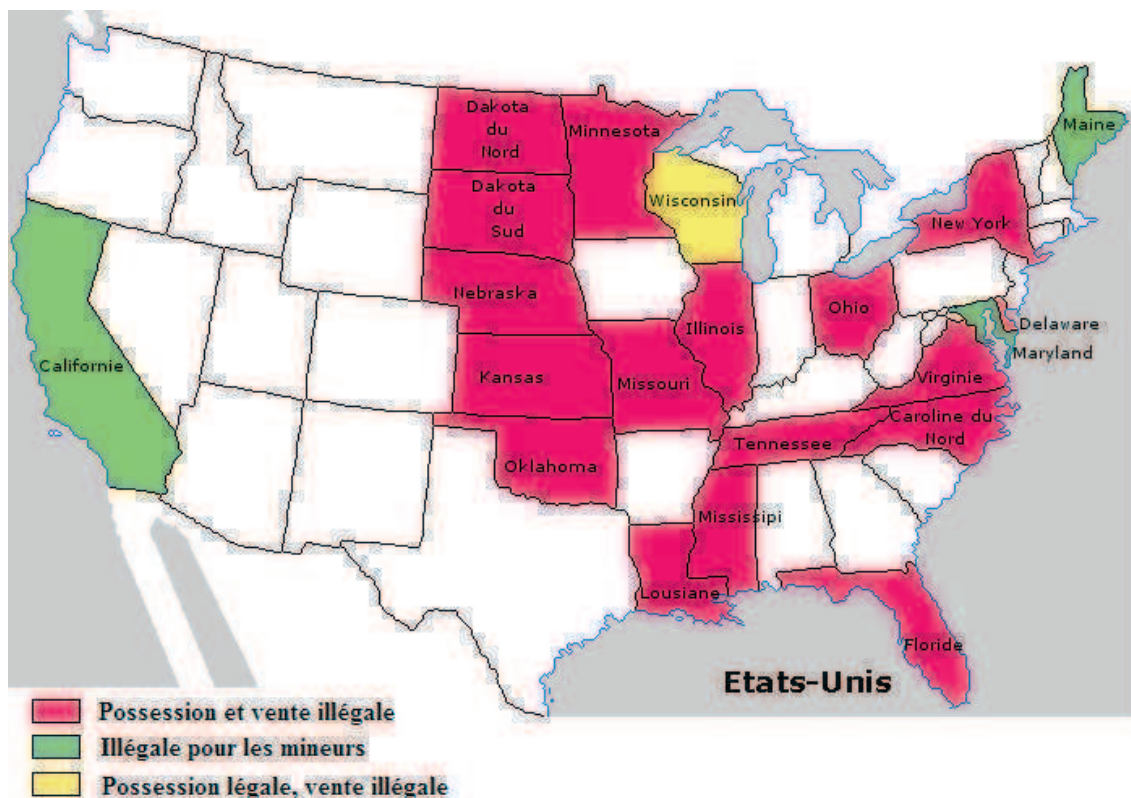


Figure 22 - Statut légal de la *Salvia divinorum* aux USA

A l'échelle nationale, le DEA (ou Drug Enforcement Administration) étudie *Salvia divinorum* et ses composants afin de savoir si elle représente réellement un risque de santé publique et si son classement national dans les substances contrôlées est nécessaire [64].

3.2.5.1 Possession et consommation illégale

Cette section liste les états américains dans lesquels la possession et la consommation de *Salvia divinorum* est illégale.

Caroline du Nord

Depuis décembre 2009, la consommation de *Salvia divinorum* est interdite en Caroline du Nord. Seule sa culture à des fins esthétiques, paysagères, décoratives ou dans le cadre de la recherche scientifique est autorisée.

Dakota du Nord

Dans le Dakota du Nord, la mise sous contrôle a été instaurée le 1^{er} Août 2007.

Dakota du Sud

Le Dakota du Sud a d'abord commencé par interdire la vente et la possession de *Salvia divinorum* pour les mineurs (1^{er} Avril 2008). Le 11 mars 2009, cette interdiction a été étendue à l'ensemble de la population.

Delaware

Dans le Delaware, loi du 16 mars 2006 fait mention de *Salvia divinorum* sur la liste des substances illicites (la salvinorine A n'y apparaît pas). Cette loi a été décrétée le 2 mai 2006.

Floride

En Floride, la loi contrôlant la *Salvia divinorum* a pris effet le 1^{er} Juillet 2008.

Hawaii

Depuis août 2009, *Salvia divinorum* et la salvinorine A font partie des substances

contrôlées à Hawaïi.

Illinois

Dans l'Illinois, la loi interdisant *Salvia divinorum* et tous ses composés est entrée en vigueur le 1^{er} Janvier 2008.

Kansas

Encore une fois, toutes les parties de la plantes ainsi que ses extraits, sels ou composés font parti de la liste contrôlée par les instances de santé du Kansas, depuis Avril 2008.

Louisiane

La loi criminalisant la possession, la fabrication ou la distribution de *Salvia divinorum* est entrée en vigueur le 15 Août 2005.

Maryland

La loi est entrée en vigueur le 1^{er} juin 2010 interdisant la vente et la possession pour les moins de 21 ans.

Minnesota

Cette loi la rendant totalement illégale a pris effet le 1^{er} Août 2010.

Mississippi

Depuis le 1^{er} Juillet 2008, *Salvia divinorum* fait partie des substances contrôlées au Mississippi. La salvinorine A n'apparait pas clairement dans la liste des substances contrôlées.

Missouri

Salvia divinorum et la salvinorine A ont été placées dans le « Schedule I » des

substances contrôlées au Missouri. Cet amendement a été incorporé le 28 août 2005.

Nebraska

La loi du 26 Février 2009 ajoute *Salvia divinorum* ainsi que tous ses constituants (graines, dérivés, mélanges, extraits) à la liste des substances contrôlées au Nebraska. Cette loi a pris effet en septembre 2009.

New York

Dans l'état de New York, seul le comté de Suffolk interdit, par une loi locale, la possession et la vente de *Salvia divinorum*.

Ohio

Après de longues concertations entre les parlementaires, la mise sous contrôle de la salvinorine A et de *Salvia divinorum* a été appliquée le 7 avril 2009.

Oklahoma

Une peine de prison de 10 ans punit tout possesseur de *Salvia* depuis le 1^{er} novembre 2008. La distribution de salvinorine A peut être sanctionnée de la prison à vie.

Tennessee

Seule la possession, la culture ou la récolte de la *Salvia divinorum* dans des buts esthétiques et décoratifs sont autorisées dans le Tennessee. En cas d'infraction, une peine de prison ou une amende peuvent être prononcées.

Virginie

La salvinorine A a été inscrite sur la liste des substances contrôlées en Virginie le 1^{er} juillet 2008.

3.2.5.2 Possession légale mais vente illégale

Wisconsin

En mars 2010, le gouverneur du Wisconsin a signé la loi rendant illégale la vente et la production de salvinorine A et *Salvia divinorum*. Dans cet état, il reste légal de posséder de telles substances.

3.2.5.3 Illégale pour les mineurs

Cette section présente les états dans lesquels *Salvia divinorum* est illégale pour les mineurs.

Maine

Les adultes ont le droit d'acheter *Salvia divinorum* légalement contrairement aux mineurs, pour lesquels la possession est un délit. Cette infraction est passible d'une amende ou de travail d'intérêt général. Cet amendement est entré en vigueur le 20 septembre 2007.

Californie

Le 7 janvier 2008, la vente ou la possession de *Salvia* par un mineur est devenu un délit passible d'emprisonnement et d'une amende pouvant atteindre 1000\$. Le sénat a adopté cette loi le 2 juillet 2008.

3.2.5.4 Autres Etats

La plupart des états n'ayant pas encore légiféré sur le statut de *Salvia divinorum* parlementent sur les limites de ces interdictions. Dans ces états, la difficulté majeure est de mettre d'accord les parlementaires et les scientifiques.

4. Perspectives : outil thérapeutique de demain ?

Comme nous l'avons vu auparavant, les indiens mazatèques utilisent *Salvia divinorum* pour ses nombreux effets curatifs. La découverte de la salvinorine A et de son interaction avec les récepteurs kappa opioïdes a ouvert une nouvelle voie dans la recherche scientifique : les potentiels effets thérapeutiques de la salvinorine A.

Ce chapitre présente les différents effets thérapeutiques et secondaires induits par cette molécule et ses analogues. A noter qu'aucun de ces effets (à part l'effet antidépresseur) n'a été étudié sur l'homme. Les expériences qui ont permis de montrer le potentiel thérapeutique de la salvinorine A et de ses dérivés ont été menées soit *in vitro*, soit sur des animaux (souris, rats, singes rhésus).

4.1 Effets antidépresseurs

L'**effet antidépresseur** de *Salvia divinorum* a été cité pour la première fois en 2001 [65]. Une jeune femme de 27 ans, qui souffrait de dépression depuis son plus jeune âge, ne trouvait pas de traitement qui lui convenait. Pour évaluer l'intensité des symptômes dépressifs de cette personne, son thérapeute a utilisé l'échelle d'évaluation de Hamilton [66] : un questionnaire à choix multiple utilisé pour mesurer l'importance d'une dépression. Cette femme a expliqué à son thérapeute avoir ressenti des améliorations après la consommation de feuilles de *Salvia divinorum*. Une réévaluation de son score de Hamilton a permis de prouver ses dires, sans cependant prouver scientifiquement l'authenticité de ce phénomène.

De plus, des recherches menées sur des souris par M. Ukai et son équipe en 2002 ont montré que les agonistes des récepteurs opioïdes kappa pouvaient avoir des effets

bénéfiques contre la dépression et l'impuissance acquise [51] et pouvaient réduire le niveau de dopamine dans le cerveau.

4.2 Effets antibactériens

L'utilisation de *Salvia divinorum* par les indiens mazatèques a permis d'aiguiller les scientifiques sur d'autres utilisations de *Salvia divinorum*. En 1998, deux biologistes ont tenté de démontrer l'activité antibactérienne de *Salvia divinorum* [67].

Cette activité a été étudiée sur 18 colonies bactériennes grâce à la méthode de diffusion par disque. Par comparaison avec les échantillons témoins, les 2 biologistes ont pu déterminer si la présence du mélange extrait par l'acétone affectait ou non le développement des bactéries.

Les résultats de l'expérience indiquent que cette solution inhibe la croissance de la plupart des bactéries de forme bacille (voir figure ci-dessous).

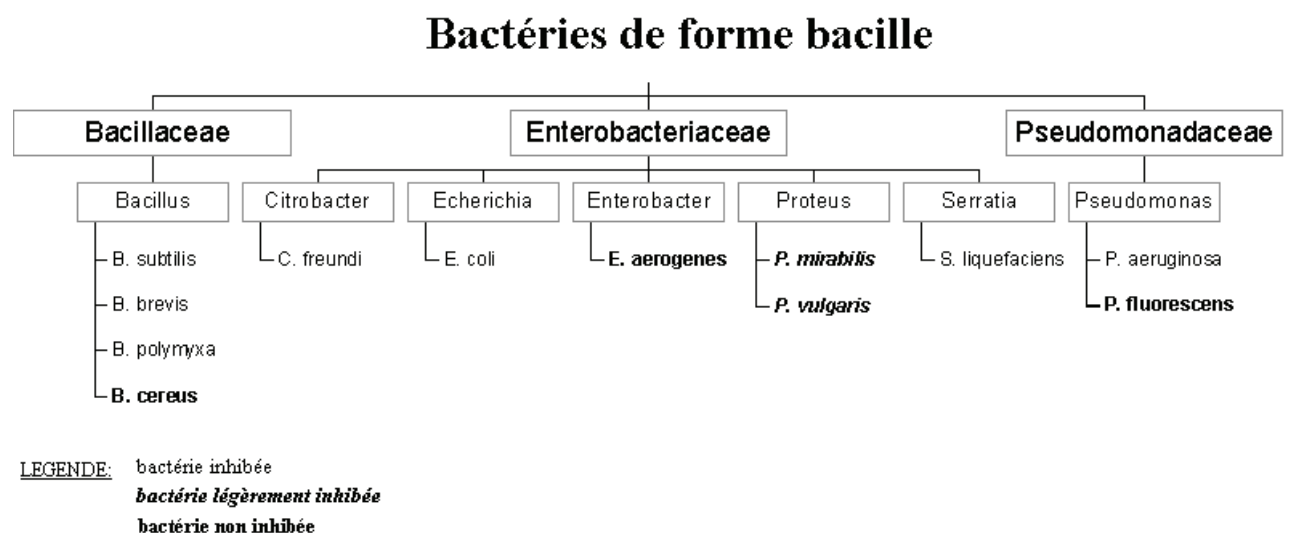


Figure 23 - Effets de la salvinorine A sur des bactéries de forme bacille [67]

Dans la même expérience, les scientifiques remarquent que les composants

hydrosolubles de *Salvia divinorum* (rappelons que la salvinorine A n'est pas hydrosoluble) n'inhibent pas la croissance des bactéries. De plus, ils constatent que la salvinorine A n'affecte pas le développement des cocci (bactéries de forme cocci).

Cette expérience réalisée *in vitro* démontre les effets antibactériens de la salvinorine A. Cependant, il n'est pas garanti que les résultats *in vivo* de cette même expérience soit identiques.

4.3 Effet antispasmodique

De nombreuses études scientifiques ont été menées pour évaluer l'effet antispasmodique de la salvinorine A.

En 2008, Capasso et al. [68] ont montré que la salvinorine A permet de normaliser la motilité intestinale chez les souris dans un état physiopathologique. Plus intéressant encore, cette étude montre que la salvinorine A n'entraîne pas d'effets secondaires chez les souris saines, à l'inverse de certains opioïdes souvent cause de constipation. Cette molécule pourrait ainsi être utilisée pour le traitement de la diarrhée.

Ce constat a été confirmé en 2009 par Fichna et al. [69], qui expliquent que la salvinorine A ralentit le péristaltisme naturel (étude réalisée sur des souris).

A noter que l'effet antispasmodique de la salvinorine A n'est pas seulement lié à l'interaction de cette molécule avec les KOR. Les récepteurs cannabinoïdes CB1 pourraient également être impliqués.

En 2011, une étude a montré que cet effet était également lié à une interaction de la salvinorine A avec l'oxyde nitrique synthétase [70].

En 2008, Butelman et al. ont montré que l'herkinorine possédait des effets équivalents à

celui du lopéramide chez les singes rhésus [71].

4.4 Effet antalgique

En 2005, McCurdy et al. [48] ont démontré que la salvinorine A possédait un effet antalgique de faible durée (étude réalisée sur des souris).

De la même manière, le 2-méthoxyméthyl-salvinorine B possède également un effet antalgique [44] (étude réalisée sur des rats).

4.5 Effet sédatif

En 2009, Butelman et al. [72] ont montré que la salvinorine A pouvait avoir un effet sédatif chez les singes rhésus par interaction avec les KOR. Après une injection I.V., les effets sédatifs apparaissent rapidement (5 minutes) et disparaissent tout aussi rapidement (diminution de l'effet après 30 minutes et disparition au bout d'une heure).

La salvinorine A n'étant pas hydrosoluble, elle a été dissoute dans une solution d'éthanol, de Tween 80 et d'eau distillée.

4.6 Sevrage à la cocaïne

Il a été montré que l'utilisation prolongée de drogues comme la cocaïne entraînait une augmentation du nombre de récepteurs (les KOR). Une sensation de manque et de dysphorie est alors perçue lorsque ces récepteurs ne sont plus activés. Des antagonistes pour ces récepteurs, comme pourraient l'être des analogues de la salvinorine A, permettraient de diminuer cette sensation de manque et éviter les abus liés à cette drogue [30] (étude réalisée sur des singes rhésus).

4.7 Effet vasodilatateur cérébral

En 2011, Su et son équipe ont montré que la salvinorine A dilatait les artères cérébrales par activations des récepteurs kappa-opioïdes, des canaux adénosine triphosphate et de l'oxyde nitrique synthétase [73].

4.8 Effet anti-inflammatoire

En 2011, Aviello et son équipe ont montré que la salvinorine A possédait des effets anti-inflammatoire modérés *in-vivo*, par activation des KOR et des récepteurs cannabinoïdes CB1 [74].

4.9 Autres effets

En 2008, des chercheurs [75] ont montré qu'à faible dose, la salvinorine A pouvait avoir un effet récompense (caractérisés par une préférence de placement chez des rats). C'est le premier potentiel d'abus décelé chez cette molécule. A noter qu'à forte dose, la salvinorine A entraîne plutôt une aversion. Cet effet récompense proviendrait d'une interaction entre la salvinorine A, les récepteurs KOR et le système endocannabinoïde.

La salvinorine A ne possède aucun effet diurétique, sans doute à cause de sa faible durée d'action. En revanche, un effet diurétique a été détecté chez son analogue 2-méthoxyméthyl-salvinorine B [76].

De part l'ensemble de ces informations, il faut se demander si la recherche doit continuer dans cette voie. Certains de ces effets méritent-ils une étude plus approfondie par les scientifiques ? Les perspectives analgésiques que laisse envisager la salvinorine A doivent également être prises en compte.

THESE SOUTENUE PAR : BECAUD-BOYER Anne-Sophie

TITRE : *Salvia divinorum*, hallucinogène d'aujourd'hui, outil thérapeutique de demain ?

CONCLUSION

La sauge divinatoire ou *Salvia divinorum* qui appartient à la famille des Lamiacées est une plante consommée depuis plusieurs siècles par les indiens mazatèques lors de rituels chamaniques. *Salvia divinorum* étant citée dans la littérature pour la première fois en 1939, la compréhension de ses effets psycho-actifs ne date que d'une quinzaine d'années. En raison de ses effets hallucinogènes, de sa présence sur internet et de son accessibilité, les feuilles de *Salvia divinorum* ou la poudre de salvinorine A sont utilisées comme une drogue hallucinogène par un nombre croissant d'usagers.

Ce document en 3 parties décrit tout d'abord les caractéristiques botaniques, chimiques et pharmacologiques de la sauge divinatoire.

Salvia divinorum est la première plante hallucinogène dont le principe actif, la salvinorine A, est non azoté. Son rendement d'extraction moyen à partir des feuilles sèches est d'environ 3.4%. Cette molécule représente le premier agoniste sélectif non azoté des récepteurs kappa-opioïdes. Par ailleurs, des modifications structurales du principe actif, par pharmacomodulation, permettent de produire des agonistes sélectifs aux récepteurs mu-opioïdes et delta-opioïdes.

En tant que drogue récréative, ses effets hallucinogènes dépendent de la dose et du mode de consommation. Ils sont classés en deux catégories : les effets à court terme (euphorie) et les effets à long terme (troubles cognitifs).

Dans un second temps, nous présentons son utilisation actuelle en tant qu'hallucinogène et sa réglementation au niveau mondial.

Du point de vue réglementaire, *Salvia divinorum* n'est pas internationalement classée comme

un stupéfiant selon la convention internationale de 1961. Parallèlement à l'augmentation de son usage, cette plante est surveillée et évaluée quant à son potentiel d'abus, de dépendance et de toxicité augmentent dans le monde. Dans un certain nombre de pays, elle n'est pas encore interdite et n'a été classée substance vénéneuse en France qu'en 2010. Le processus d'uniformisation de sa législation risque d'être difficile comme le cas des Etats Unis nous le suggère.

Enfin nous décrivons les éventuelles perspectives thérapeutiques de son métabolite principal, la salvinorine A, mais également de ses analogues.

Plus que ses effets hallucinogènes, c'est son affinité avec les différents types de récepteurs opioïdes qui ouvre la voie à de nouvelles recherches scientifiques. En effet, des études menées *in-vivo* sur des animaux (souris, rats, singes rhésus) ont permis de montrer que la salvinorine A et ses dérivés possédaient des effets antibactériens, antispasmodiques, antidépresseurs, antalgiques ou sédatifs. Les effets hallucinogènes et dysphoriques de la salvinorine A doivent rendre prudent quant aux possibilités d'usage thérapeutique ultérieur. Néanmoins, cette classe pharmacologique bénéficiera d'études complémentaires à la recherche de nouveaux analgésiques et de substances entraînant une tolérance pharmacodynamique moindre.

La prochaine étape consiste donc à préciser si cet hallucinogène d'aujourd'hui peut être utilisé comme principe actif de demain chez l'Homme.

Le Pharmacien doit avoir un rôle de prévention, en tant qu'acteur de santé, pour réduire l'usage de plantes à des fins hallucinogènes et pour informer le grand public de leurs risques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

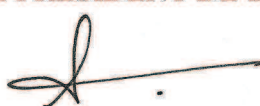
Grenoble, le

LE DOYEN



Professeur Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE



Dr Florence SOUARD

6. Bibliographie

- [1] Wasson R. G.: A New Mexican Psychotropic Drug from the Mint Family. Bot. Mus. Leaflet. Harvard Univ. 1962, 20, 77-84.
- [2] Clebsch B., Barner C. D.: The new book of salvias. 2e éd.. Portland: Timber Press, 2003, 344p
- [3] Valdés III, L. J. J., Díaz J. , Paul A. G.: Ethnopharmacology of ska Maria Pastora (*Salvia divinorum*, Epling and Játiva-M.). J. Ethnopharmacol. 1983, 7, 287-312.
- [4] Munro T. The Chemistry of *Salvia divinorum*. Thèse de doctorat, Université de Melbourne, 2006, 283p
- [5] Perry E. K., Ashton H., Young A. H.: "Neurochemistry of consciousness: neurotransmitters in mind". Amsterdam: John Benjamins, 2002, 344p
- [6] Moss J.: *Salvia* slips into our consciousness . The Vancouver Sun, 2003
- [7] Marushia R.: "Salvia *divinorum*: The Botany, Ethnobotany, Biochemistry and Future of a Mexican Mint", Ethnobotany, 2003
- [8] Valdés III, L. J. J.: The early history of *Salvia divinorum*. *Entheogen Rev.* 2001, 10, 73-75,80.
- [9] Stuart D.: "Dangerous garden: the quest for plants to change our lives". Cambridge: Harvard University Press, 2004, 208p
- [10] Siebert D. J.: The History of the First *Salvia divinorum* Plants Cultivated Outside of Mexico. *Entheogen Rev.* 2003, 12, 117-118.
- [11] Johnson, J.B.: "Some notes on the Mazatec", *Revista Mexicana de Estudios Antropológicos.* 1939, 3:142-156.
- [12] Toro G., Thomas B., Ott J.: "Drugs of the Dreaming: Oneirogens: *Salvia divinorum* and Other Dream-Enhancing Plants". Rochester: Inner Traditions, 2007, 149p
- [13] Ortega A.; Blount J. F.; Manchand P. S.: Salvinorin, a New trans-Neoclerodane Diterpene from *Salvia divinorum* (Labiatae). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1982, pp. 2505-2508.
- [14] Valdés III LJ, Butler WM, Hatfield GM, Paul AG, Koreeda M. 1984. Divinorin A, a

psychotropic terpenoid, and divinorin B from the hallucinogenic Mexican mint *Salvia divinorum*. *Journal of Organic Chemistry* 49: 4716-4720.

[15] Turner D. M.: *Salvinorin - The Psychedelic Essence of Salvia divinorum*. Panther Press, San Francisco, CA 1996.

[16] SAMHSA. Use of Specific Hallucinogens: 2006. [En ligne]. Disponible sur <http://www.oas.samhsa.gov/2k8/hallucinogens/hallucinogens.htm>. (page consultée le 15/06/2011)

[17] Lange J. E., Reed M. B., Croff K. et al.: "College student use of *Salvia divinorum*". *Journal of Drug and Alcohol Dependence*, 2008, 94, 263-266.

[18] Hoover V., Marlowe DB., Patapis NS. Et al.: "Internet access to *Salvia divinorum*: Implications for policy, prevention, and treatment". *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2008, 35, 22-27

[19] Générateur de mots clés GOOGLE. [En ligne]. Disponible sur <https://adwords.google.com/select/KeywordToolExternal>. (Page consultée en juin 2011)

[20] Schmidt MM, Sharma A, Schifano F, Feinmann C.: "Legal highs on the net-Evaluation of UK-based Websites, products and product information". *Forensic Sci Int*. 2011 Mar 20;206(1-3):92-7.

[21] Reisfield A. S.: *The Botany of Salvia divinorum (Labiatae)*. *Sida* 1993, 15, 349-366.

[22] Epling C., Játiva C. D.: *A New Species of Salvia from Mexico*. *Bot. Mus. Leafl. Harvard Univ.* 1962, 20, 75-76.

[23] Valdés III L. J. J.: *The Pharmacognosy of Salvia divinorum (Epling And Játiva-M): an Investigation of Ska María Pastora*. Ph.D. thesis, University Of Michigan, Ann Arbor, MI 1983. ProQuest Publication Number: AAT 8402393 (document ID: 750217621). See p. 49 - 50 ("remedial use").

[24] Valdés III L. J. J., Hatfield G. M., Koreeda M., Paul A. G.: *Studies of Salvia divinorum (Lamiaceae), an Hallucinogenic Mint from the Sierra Mazateca in Oaxaca, Central Mexico*. *Econ. Bot.* 1987, 41, 283-291.

[25] Culture, bouturage et recolte. [En ligne]. Disponible sur <http://www.salvia.net/fr/cultivation.htm>. (page consultée le 28/04/11)

[26] Siebert D. J.: *Localization of Salvinorin A and Related Compounds in Glandular Trichomes of*

the Psychoactive Sage, *Salvia divinorum*. *Ann. Bot.* 2004, 93, 763-771.

[27] Vortherms T. A., Roth B. L.: "Salvinorin A: From Natural Product to Human Therapeutics". *Mol. InterV.* 2006, 6, 257-265.

[28] Shirota O., Nagamatsu K., Sekita S.: Neo-clerodane Diterpenes from the Hallucinogenic Sage *Salvia divinorum*. *J. Nat. Prod.* 2006, 69, 1782-1786.

[29] Kutrzeba LM, Ferreira D, Zjawiony JK.: "Salvinorins J from *Salvia divinorum*: Mutarotation in the Neoclerodane System". *J Nat Prod.* 2009, 72(7),1361-1363.

[30] Prisinzano TE, Rothman RB.: Salvinorin A analogs as probes in opioid pharmacology. *Chem Rev* 2008, 108(5), 1732-1743.

[31] Valdés III L. J. J.: Loliolide from *Salvia divinorum*. *J. Nat. Prod.* 1986, 49(1), 171.

[32] K. Tsujikawa, K. Kuwayama, H. Miyaguchi, T. Kanamori, Y. T. Iwata, T. Yoshida, H. Inoue : "Determination of salvinorin A and salvinorin B in *Salvia divinorum*-related products circulated in Japan". *Forensic science international*, 2008, vol. 180, no2-3, 105-109

[33] Scheerer JR, Lawrence JF, Wang GC et al.: Asymmetric synthesis of salvinorin A, a potent kappa opioid receptor agonist. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129 (29), 8968-8969.

[34] Nozawa M., Suka Y., Hoshi T. et al.: Total synthesis of the hallucinogenic neoclerodane diterpenoid Salvinorin A. *Org. Lett.*, 2008, 10 (7), 1365-1368

[35] Hagiwara H, Suka Y, Nojima T et al.: Second-generation synthesis of salvinorin A. *Tetrahedron* 2009, 65(25): 4820-4825

[36] Bérubé L.: Terminologie de neuropsychologie et de neurologie du comportement. Recherche et réd. 1991, p176

[37] Magistretti PJ, Pralong E.: Opioanalésiques et peptides endogènes in *Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.* Paris: Frison-Roche et Genève:Slatkine, 1998, 337-354.

[38] Chavkin C., Sud S., Jin W. et al.: Salvinorin A, an Active Component of the Hallucinogenic Sage *Salvia divinorum* Is a Highly Efficacious kappa-Opioid Receptor Agonist: Structural and Functional

Considerations. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004, 308, 1197-1203.

[39] Roth B. L., Baner K., Westkaemper R. et al.: Salvinorin A: A potent naturally occurring nonnitrogenous kappa-opioid selective agonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002, 99, 11934-11939.

[40] Wang Y., Tang K., Inan S. et al.: Comparison of Pharmacological Activities of Three Distinct kappa-ligands (Salvinorin A, TRK- 820 and 3FLB) on kappa Opioid Receptors in vitro and their Antipruritic and Antinociceptive Activities in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 312, 220-230.

[41] Zhang Y., Butelman E., Schlussman S. et al.: Effects of the plant-derived hallucinogen salvinorin A on basal dopamine levels in the caudate putamen and in a conditioned place aversion assay in mice: agonist actions at kappa opioid receptors. *Psychopharmacology* 2005, 179, 551-558.

[42] Beerepoot P, Lam V, Luu B et al.: Effects of salvinorin A on locomotor sensitization to D2/D3 dopamine agonist quinpirole. *Neurosci Lett* 2008, 446,101-104.

[43] Tidgewell K., Groer C.E., Harding W.W.: Herkinorin Analogues with Differential beta-Arrestin-2 Interactions. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 2421-2431

[44] Wang Y, Chen Y, Xu W et al.: 2-methoxymethyl-salvinorin B is a potent kappa opioid receptor agonist with longer-lasting action in vivo than salvinorin A. *J Pharmacol Exp Ther* 2008, 324, 1073-1083

[45] Beguin C., Potter D. N. , DiNieri J. A. et al.: "N-Methylacetamide Analog of Salvinorin A: A Highly Potent and Selective {kappa}-Opioid Receptor Agonist with Oral Efficacy". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008, 324, 188-195.

[46] JT Williams et al.: "Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence". *Physiological Reviews* 2001; 81: 299-343

[47] Pfeiffer A., Brantl V., Herz A. et al.: Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. *Science* 1986, 233, 774-776.

[48] McCurdy C. R., Sufka K. J., Smith G. H. et al.: Antinociceptive profile of salvinorin A, a structurally unique kappa opioid receptor agonist. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006, 83, 109-113.

[49] Siebert D. J.: *Salvia divinorum* and salvinorin A: New pharmacologic findings. *J. Ethnopharmacol.* 1994, 43, 53-56.

- [50a] Baggott M., Erowid E., Erowid F.: "A Survey of Salvia divinorum Users", Erowid Extracts, 2004, 6, 12-14
- [50b] Comité de coordination de toxicovigilance. Intoxication par la Saugue divinatoire (*Salvia divinorum*). [En ligne]. http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Salvia_divinorum-2010.pdf. (page consultée le 24/06/2011)
- [51] Appel J., Kim-Appel D.: The rise of a new psychoactive agent: Salvia divinorum. Int. J. Ment. Health Addict. 2007, 5, 248-253.
- [52] EJ Gonzalez : "Chewing Gum Formula for Enhancing Psycho-Spirituality "- US Patent App. 2009
- [53] The Salvia divinorum User's Guide. [En ligne]. Disponible sur <http://sagewisdom.org/usersguide.html>. (page consultée le 15 juin 2011)
- [54] D. N. Khey ; B. L. Miller ; O. Hayden Griffin: "Salvia divinorum use among a college student sample." Journal of Drug Education 2008; 38(3), p. 297-306.
- [55] L. T. Wu ; G. E. Woody ; C. Yang ; J. H. Li ; D. G. Blazer : "Recent national trends in Salvia divinorum use and substance-use disorders among recent and former Salvia divinorum users compared with nonusers". Substance Abuse and Rehabilitation. 2011, 2
- [56] FRANCE. MINISTERE DE LA SANTE ET DES SPORTS. Arrêté du 2 août 2010 portant classement sur les listes des substances vénéneuses. Journal officiel du 01 octobre 2010, édition 0228. Texte 19. p. 17860.
- [57] Salvia divinorum - Drogues info service : information, aide sur drogues alcool. [En ligne]. Disponible sur <http://www.drogues-info-service.fr/?Salvia-divinorum> (page consultée le 15/06/2011)
- [58] Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Première identification du principe actif de la Salvia divinorum dans SINTES. [En ligne]. Disponible sur http://www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir_020719_salvia.pdf. (page consultée le 15/06/2011)
- [59] Bello PY, Toufik A, Gandhilon M et al.: Phénomènes émergents liés aux drogues en 2001. Rapport TREND, 1, 2002

- [60] Bello PY, Toufik A, Gandhilon M et al.: Phénomènes émergents liés aux drogues en 2003. Cinquième rapport national du dispositif TREND, 2004
- [61] Cadet-Taïrou A., Gandilhon M., Toufik A. et al.: Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006. Huitième rapport national du dispositif TREND, 2008
- [62] Ministère de la santé Italien. Gazzetta Ufficiale, 7/03/2005, N. 54
- [63] Tsujikawa K, Kuwayama K, Miyaguchi H et al.: "Determination of Salvinorin A and Salvinorin B in Salvia divinorum-Related Products Circulated in Japan". Forensic Science International, 2008, 180(2-3), 105-109
- [64] Drug Enforcement Administration. Drugs and Chemicals of Concern - SALVIA DIVINORUM AND SALVINORIN A. [En ligne]. Disponible sur http://www.deadiversion.usdoj.gov/drugs_concern/salvia_d/salvia_d.htm. (page consultée le 15/06/2011)
- [65] Hanes K. R.: Antidepressant effects of the herb Salvia divinorum: a case report. J. Clin. Psychopharmacol. 2001, 21, 634-635.
- [66] Hamilton M.: A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1960, 23, 56- 62
- [67] Rovinsky S. A., Cizadlo G. R.: Salvia divinorum Epling et Játiva-M. (Labiatae): An Ethnopharmacological Investigation. The McNair Scholarly Review 1998, 3, 142-156. College of St Scholastica (Duluth, MN).
- [68] Capasso R, Borrelli F, Zjawiony J et al. The hallucinogenic herb Salvia divinorum and its active ingredient salvinorin A reduce inflammation-induced hypermotility in mice. Neurogastroenterol Motil 2008, 20, 142-148.
- [69] Fichna J, Schicho R, Andrews CN et al.: Salvinorin A inhibits colonic transit and neurogenic ion transport in mice by activating k-opioid and cannabinoid receptors. Neurogastroenterol Motil. 2009, 21(12), 1326-e128
- [70] J. Fichna, M. Dickey, A. Hirota, D. Traboulsi, J. A. MacDonald, A. Janecka, P. L. Beck, J. K. Zjawiony, W. K. MacNaughton, M. A. Storr : "Differential effects of salvinorin A on

endotoxin-induced hypermotility and neurogenic ion transport in mouse ileum". *Neurogastroenterol Motil.* 2011, volume 23, issue 6, pages 583-e212

[71] Butelman ER, Rus S, Simpson DS.: "The effects of herkinorin, the first mu-selective ligand from a salvinorin A-derived scaffold, in a neuroendocrine biomarker assay in nonhuman primates". *J Pharmacol Exp Ther.* 2008, 327(1), 154-160.

[72] Butelman ER, Prisinzano TE, Deng H et al.: "Unconditioned behavioral effects of the powerful kappa-opioid hallucinogen salvinorin A in nonhuman primates: fast onset and entry into cerebrospinal fluid". *J Pharmacol Exp Ther.* 2009, 328(2), 588-597.

[73] Su D, Riley J, Kiessling WJ, Armstead WM, Liu R. : "Salvinorin A produces cerebrovasodilation through activation of nitric oxide synthase, κ receptor, and adenosine triphosphate-sensitive potassium channel". *Anesthesiology.* 2011 Feb;114(2):374-9.

[74] Gabriella Aviello, Francesca Borrelli, Francesca Guida, Barbara Romano, Kevin Lewellyn, Maria De Chiaro, Livio Luongo, Jordan K Zjawiony, Sabatino Maione and Angelo A Izzo, et al. : "Ultrapotent effects of salvinorin A, a hallucinogenic compound from *Salvia divinorum*, on LPS-stimulated murine macrophages and its anti-inflammatory action in vivo". *J Mol Med.* 2011

[75] Braidă D, Limonta V, Capurro V et al.: Involvement of kappa-opioid and endocannabinoid system on Salvinorin A-induced reward. *Biol Psychiatry* 2008, 63, 286-292.

[76] Inan S, Lee DY, Liu-Chen LY et al.: "Comparison of the Diuretic Effects of Chemically Diverse Kappa Opioid Agonists in Rats: Nalfurafine, U50,488H, and Salvinorin A". *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2009, 379(3), 263-270

7. Annexes

Terminologie botanique

Ce paragraphe rappelle les termes généralement employés pour décrire une fleur.

Les fleurs semblables à *Salvia divinorum* sont constituées des éléments suivants, de l'extérieur vers l'intérieur :

Les sépales, qui forment le calice : ils sont verts et ont un rôle de protection des autres parties de la fleur.

Les pétales, qui forment la corolle : ces pétales sont souvent colorés par des pigments. Ils attirent les animaux pollinisateurs et englobent les organes de la reproduction.

Les étamines, qui constituent la partie mâle de la fleur : c'est l'organe mâle de la reproduction sexuée. Elles se composent d'un filet et d'une anthère enflée au sommet. Le filet est une tige grêle supportant l'anthère, souvent de section circulaire. L'anthère est la partie fertile de l'étamine, portant elle-même les sacs polliniques qui produisent et contiennent le pollen. Une partie centrale se développe plus ou moins au centre de l'anthère ; ce connectif peut dans le cas des sauges former un fléau transversal.

Le pistil (ensemble des carpelles), qui constitue la partie femelle de la plante : il comprend l'ovaire et est surmonté d'une longue partie appelée le style. A son extrémité se trouve le stigmate qui retient les grains de pollen.

Le stigmate est l'extrémité supérieure ouverte du style, sur laquelle sont déposés les grains de pollen par les pollinisateurs et où ils sont retenus par une sécrétion collante. C'est la partie libre et terminale des carpelles qui surmonte le style. L'inflorescence peut être une cyme c'est-à-dire un type d'inflorescence pour laquelle la fleur située à l'apex



Serment des Apothicaïres

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

