



**HAL**  
open science

**Consommation de substances psychoactives au cours des  
Ferias du Sud-Ouest : quelles substances en cause et  
quels tableaux cliniques pour les patients admis dans les  
postes médicaux avancés ? (étude prospective  
FERIATOX°)**

Alexandre Lebeau

► **To cite this version:**

Alexandre Lebeau. Consommation de substances psychoactives au cours des Ferias du Sud-Ouest : quelles substances en cause et quels tableaux cliniques pour les patients admis dans les postes médicaux avancés ? (étude prospective FERIATOX°). Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01508121

**HAL Id: dumas-01508121**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01508121>**

Submitted on 13 Apr 2017

**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.

**Université de Bordeaux**

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2017

Thèse N°36

**Thèse pour l'obtention du**

**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 mars 2017

Par ALEXANDRE LEBEAU

Né le 26 janvier 1988 à Paris

Consommation de substances psychoactives au cours des Férias du Sud-Ouest : quelles substances en cause et quels tableaux cliniques pour les patients admis dans les postes médicaux avancés ?  
(étude prospective FERIATOX<sup>o</sup>)

Directeur de thèse  
Docteur Magali Labadie

Jury

Professeur Matthieu Biais      Président

Professeur Mathieu Molimard      Rapporteur

Professeur Delphine Allorge

Docteur Jean-Michel Gaulier

Docteur Jean Fabre

Docteur Amélie Daveluy

Docteur Magali Labadie

## Remerciements

Je remercie tous les membres du Jury qui me font l'honneur de juger cette thèse :

A Monsieur le Professeur Matthieu Biais, vous me faites l'honneur de présider ce jury, acceptez pour cela mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Mathieu Molimard, je vous remercie d'avoir accepté ce travail de relecture en tant que rapporteur. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

A Madame le Professeur Delphine Allorge, pour avoir accepté de prendre part au jury de cette thèse et d'avoir fait le voyage jusqu'à Bordeaux. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Magali Labadie, d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, de m'avoir proposé ce sujet. Vous m'avez épaulé sans faille tout au long de cette aventure. Je n'ai pas de mots assez forts pour vous exprimer ma gratitude. Vous êtes un exemple pour moi. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre professionnalisme ; vous êtes une directrice formidable! Permettez-moi de vous exprimer toute mon estime et mon admiration.

A Monsieur le Docteur Jean-Michel Gaulier, d'avoir grandement contribué à cette étude et d'avoir répondu à mes questions concernant les analyses. Veuillez trouver ici le témoignage de mes vifs remerciements.

A Monsieur le Docteur Jean Fabre, pour votre investissement dans cette étude et pour avoir accepté de prendre part au jury de cette thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A Madame le Docteur Amélie Daveluy du centre d'addictovigilance pour votre relecture et votre expertise

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à cette étude et notamment :

Le Service Départemental d'Incendie et de Secours des Landes et en particulier le Dr Sylvia Deltheil.

Le Dr Arnaud Courtois, pharmacien du Centre Antipoison.

Le Dr Romain Blondet, de l'hôpital de Mont de Marsan pour son investissement et son enthousiasme.

Mademoiselle Camille Guilhot, interne en pharmacie qui a préparé toute la logistique.

L'équipe de toxicologues analystes du CHU de Bordeaux, et en particulier le Dr Karine Titier, et le Dr Nadège Castaing.

L'équipe de toxicologues analystes du Pr Allorge (CHRU de Lille) qui a mis au point la technique DBS, et réalisé gracieusement les analyses.

Les secouristes de la Croix Rouge.

Les aides-soignants, infirmiers et médecins du service des Urgences de l'hôpital de Mont de Marsan, et de l'hôpital de Dax.

Le service de Biologie de l'hôpital de Dax et de Mont de Marsan.

Les patients qui ont accepté de participer au projet.

Mes remerciements vont aussi à ma famille :

A mon père et à ma mère qui m'ont donné le goût des études.

Maman, tu as éveillé en moi la curiosité qui m'anime et je t'en remercie.

Papa, merci pour la relecture et pour ton aide ainsi que pour ces 29 dernières années !

Sans vous je ne serai pas là aujourd'hui.

A mes frères, Nico et Ben, je ne vais pas écrire un roman pour vous dire à quel point je tiens à vous ! Nos chemins s'éloignent mais vous serez toujours près de mon cœur.

Je remercie aussi mes amis, qui valent tout l'or du monde :

A Emma, mon maracas préféré, pour ton franc-parler, ton originalité et ta générosité, tu sais à quel point je t'aime !

A John popolito dit le oisif, mon baron, mon frère de casquette, pour tous ces innombrables bons moments passés ensemble ! Parce qu'il n'y a rien de plus beau que l'esprit d'équipe !

A Ginga, mon acolyte de voyage, poursuivons la conquête du monde! Et cuidate surtout!

A Raphouz, pour ta gentillesse, ton dévouement, tes difficultés quotidiennes que tu surmontes avec le sourire, courage !

A Laurette, pour ta contribution à cette thèse, pour toutes ces années d'amitiés et celles à venir! Reste comme t'es, au top !

A Marine, pour ta simplicité, ta bonne humeur et ton léger accent gersois !

A Toto mon ami, toi qui soigne les cœurs et sais comment couper une bonne tranche de pain !

A Raphoune, toi la meuf la plus cool du monde !

A Namson, toi le rigolo, toi le petit bout-en-train, je remercie chaque jour le seigneur que nos routes se soient croisées ! Change rien ! (enfin tu pourrais changer de club...)

A Maxou, mon doudou, pour toutes ces bonnes après midi passées ensemble! Bouya !

A Salman, ma petite caille d'orient, ce soir missa content !

A Arnaud, pour ce premier semestre ! Pour le son ! Come back again!

A Yakie, à Julien tac, à Comby, merci pour tous ces bons moments ! Je me souviens notamment d'une après midi piscine qui restera dans les anales!

A Franky, pour ta délicatesse et ton mental d'acier !

A Léo, pour les petits bulots !

A l'homme le mieux payé de sa génération !

A tous mes anciens co-internes.

Aux médecins, infirmiers, infirmières, aides soignants, ASH, secrétaires qui m'ont accueilli dans leurs services au cours de cet internat.

Aux amis bordelais :Olivia, Margaux, Clémence, Alex, Christelle, Romain, Nico, Seb, Johnsmall, Antoine, Lisa, Soufiane, Clement, Roxane,..

A mes amis toulousains, je ne vous oublie pas ! Fred ma biche, Will ma man, Patou t'as surtout pas à t'inquiéter, Simon, Vince, Yann, Caroline, Benji, Rémi, Gilles, Boubou, Doudou...

## Acronymes

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé  
**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
**ARS** : Agence Régionale de Santé  
**ASOS** : Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées  
**CAARUD** : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues  
**CAPTIV** : Centres Antipoison et de Toxicovigilance  
**CCM** : chromatographie sur couche mince  
**CEIP-A** : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance  
**CIRDD** : Centre d'Information Régional sur les Drogues et les Dépendances  
**CIVD** : Coagulation intravasculaire disséminée  
**CNA**: Cellule Nationale d'Alerte  
**CNIL**: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés  
**CNSP** : Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes  
**CRF** : Corticotropin- Releasing Factor  
**CRPV** : Centre Régional de Pharmacovigilance  
**CSAPA** : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie  
**DAT** : Dopamine Transporteur  
**DBS** : Dried Blood Spot  
**DGS** : Direction Générale de la Santé  
**DRAMES** : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances  
**DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
**DTA** : Décès Toxiques par Antalgiques  
**ECDC** : European Center for Disease Prevention and Control  
**EMA** : European Medicines Agency  
**EMCDDA** : European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction

**EROPP** : Enquête sur les Représentations, Opinions et Perceptions sur les Psychotropes  
**ESCAPAD** : Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation A la Défense  
**ESPAD** : European School Project on Alcohol and other Drugs.  
**EWA** : Early Warning Advisory  
**EWRS** : Early Warning Response System  
**EWS** : Early Warning System  
**HBSC** : Health Behaviour in School-aged Children  
**IM** : intramusculaire  
**INPES** : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé  
**INPS** : Institut National de Police Scientifique  
**IRCGN** : Institut de Recherche Criminelle de la Gendarmerie Nationale  
**IV** : intraveineux  
**MdM** : Mont-de-Marsan  
**MILDT** : Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie  
**MILDECA** : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives  
**NET** : Norépinéphrine Transporteur  
**NOTS** : système de recueil des notifications spontanées de pharmacodépendance ou d'abus  
**NPS**: Nouveaux Produits de Synthèses  
**OCRTIS** : Office Central pour la Répression du Trafic Illicite de Stupéfiants  
**OEDT** : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (EMCDDA en anglais)  
**OFDT** : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies  
**OICS** : Organe International de Contrôle des Stupéfiants  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**ONUDC** : Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime  
**OPEMA** : Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire  
**OPPIDUM** : Observation des Produits Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse  
**OSAIP** : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible  
**PMA** : postes médicaux avancés  
**RECAP** : Recueil commun sur les addictions et les prises en charge  
**REITOX** : Réseau Européen d'information sur les drogues et les toxicomanies  
**Récepteur NMDA** : récepteur glutamate N-méthyl D-aspartate  
**ROT** : reflexe ostéo-tendineux  
**SERT** : Sérotonine Transporteur  
**SDIS** : Service Départemental d'Incendie et de Secours  
**SINTES** : Système d'Identification National des Toxiques et des Substances  
**SNIIR-AM** : Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie  
**SPA** : Substance psychoactive  
**SpO2** : Saturation pulsée en Oxygène  
**TREND** : Tendances récentes et nouvelles drogues

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>2</b>
<b>ACRONYMES</b>	<b>5</b>
<b>1. INTRODUCTION ET CONTEXTE</b>	<b>8</b>
1.1. REGLEMENTATION	9
1.2. CONSOMMATION	10
1.2.1. Nature des produits consommés	10
1.2.2. FOCUS SUR les Nouveaux Produits de Synthèse	12
1.3. DISPOSITIFS DE SURVEILLANCE	15
1.3.1. LES RESEAUX	15
1.3.2. LES ENQUETES	17
<b>2. ETUDE FERIATOX</b>	<b>23</b>
2.1. OBJECTIFS	23
2.1.1 PRINCIPAL	23
2.1.2. SECONDAIRES	23
2.2. MATERIELS ET METHODES	23
2.2.1. PLAN GENERAL	23
2.2.2. CRITERES D'INCLUSION	24
2.2.3. CRITERES D'EXCLUSION	24
2.2.4. DUREE DE L'ETUDE :	25
2.2.5. DEROULEMENT DE L'ETUDE	25
2.2.6. PARAMETRES RECUEILLIS	27
2.3. ASPECTS ETHIQUES	28
2.4. RESULTATS	29
2.5. DISCUSSION	41
<b>3. BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>45</b>
<b>4. ANNEXES</b>	<b>49</b>
<b>5. SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	<b>70</b>

## 1. Introduction et contexte

Les substances psychoactives sont des produits qui modifient le fonctionnement psychique en agissant sur les cellules du système nerveux central. Elles peuvent modifier le comportement, les pensées, les humeurs, les perceptions, l'état de conscience. Elles entraînent également des effets somatiques.

Au sens large, beaucoup de produits sont des substances psychoactives.

Elles peuvent être légales (l'alcool, le tabac), illégales (le cannabis, la cocaïne).

Il peut s'agir de molécules prescrites (morphine, anxiolytiques).

Selon leurs effets sur le système nerveux central, on les classe en 3 grandes catégories :

- stimulants (amphétamines, caféine)
- déprimeurs (benzodiazépines, opiacés)
- perturbateurs (cannabis, hallucinogènes)

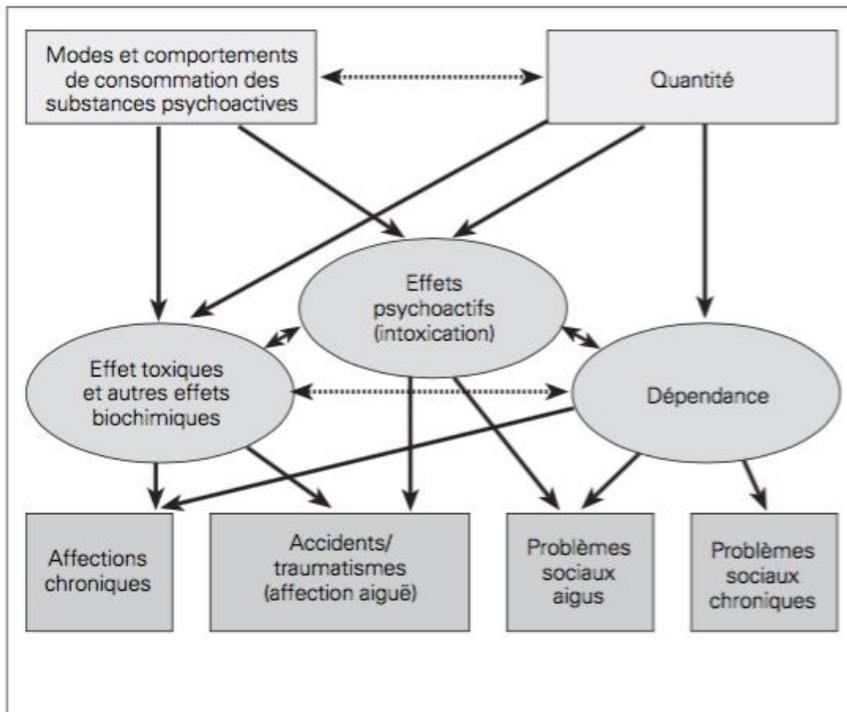
La consommation de substances psychoactives peut entraîner une dépendance ou un trouble de l'usage d'une substance comme le définit le DSM-5. Les critères diagnostiques d'une dépendance sont disponibles en annexe 1.

Les substances psychoactives ont des structures chimiques proches des neurotransmetteurs endogènes, leurs permettant de se lier à leurs récepteurs. Chaque neurotransmetteur possède un ou plusieurs récepteurs spécifiques. Cette liaison au récepteur va entraîner une altération des processus normaux de stockage, de libération et d'élimination des neurotransmetteurs (1).

Les principaux modes d'action des substances psychoactives les plus courantes sont résumés dans le tableau disponible en annexe 2.

Des facteurs de risque et de protection concernant la consommation de substances psychoactives ont été identifiés (annexe 3).

La consommation de substances psychoactives et la dépendance qu'elle entraîne, ont un retentissement sur la vie personnelle et sociale de l'individu, comme le montre le schéma suivant (2) :



Les différents pays ont donc élaboré des réglementations encadrant la consommation des substances psychoactives.

## 1.1. Réglementation

**Au niveau international**, l'Organisation des Nations Unies a établi plusieurs conventions internationales afin de créer un système international de contrôle pour surveiller la production de stupéfiants et de substances psychotropes, en interdisant tout usage sans autorisation préalable des autorités nationales. Ces conventions sont les suivantes (3) :

- La convention unique de 1961 sur les stupéfiants, amendée par le protocole de 1972, qui est de compétence nationale.
- La convention de 1971 sur les substances psychotropes, qui est de compétence nationale.
- La convention de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants, qui est de compétence communautaire.

Les conventions internationales classent les psychotropes et les stupéfiants dans quatre tableaux chacun (disponible en Annexe 4).

L'OMS est responsable de l'évaluation des substances relevant des Conventions de 1961 et 1971.

L'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) est chargé d'évaluer les substances relevant de la convention de 1988.

**En France**, par l'arrêté du 22 février 1990 modifié, le classement des stupéfiants et des psychotropes au niveau international a été transposé en droit français (Annexe 5).

Le processus national de classement d'une substance donnée se base sur les éléments d'appréciation élaborés par l'OMS ainsi que sur les données fournies par le système national d'évaluation de la pharmacodépendance.

Les Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) recueillent les données de pharmacodépendance, les évaluent ensemble lors de réunions en Comité Technique et proposent de les traiter ou non en Commission Nationale des stupéfiants et Psychotropes (CNSP). La CNSP, au vu des travaux d'expertise présentés, donne son avis au Directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (par l'intermédiaire du Département Stupéfiants et Psychotropes) qui en tiendra compte pour prendre des mesures directement applicables ou le transmettra au Ministre chargé de la santé pour suite à donner.

Depuis la fin des années 2000, un nouveau challenge pour les différents pays, dans la prévention et la législation, mais aussi pour les acteurs du système de santé est apparu : les nouveaux produits de synthèses (NPS). Ce sont des substances psychoactives nouvellement introduites sur le marché des stupéfiants. D'année en année de plus en plus de molécules sont identifiées. Les centres antipoison, ainsi que les centres d'addictovigilance, ainsi que les services d'urgences sont régulièrement sollicités pour des intoxications graves aboutissant à des hospitalisations pour lesquelles les preuves analytiques de la présence de ces substances sont souvent manquantes, ou difficiles à obtenir. Le manque de documentation clinique et/ou analytique de ces dossiers en limite l'expertise. De ce fait, la connaissance médicale, notamment clinique progresse peu, limitant l'optimisation de la prise en charge de ces intoxications.

## 1.2. Consommation

### 1.2.1. Nature des produits consommés

La consommation de substances psychoactives représente un fardeau pour la société, en effet l'OMS estime qu'elle est à l'origine de près de 10% de la charge totale de morbidité dans le monde (la majorité étant liée au tabac et à l'alcool)(2).

**Au niveau mondial**, en 2014, il était estimé par l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDD) qu'une personne sur 20 dans le monde avait consommé une substance psychoactive illégale dans l'année, ce qui représente 250 millions de personnes âgées de 15 à 64 ans. Plus d'un usager de drogue sur dix est un usager problématique, souffrant de troubles liés à l'usage de drogues. Seulement un usager problématique de drogues sur six a accès à un traitement (4). 12 millions pratiqueraient l'injection, 14% de ceux-ci vivraient avec le VIH.

Les estimations de 2014, du nombre d'usagers de drogue dans l'année, chez les 15-64 ans, sont les suivantes (4):

Cannabis	Amphétamines	Opiacés et opioïdes soumis à ordonnance	Ecstasy	Cocaïne
183 M	35 M	33 M	19 M	18 M

*M : million*

**En Europe**, l'European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) collecte des données dans les 28 pays de l'Union Européenne, la Turquie et la Norvège (5).

Le tableau suivant résume le nombre et le taux correspondant d'usagers dans la population des 15-64 ans pour l'année 2014 par substance psychoactive:

Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Amphétamines	Usagers problématiques d'opioïdes
22,1 M	3,6 M	2,5 M	1,6 M	1,3 M
6,6%	1,1%	0,8%	0,5%	0,4%

644 000 usagers d'opiacés ont reçu un traitement de substitution en 2014.

**En France**, l'OFDT donne des estimations des consommations de substances psychoactives concernant les 11-75 ans, pour l'année 2014 en France métropolitaine (6) :

	Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Héroïne	Médicaments Psychotropes*
Expérimentateurs	17 M	2,2 M	1,7 M	0.6 M	16 M
Usagers dans l'année	4,6 M	0.45 M	0.4 M	ND	11 M
Usagers réguliers	1,4 M	ND	ND	ND	ND
Usagers quotidiens	0.7 M	ND	ND	ND	ND

*Expérimentateur : au moins un usage au cours de la vie.*

*Usager dans l'année : consommation au moins une fois au cours de l'année.*

*Usager régulier : au moins 3 consommations d'alcool dans la semaine, tabac quotidien et au moins 10 consommations de cannabis au cours du mois.*

*Usager quotidien : au moins une fois par jour.*

*ND : donnée non disponible.*

*\* : données concernant les 18-75 ans en 2010.*

*M : million*

La consommation d'**amphétamine** est relativement faible en France. L'expérimentation concerne 2,3% des 18-64 ans, et l'usage dans l'année 0,3%.

Par ailleurs, outre ces substances psychoactives bien connues, se sont développées au fil du temps, de **nouveaux produits de synthèse (NPS)**, à la fois pour obtenir des effets différents, mais aussi pour échapper à la réglementation (substances ne figurant pas sur la liste des stupéfiants) (7).

### 1.2.2. Focus sur les Nouveaux Produits de Synthèse

Au niveau international, l'acronyme NPS signifie New Psychoactive Substances, et désigne en plus des nouvelles substances psychoactives synthétiques non inscrites dans les conventions internationales de 1961 et 1971, aussi bien des substances obtenues à partir de plantes, que des substances synthétiques connues de longue date, non inscrites sur les conventions mais dont l'usage est nouveau (8). En effet, un bon nombre de ces substances a été initialement synthétisées pour la recherche, par des chimistes d'université ou de l'industrie pharmaceutique. Par exemple les synthèses de la méphédronne et de la 3,4-methylenedioxypropylone (MDPV) ont été décrites respectivement en 1929 et 1967, mais les premiers cas d'abus ont été décrits au début des années 2000 (9).

Les termes pour désigner tout ou partie de ces NPS sont très nombreux.

On retrouve « *legal highs* » (euphorisants légaux); « *bath salts* » (sels de bains) qui correspondent pour la majorité à des cathinones ; *engrais et encens* qui correspondent majoritairement à des cannabinoïdes de synthèse ; « *designer drugs* » désigne une nouvelle molécule chimique créée sur le modèle d'une autre préexistante ; « *research chemicals* » qui correspond initialement à des molécules utilisées dans le développement de substances médicamenteuses, ce terme est très souvent utilisé sur les sites de ventes.

Ces termes ont pour but de contourner la législation, de même que la mention « not for human consumption », fréquemment retrouvée sur les emballages.

Les NPS sont un vrai challenge pour la société étant donné la vitesse avec laquelle ils apparaissent et disparaissent. En effet, le classement d'une substance psychoactive sur la liste des stupéfiants fait suite à une évaluation des risques fondée sur des critères de dangerosité définis par l'OMS. Étant donné le peu d'information disponible sur ces substances et le temps nécessaire à l'évaluation (3 à 6 mois en France), les propositions d'interdiction s'appuient d'une part sur les ressemblances structurelles et s'apparentent au principe de précaution (10).

Le temps qu'un NPS soit classé comme stupéfiant, un autre NPS apparaît sur le marché et pendant ce temps les stocks du précédent sont écoulés. On parle déjà de NPS de deuxième génération (11).

En France, l'arrêté du 27 juillet 2012 a présenté un changement majeur dans la manière dont ce classement est réalisé. Jusqu'ici il était procédé à des classements individuels, molécule par molécule, et pour la première fois, le législateur a eu recours à une approche dite « générique ». C'est ainsi qu'une grande partie des cathinones de synthèse se trouvent classées par un seul texte.

Mais le risque d'apparition d'une substance de remplacement plus nocive que la précédente est réel.

Bien que nombre de nouvelles substances disparaissent suite à leurs interdictions, certaines d'entre elles persistent sur le marché (12). Entre 2008 et 2015, 176 nouveaux produits de synthèse ont été recensés en France, 382 dans l'Union Européenne (6).

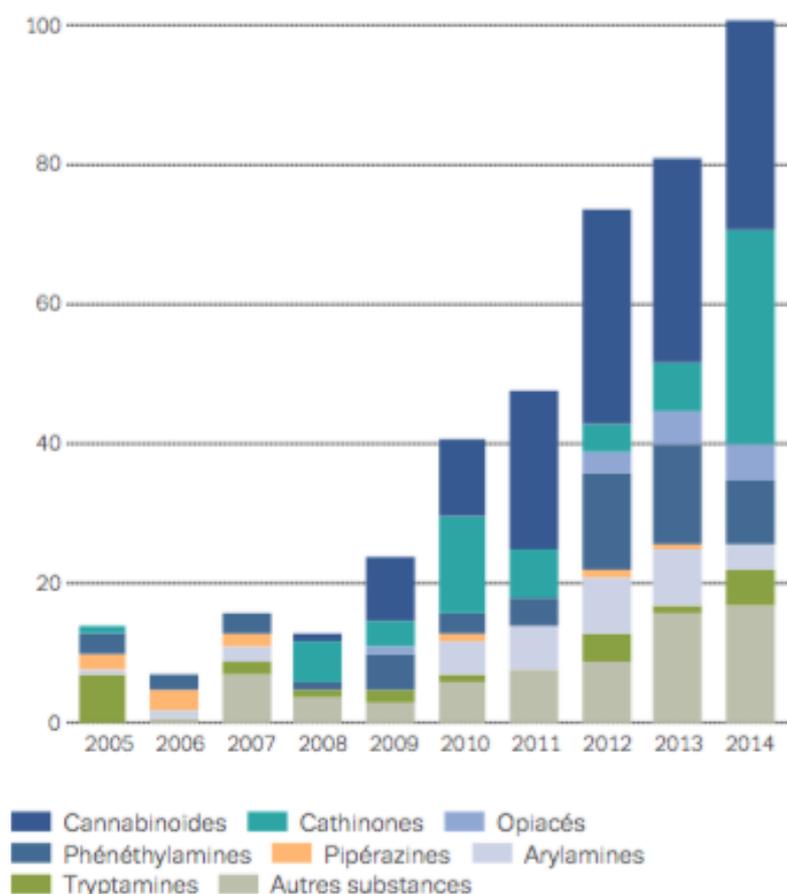
Le phénomène prend de l'ampleur, chaque année de plus en plus de NPS sont recensés. Le nombre de saisies augmente et depuis 2013, la saisie de petits paquets de quelques grammes a été remplacée par la saisie de paquets de 500 grammes à 5 kilogrammes. En 2014, les saisies mondiales de cathinone de synthèse ont atteint 1,3 tonne, soit le triple de 2013 (13).

Le nombre de sites internet de vente augmente : au niveau européen, il est passé de 170 en 2010 à 693 en janvier 2012 (10) .

Même s'il n'y a pas d'étude de prévalence de la consommation des NPS dans la population générale, l'ensemble de ces éléments laisse à penser que les NPS sont de plus en plus consommés.

Parmi les 101 NPS recensés en 2014, le groupe des cathinones de synthèse est le plus représenté avec 31 molécules, suivi par le groupe des cannabinoïdes de synthèse avec 30 molécules (5).

Nombre et catégories de nouvelles substances psychoactives notifiées au système d'alerte précoce (EWS) de l'UE, 2005–14



source :(5)

Les NPS sont majoritairement obtenus sur internet et livrés par voie postale. Mais on observe depuis quelques années une augmentation des ventes directes par des revendeurs dans les espaces festifs (14). Vendus initialement dans les espaces festifs sous le nom de produits connus, à partir de 2011, ils ont commencé à être vendus sous leurs propres noms (10). Dans certains pays, ils sont aussi vendus dans des magasins non virtuels et légaux appelés « head shop » ou « smart shop ».

Différentes raisons semblent être à l'origine de leur émergence comme la diminution de la disponibilité et de la qualité des drogues classiques, le développement des free party, la « quête d'effets nouveaux », le développement spectaculaire de sites internet d'informations et de vente (15).

Pour susciter l'intérêt des NPS, différentes stratégies marketing existent comme l'attribution de noms et de couleurs attractifs aux drogues, la fixation de prix peu élevés, et l'élaboration de programmes de fidélité : un produit acheté = un produit offert. Par ailleurs, la perception de sécurité et l'absence de risques liés à la possession par rapport aux drogues classiques, l'accès facile via internet et le manque de détection dans les analyses urinaires de routine accentuent le phénomène de développement (16).

Les difficultés rencontrées pour analyser ces molécules tiennent au fait notamment que la spectrométrie de masse possède une faible spécificité, que ces molécules peuvent être présentes dans les liquides biologiques à une concentration très faible, qu'il y a une constante arrivée de nouvelles molécules (15).

Le manque de détection des molécules par l'analyse standard peut être à l'origine d'une sous-estimation de leur consommation.

Face à cette problématique, des méthodes analytiques ont été développées afin de pouvoir identifier et quantifier ces molécules comme la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse Quadripôle-Temps de vol, chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, spectrométrie de masse Temps de vol avec désorption-ionisation laser assistée par matrice, analyse directe en temps réel en spectrométrie de masse, la résonance magnétique nucléaire (16).

Les NPS représentent un large groupe de molécules très hétérogènes qui appartiennent à différentes classes chimiques, elles même divisées en sous famille.

Les principales classes chimiques sont les phénéthylamines, les pipérazines, les tryptamines, les cathinones de synthèse, les cannabinoïdes de synthèse, les pipéridines, les arylcyclohexylamine. (Un détail de chaque classe est disponible en annexe 6)

Mais on peut aussi les classer selon leurs effets cliniques et pharmacologiques, comme stimulant, entactogène, ou hallucinogène (17).

D'une manière générale :

Les **stimulants** inhibent la recapture pré-synaptique de dopamine et noradrénaline (pipradrols, pyrovalerones cathinones) ou induisent la libération de monoamines (amphétamines et methamphétamine like cathinones).

Les **entactogènes** majoritairement favorisent la libération de sérotonine (phénylpipérazines, aminoindanes, amphétamines substituées, MDMA like cathinones).

Les **hallucinogènes** sont pour la majorité des agonistes du récepteur sérotoninergique 5HT-2A (tryptamines, phénéthylamines).

Dans l'étude Flash Eurobarometer « young people and drugs », qui est une enquête téléphonique réalisée dans les 28 Etats membres de l'Union Européenne, chez les 15-24 ans, on observe une augmentation de l'expérimentation des NPS entre 2011 et 2014, qui est passée de 5% à 8%.

En France on compte 12% d'expérimentateurs, le taux le plus élevé est atteint en Irlande avec 22% (18).

Dans ce contexte et dans l'objectif de décrire la consommation et la nature des drogues consommées, il existe en France de nombreux dispositifs de surveillance.

### **1.3. Dispositifs de surveillance**

#### **1.3.1. Les réseaux**

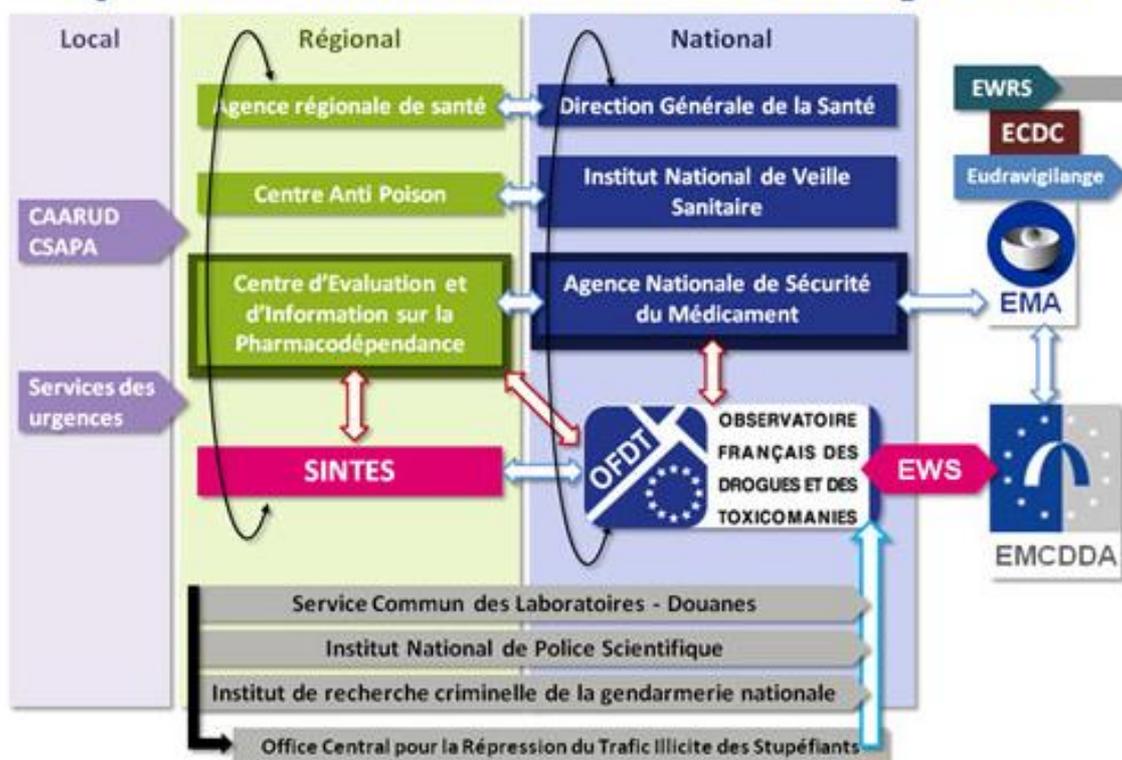
Le système d'addictovigilance repose sur le réseau des centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A), constitué de 13 centres répartis sur toute la France. L'addictovigilance concerne aussi bien les médicaments que les substances illicites, produits souvent impliqués simultanément dans les cas de trouble de l'utilisation d'une substance. En ce qui concerne les médicaments, il existe une sous-notification plus marquée par rapport à la pharmacovigilance, du fait du patient qui aura tendance à cacher son comportement d'abus et des professionnels de santé qui peuvent se sentir responsables. De plus, il existe souvent un nomadisme médical et pharmaceutique.

En ce qui concerne les substances illicites et les nouveaux produits de synthèse, le risque de rater des signaux est important car il s'agit bien souvent de phénomènes rares, concernant des populations spécifiques.

C'est pour cela qu'en France, en plus des notifications spontanées, il a été créé un certain nombre de dispositifs et d'enquêtes pour améliorer la surveillance, que nous détaillerons plus loin.

Les CEIP-A s'inscrivent dans un réseau, qui comprend des acteurs au niveau local, régional et national, comme le décrit le schéma suivant :

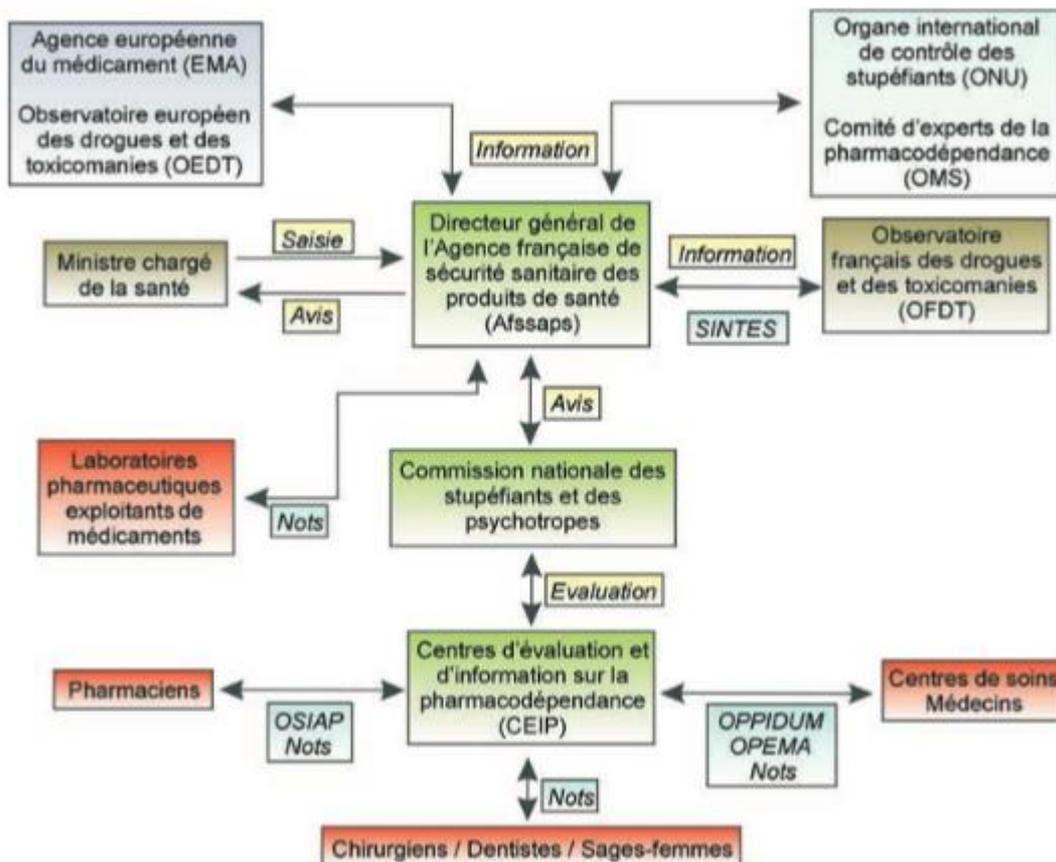
## Système d'alerte et de toxicovigilance



source :(19)

Les CEIP-A participent à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT). Il dispose d'une capacité d'expertise et constitue un outil d'aide à la décision publique dans le domaine sanitaire et social (alerte sanitaire, classement de nouveaux produits, réduction des risques et prévention).

Les travaux des CEIP-A contribuent également à l'évaluation européenne et internationale des substances et des médicaments psychotropes puisque l'ANSM (AFSSAPS avant 2012) les transmet à différentes instances telles que l'EMA, l'OEDT, l'ONU et l'OMS.



source :(20)

### 1.3.2. Les Enquêtes

❖ Par ailleurs, outre ces réseaux en place, il existe des enquêtes en population générale.

- **Le volet addictions du Baromètre santé de l'INPES (rattaché depuis à Santé Publique France)** permet de décrire la consommation de substances psychoactives au sein de la population âgée de 15 à 75 ans, d'évaluer les liens avec d'autres facteurs et de mener des analyses régionales de ces consommations. Il s'agit d'une enquête téléphonique, menée par l'INPES, tous les 5 ans depuis 1995.

- **L'Enquête sur les Représentations, Opinions et Perceptions sur les Psychotropes (EROPP)** porte sur les représentations et les opinions des Français relatives aux substances psychoactives licites et illicites, ainsi qu'aux actions publiques qui y sont liées. Elle a été mise en place par l'OFDT et réalisée en 1999, 2002, 2008 et 2012. Il s'agit d'une enquête téléphonique.

- **L'Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation A la Défense (ESCAPAD)**. Mis en place depuis 2000 par l'OFDT, les garçons et filles âgés de 17 ans répondent à un questionnaire lors de la journée défense et citoyenneté qui porte sur la santé et sur leurs consommations de produits psychoactifs.

- **L'enquête European School Project on Alcohol and other Drugs (ESPAD)** menée dans 36 pays en Europe et permet de comparer les usages de substances psychoactives des adolescents de 15-16 ans scolarisés. Elle est réalisée au moyen d'un questionnaire papier.

- **L'enquête Health Behaviour in School-aged Children (HBSC)** est réalisée tous les 4 ans, actuellement dans 41 pays, essentiellement européens. Elle collecte des données sur la santé, le vécu scolaire et les comportements préjudiciables ou favorables à la santé des élèves âgés de 11, 13 et 15 ans. Elle est réalisée au moyen d'un questionnaire papier.

❖ Il existe également des recueils spécifiques, soit sur des populations ciblées, soit sur les conséquences de la consommation de substances psychoactives :

- **Le Recueil commun sur les addictions et les prises en charge (RECAP)** est un recueil continu de données sur les patients venus chercher de l'aide auprès des CSAPA. Il existe un questionnaire commun afin d'harmoniser la collecte de données au niveau national et européen. Une fois par an les informations collectées sont transmises à l'OFDT qui élabore une synthèse nationale.

- **ENa-CAARUD** est une enquête exhaustive dans les CAARUD, qui permet de suivre les caractéristiques des usagers de drogues qui fréquentent ces structures, leurs consommations et l'émergence d'éventuels nouveaux phénomènes.

- **Une cohorte d'usagers de drogues vus dans les centres CSAPA et CAARUD** a été constituée en 2010 et 2011 par l'OFDT. Un millier d'individus ont été inclus. Leur statut vital est régulièrement interrogé et le cas échéant, les causes du décès sont renseignées.

- **Le dispositif Tendances récentes et nouvelles drogues (TREND)** mis en place en 1999 par l'OFDT, a pour principal objectif de détecter les phénomènes émergents en matière de drogues illicites, qu'il s'agisse des produits, de l'offre, des modes d'usage ou des profils des consommateurs. Ces phénomènes émergents sont à faible prévalence d'usage et échappent donc souvent aux dispositifs d'observation classique en population générale. C'est pour cela que le dispositif TREND s'intéresse à 2 types d'espaces : l'espace urbain et l'espace festif.

*L'espace urbain* recouvre les zones d'observation de publics précarisés fréquentant les centres d'addictologie CSAPA, les CAARUD, et les lieux ouverts (rue, squat, etc.).

*L'espace festif* recouvre les discothèques, bars, free party, etc.

Dans ces deux espaces, on retrouve des populations qui sont beaucoup plus consommatrices de substances psychoactives que la population générale et il est donc plus probable de détecter des phénomènes émergents liés à la drogue.

Pour remplir sa mission, le dispositif TREND s'appuie sur un réseau de 7 coordinations locales (Bordeaux, Marseille, Lille, Metz, Paris, Rennes, Toulouse), qui ont une stratégie commune de collecte et d'analyse de l'information fondée notamment sur la triangulation de données issues de sources indépendantes.

Le recueil d'information se fait de manière continue à partir :

- d'observations ethnographiques réalisées auprès des usagers des espaces urbains et festifs techno.

- de questionnaires qualitatifs remplis par des équipes en charge de structures bas seuil (CAARUD), des associations de santé communautaire ou de réduction des risques dans le cadre du mouvement festif « techno » et des associations d'usagers.

- de groupes focaux réunissant des professionnels investis dans les champs sanitaires et répressifs et des usagers impliqués notamment dans les groupes d'auto-support.
- d'une enquête transversale quantitative réalisée tous les 2 ans, auprès d'usagers CAARUD (ENa-CAARUD).

TREND s'appuie également sur SINTES (Système d'identification national des toxiques et des substances), sur les résultats de systèmes d'information pilotés par les CEIP et l'ANSM, l'OCRTIS, l'INPS et d'autres enquêtes de l'OFDT.

Depuis 2010, le dispositif d'observation s'effectue également sur internet.

Chaque site transmet un rapport annuel à l'OFDT.

- ***Le dispositif Système d'Identification National des Toxiques et Substances (SINTES)***, mis en place en 1999, comporte 2 volets : un volet veille et un volet observation.

- *Volet SINTES Veille*

Il s'agit d'un dispositif qui permet un échange rapide d'informations à propos d'événements sanitaires graves ou inhabituels concernant les substances psychotropes, ainsi que le signalement de substances nouvelles ou particulièrement dangereuses.

L'échange d'informations s'effectue entre les partenaires du réseau, qu'ils soient observateurs de proximité (réseau TREND), acteurs du champ socio-sanitaire travaillant auprès d'usagers de drogues (CAARUD, associations investies dans la réduction des risques...) et laboratoires d'analyse des services répressifs ou non.

SINTES participe également à la veille sanitaire à travers la Cellule nationale d'alerte (CNA) en lien avec des institutions sanitaires françaises (ANSM, INVS, DGS, MILDECA).

Le dispositif SINTES est le relais français du Système d'alerte précoce européen ou Early warning system (EWS). Il s'agit de communiquer à l'EMCDDA tout nouveau produit de synthèse (NPS) identifié ainsi que tous les cas sanitaires graves en lien avec un usage de drogues.

En pratique la collecte de substance s'effectue lorsqu'une substance entraîne des effets inhabituels ou des effets indésirables suite à la prise d'une dose a priori habituelle.

La collecte s'effectue également s'il s'agit d'un produit nouveau ou rare ou qu'un produit est non identifié par chromatographie sur couche mince (CCM).

Elle s'effectue également lorsqu'il a été jugé que le suivi de la diffusion d'un produit est nécessaire (comme par exemple une héroïne fortement dosée).

Pour que le professionnel de santé en contact avec l'utilisateur puisse effectuer la collecte, il doit contacter le coordinateur régional (en général dans un CIRDD) qui lui enverra un ordre de mission, un kit de collecte et un questionnaire.

La collecte peut également se faire au cours d'événements festifs mais celle-ci doit être envisagée a priori. Un ordre de mission est établi avant l'événement et le coordinateur détermine le nombre maximum d'échantillon à recueillir en fonction de la taille de l'événement et du nombre de jours couverts.

Le volet SINTES veille réalise en moyenne 150 à 200 collectes par an.

- Volet SINTES observation

Chaque enquête SINTES observation étudie une substance ou un groupe de substance pendant un an au minimum. L'objectif principal de cette enquête est d'étudier la composition des substances psychoactives à un stade du circuit de distribution où ils ne seront plus coupés. Les substances psychoactives sont donc récupérées directement auprès des usagers. Ce dispositif s'appuie sur le réseau TREND. Il existe des coordinateurs régionaux, qui sont chargés de recruter des collecteurs locaux. Ceux-ci sont munis d'une carte de collecte SINTES qui permet, selon les accords passés avec les procureurs des régions, d'acheminer l'échantillon vers un laboratoire.

L'utilisateur acceptant de céder un échantillon de son produit contre dédommagement, doit répondre à un questionnaire qui comprend notamment les caractéristiques sociodémographiques, le contexte d'usage, son estimation de la qualité, les effets secondaires ayant suivi la prise.

- ***Le programme d'Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire (OPEMA)***, mis en place en 2008 par les CEIP, a pour objectif d'améliorer la connaissance des sujets inclus (caractéristiques socioéconomiques, état de santé) et d'évaluer leurs consommations de substances psychoactives.

Sont inclus les usagers de substances illicites ou sous traitement de substitution aux opiacés, ou consommant des médicaments dans un cadre d'abus ou de pharmacodépendance.

Il s'agit d'une enquête multicentrique, nationale, annuelle et anonyme. Elle a lieu tous les ans en novembre, pendant 4 semaines.

La saisie des données est réalisée par les médecins généralistes sur le site internet [www.opema.org](http://www.opema.org).

- ***NOTS*** : Il s'agit d'un système de recueil des notifications spontanées de pharmacodépendance ou d'abus transmises à l'ANSM.

Les professionnels de santé déclarent les cas d'abus de pharmacodépendance ou d'usage détourné, notamment ceux présentant un caractère de nouveauté ou des cas groupés ou toute consommation jugée problématique.

Cela permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits, de nouvelles voies d'administration et d'associations potentiellement dangereuses.

- ***L'enquête Observation des Produits Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM)***, mise en place depuis 1995. Elle a lieu tous les ans, au mois d'octobre pendant 4 semaines, elle est multicentrique nationale.

Elle concerne les patients présentant un abus ou une pharmacodépendance à une substance psychoactive (sauf tabac et alcool) et/ou consommant un médicament de substitution aux opiacés. Les patients sont majoritairement recrutés dans des CSAPA, quelques CAARUD et services hospitaliers spécialisés en addictologie.

Les informations recueillies portent sur les données sociodémographiques, les modalités de consommation de chaque substance psychoactive consommée dans les 7 jours précédant l'entretien.

Cette enquête permet de dégager des tendances évolutives sur les modalités de consommation et d'obtention, de décrire les usages des médicaments de substitution aux opiacés. Elle contribue à l'évaluation de l'abus et de la pharmacodépendance des produits.

- **OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)** est un système de recueil qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national par rapport aux chiffres de vente.

Ce système est alimenté par les réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine, animés localement par les CEIP et leurs centres correspondants.

- **ASOS (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)** est un système de recueil annuel qui collecte l'opinion de pharmaciens sur les ordonnances sécurisées et les antalgiques stupéfiants. Il vise également à décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et leurs modalités d'utilisation ainsi que d'évaluer le respect des règles de prescription et comparer les données recueillies.

Ces informations sont recueillies auprès de pharmaciens d'officine par le réseau des CEIP.

- **L'enquête Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances (DRAMÉS)**, mis en place depuis 2002, a pour objectif de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances impliquées, d'évaluer leur responsabilité dans la survenue du décès et d'estimer le nombre de décès survenus en France dans ce contexte.

Le recueil des données est effectué sur une fiche anonyme, remplie par le toxicologue expert, qui la transmet à l'ANSM. Cette dernière la transmet au centre d'addictovigilance responsable de l'enquête.

Les données permettent de caractériser les sujets, de décrire les circonstances de découverte du corps, le stade de l'abus au moment du décès, les données médico-légales de l'autopsie et anatomo-pathologiques, ainsi qu'une identification et une quantification des substances retrouvées dans les prélèvements.

- **L'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA)** mise en place depuis 2013 s'appuie sur un recueil annuel prospectif des cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques. L'enquête permet d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.

Des experts toxicologues analystes volontaires, répartis sur l'ensemble du territoire français, réalisent les analyses toxicologiques puis notifient ces cas au Pôle Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM et au CEIP-A responsable de la coordination de cette étude et de l'analyse de ces données.

❖ Il existe également des dispositifs de surveillance au niveau Européen :

- **Le Réseau Européen d'information sur les drogues et les toxicomanies (REITOX)** est composé de 27 centres d'information situés dans chacun des Etats membres de l'Union

Européenne. Chaque centre est responsable de la coordination de son système d'information national et transmet chaque année des données actualisées à l'EMCDDA. Ce réseau constitue l'axe central autour duquel s'organisent les travaux de l'OEDT.

- ***L'European Drug Emergencies Network (Euro-DEN)*** est un projet financé par l'Europe pour permettre d'identifier les consommations de NPS parmi les patients consultant aux urgences et analyser les différences éventuelles entre pays. Il a été mis en place en 2013.

- ***Le Psychonaut Web Mapping Project*** est un projet financé par l'Europe, intégrant un système de cartographie des NPS pour optimiser les stratégies d'identification et améliorer les connaissances acquises.

Au terme du listing des études déjà existantes, il apparaît qu'il n'existe pas d'études qui mettent en évidence la nature exacte (vérifiée analytiquement) des substances consommées et la description des tableaux cliniques observés lors de cette consommation. .

Par ailleurs, le Centre antipoison de Bordeaux a été appelé à plusieurs reprises, par des médecins urgentistes exerçant dans les postes médicaux avancés (PMA) au moment des événements festifs de la région, et qui décrivaient des tableaux cliniques inhabituels en rapport avec une consommation de substances psychoactives, compliquant la prise en charge.

L'objectif de cette thèse est donc de répertorier avec preuve analytique à l'appui les principales molécules psychoactives responsables de tableaux cliniques ayant conduit initialement à une prise en charge dans un PMA, et de décrire ces tableaux cliniques pour en améliorer la prise en charge ultérieure, notamment dans les PMA mis en place lors d'évènements festifs.

## 2. Etude Feriatox

### 2.1. Objectifs

#### 2.1.1 Principal

- L'objectif principal de cette étude est de connaître (avec preuve analytique à l'appui) les principales molécules psychoactives ayant conduit initialement à une prise en charge dans un poste médical avancé (PMA), et de décrire ces tableaux cliniques pour en améliorer la prise en charge ultérieure, notamment dans les PMA mis en place lors des événements festifs.

#### 2.1.2. Secondaires

- Déterminer les molécules qui circulent dans les événements festifs afin de mettre en place des actions de prévention.
- Mettre en place des méthodes analytiques simples et pratiques de dépistage, avec des étalons de référence.
- Déterminer la consommation des NPS dans la population générale en dehors des événements festifs

### 2.2. Matériels et Méthodes

#### 2.2.1. Plan général

##### 2.2.1.1. Patient au PMA

Les « ferias » du Sud Ouest sont des lieux de rassemblements où les substances psychoactives circulent comme dans les autres événements festifs. Lors de ces ferias, un dispositif très organisé de soins est mis en place avec notamment un poste médical avancé (PMA) avec une unité type SMUR en poste (un médecin et un infirmier) ainsi que des secouristes. Les patients nécessitant des soins sont admis dans les postes pour une évaluation médicale, une surveillance de quelques heures, et pour les patients les plus graves une évacuation dans le service des urgences le plus proche est réalisée, en relation avec le Médecin du SAMU.

Le Centre Hospitalier de Mont de Marsan travaille en collaboration avec le Centre Hospitalier de Dax, ainsi que le Service Départemental d'Incendie et de Secours (SDIS) pour la médicalisation de ces PMA. Ils prennent en charge chaque année plusieurs centaines de patients au sein des PMA, lors de feria de Dax et de Mont de Marsan.

Ces patients sont admis dans la très grande majorité des cas pour des troubles de la conscience en rapport avec une intoxication alcoolique, et/ou secondaire à la prise de substances psychoactives. Ils sont le plus souvent dans l'incapacité de donner leur identité, ni de communiquer à cause de leur intoxication ; une fiche de prise en charge est remplie par le médecin.

Lorsque les patients présentent un état d'agitation, un trouble du comportement inattendu, ou un coma, les autres étiologies classiques doivent être recherchées parmi lesquelles l'hypoglycémie ; de ce fait, les patients bénéficient d'un prélèvement sanguin par méthode capillaire pour la réalisation d'un hémogluco-test. Le prélèvement est réalisé par piqûre au bout de l'un des doigts ou sur le lobe de l'oreille ; le sang est ainsi prélevé et déposé sur une bandelette.

Notre étude propose de prélever un échantillon de cheveux et quelques gouttes de sang supplémentaires pour les déposer sur un papier buvard (DBS : Dried Blood Spot) *ad hoc* et d'envoyer ce prélèvement pour analyse et identification d'une éventuelle cause toxique par substance psychoactive en rapport avec le tableau clinique présenté par le patient. La conservation des papiers buvard s'effectue à température ambiante dans leur papier individuel.

Notre choix de réaliser un prélèvement sur DBS plutôt qu'une prise de sang vient du fait que le DBS est adapté aux situations où le prélèvement est difficile (patient agité, PMA avec peu de moyen et de personnels), de plus le stockage et le transport sont aisés.

Le prélèvement sur DBS permet de garder l'anonymat du patient, ce qui n'aurait pas été le cas avec une prise de sang, où il aurait fallu demander une autorisation à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Le prélèvement sur DBS est une méthode alternative de prélèvement sanguin qui existe déjà et qui est utilisé dans de nombreux domaines notamment dans le dépistage néonatal mais qui n'a encore jamais été utilisé pour l'analyse de NPS, et donc qui a été spécifiquement mise au point pour notre travail de thèse par l'équipe du Pr Allorge du CHRU de Lille en collaboration avec le service du Pr Molimard du CHU de Bordeaux.

#### **2.2.1.2. Patient hospitalisé**

Dans l'hypothèse où le patient, au vu de son état clinique, est transféré dans le service des urgences le plus proche, ce prélèvement (DBS) sera complété, si possible, par un prélèvement urinaire.

#### **2.2.2. Critères d'inclusion**

- Tout patient admis au PMA avec des troubles neurologiques et/ou du comportement évocateurs d'une prise de substances psychoactives
- Tout patient admis au PMA pour des troubles neurologiques et/ou du comportement et qui dira avoir consommé des substances psychoactives
- Tout patient admis au PMA pour des troubles neurologiques ou du comportement et pour lequel l'entourage fera état d'une consommation de substances psychoactives

#### **2.2.3. Critères d'exclusion**

- Tout patient présentant une intoxication alcoolique aiguë isolée
- Tout patient présentant des troubles neurologiques et/ou du comportement en rapport avec une étiologie autre que toxique (hypoglycémie, pathologie traumatique, pathologie psychiatrique préexistante...)
- Refus du patient ou de son entourage à réaliser un prélèvement.

Nombre de patients inclus prévisibles : le nombre estimé est d'environ 50 patients pendant les 2 férias.

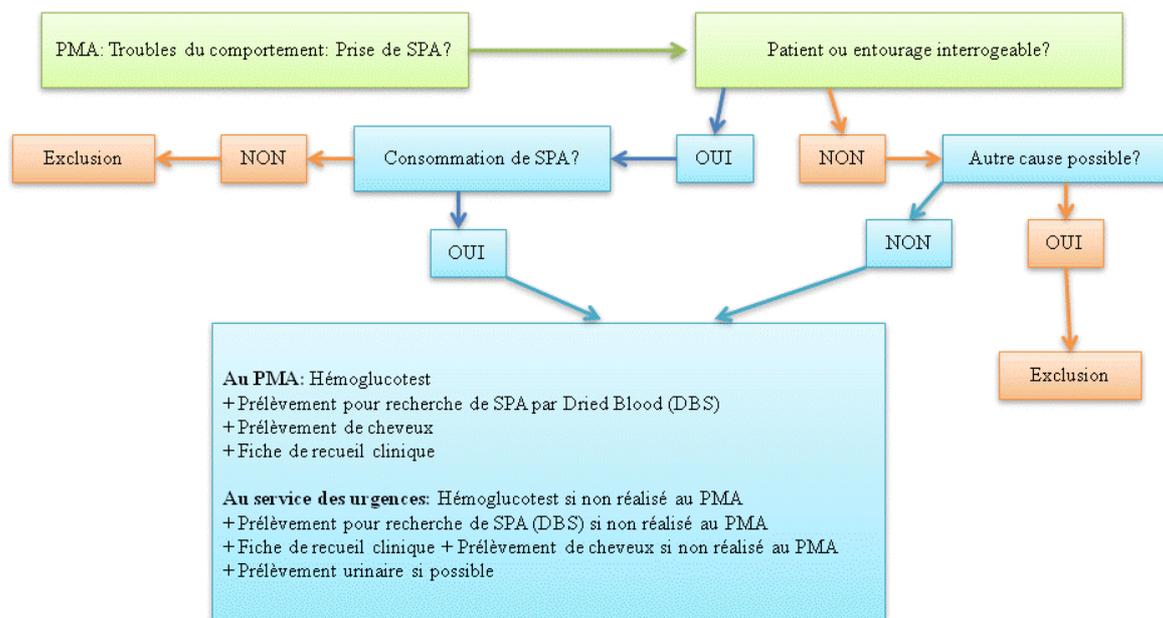
#### 2.2.4. Durée de l'étude :

10 jours (2 périodes de 5 jours) :

Fêtes de la Madeleine (Mont de Marsan): du 22 au 26 juillet 2015.

Feria de Dax: du 12 au 16 août 2015.

#### 2.2.5. Déroulement de l'étude



En présence de troubles neurologiques dans un contexte festif, il est habituel que les patients bénéficient d'un hémogluco-test, afin d'éliminer des hypoglycémies potentiellement responsables des troubles présentés. Pour chaque patient inclus, quelques gouttes de sang supplémentaires sont prélevées au moment de l'hémogluco-test pour être déposées sur un papier buvard adapté pré-numéroté (numéro qui est attribué au patient dont le nom, et la date de naissance ne sont jamais renseignés dans le cadre de l'étude). Le CHRU de Lille fournit les papiers buvards.

Les papiers buvards sont disposés dans des pochettes individuelles numérotées au préalable (même numéro que celui des buvards) qui sont elles-mêmes mises à disposition dans les postes de secours.

Chaque pochette dispose aussi d'une fiche « description du tableau clinique » : description du tableau clinique à détailler par le médecin du PMA et, si possible, les substances

supposées en cause. Cette fiche est également numérotée avec le même numéro que celui des buvards et de la pochette. (cf Annexe 7)

Outre le numéro, la fiche contient la date et l'heure de prélèvement, le nom du médecin, la catégorie d'âge et le sexe du malade.

Une mèche de cheveux orientée (100 à 150 cheveux) est également prélevée, au niveau occipital, pour analyse capillaire.

Il est à préciser que l'analyse de cheveux ne permet pas de connaître la substance absorbée le jour même, mais représente la « mémoire » toxicologique des mois antérieurs en fonction de la longueur des cheveux, et permet ainsi, grâce à un prélèvement simple de répondre à l'un des objectifs secondaires.

Un tube est également présent pour déposer, éventuellement, les échantillons de substances psychoactives consommées qui pourraient être remis par le patient ou l'entourage.

Tous ces prélèvements sont effectués par le médecin présent au PMA au moment où le patient est admis. Ceci concerne donc l'ensemble des médecins du Centre hospitalier de Dax, et ceux de Mont de Marsan, ayant armé le PMA de ces fêtes, ainsi que ceux présents aux urgences des hôpitaux à la même période. Un médecin référent a été nommé pour chaque structure, chargé de présenter l'étude à tous les participants, et d'obtenir l'adhésion et répondre aux questions éventuelles : le Dr Romain Blondet pour Mont de Marsan et le Dr Jean Fabre pour Dax. En outre, deux praticiens du CAP de Bordeaux ont été présents au moins une nuit pour chaque fête afin de s'assurer du bon déroulement de l'étude, et pour apporter une aide éventuelle à la prise en charge. Il s'est agi des Dr Courtois et Labadie.

Photo : source : Dr Courtois – Centre Antipoison de Bordeaux - Féria de Dax : prélèvement DBS



Les pochettes, une fois remplies sont collectées par le médecin référent et ramenées sur le laboratoire du CH de Mont de Marsan ou de Dax qui l'adresse au CHU de Bordeaux pour transfert au laboratoire du CHRU de Lille pour analyse et identification d'une éventuelle cause toxique par substance psychoactive en rapport avec le tableau clinique présenté par le patient.

Pour les patients hospitalisés, le prélèvement (DBS) et capillaire est si possible complété par un prélèvement urinaire, numéroté également afin de conserver l'anonymat. L'analyse d'urine n'est réalisée que si le patient est en mesure d'uriner seul sur demande, et n'est pas réalisée en cas d'impossibilité du patient à uriner, afin de ne pas imposer un geste invasif au patient.

Le consentement du patient est demandé uniquement pour les patients hospitalisés, une fois la restitution de leur état de conscience, ou bien demandé à leur entourage si celui-ci est présent. Les patients restent identifiés par leur numéro d'admission initial au PMA. En cas de refus de l'entourage ou du patient, aucun prélèvement n'est envoyé à l'analyse, et s'ils ont eu lieu, sont détruits.

Dans la mesure du possible (lorsque la quantité des prélèvements biologiques le permet), un aliquot des échantillons est conservé au laboratoire du CHU de Bordeaux (Pellegrin, Dr K. Titier) pour analyses complémentaires.

Les DBS ont été analysés après poinçonnage manuel (5mm) puis extraction off line.

Sur les prélèvements DBS, cheveux et urine, il a été effectué :

- un screening « médicaments et stupéfiants » par CL-SM/SM avec une détection en mode MRM (TQS, Waters)<sup>1</sup>
- un screening « NPS » par CL-SM/SM avec une détection en mode MRM (TQS, Waters)
- screening non ciblé par CL-SMHR (QToF-XS, Waters)<sup>2</sup>

Sur les prélèvements d'urine, une recherche d'éthanol a été effectuée par HS-CG-IDF (GC Trace, Thermo)<sup>3</sup>

## 2.2.6. Paramètres recueillis

Les paramètres suivants ont été recueillis :

- Age évalué,
- Sexe
- Glycémie capillaire
- Tension artérielle et fréquence cardiaque
- Fréquence respiratoire et saturation pulsée en oxygène
- Température

---

<sup>1</sup> CL-SM/SM avec une détection en mode MRM (TQS, Waters) : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem en mode « multiple reaction monitoring » (TQS, Waters)

<sup>2</sup> CL-SMHR (QToF-XS, Waters) : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (QToF-XS, Waters)

<sup>3</sup> HS-CG-IDF (GC Trace, Thermo) : Headspace-chromatographie gazeuse couplée à un détecteur par ionisation de flamme (GC Trace, Thermo).

- Interrogatoire patient ou entourage : substance consommée ? si oui, nature et voie d'administration
- Signes neurologiques : coma, confusion, agitation, hypotonie/hypertonie, convulsions, tremblements, hallucinations, myoclonies, mouvements anormaux
- Pupilles : myosis/ mydriase, réactivité à la lumière
- ROT vifs ou diminués
- Douleur thoracique
- Détresse respiratoire
- Rétention urinaire
- Sueurs
- Signes digestifs : douleur abdominale, vomissement, diarrhée
- Devenir du patient : sortie simple du PMA, hospitalisation, fugue, sortie contre avis médical
- ECG fait?
- Prélèvements effectués : sang, urine, cheveux

### 2.3. Aspects éthiques

- Patients inclus dans l'étude au PMA :  
Le prélèvement est fait dans le cadre des soins courants. L'identification du malade à partir des buvards n'est possible à aucun moment.

- Patients inclus dans l'étude dans le cadre de l'admission au service des urgences (hospitalisés) :  
Les prélèvements sont faits dans le cadre des soins courants.

S'agissant du consentement des patients : que ce soit au PMA ou au services des urgences, à chaque fois que cela est possible, l'étude est expliquée au patient et/ou à son entourage. Un accord oral est demandé. En cas de refus, le patient n'est pas prélevé. Néanmoins, les patients éligibles ne sont pas en mesure de donner leur accord initialement car ayant des troubles de la conscience liés à leur intoxication. Très souvent, il n'y a pas d'entourage disponible. A chaque fois que cela est possible, le médecin ou l'infirmière en charge du patient essaie d'obtenir un accord y compris à postériori ; un courrier explicatif est remis à la lecture du patient et/ou de son entourage.

Un avis a été demandé auprès du comité de protection des personnes. L'avis précise que la recherche est observationnelle sur des données et que le projet est hors du champ des dispositions du code de la santé publique régissant la recherche biomédicale et les soins courants. La référence de l'avis est DC 2015/103.

## 2.4. Résultats

Effectif : Au total 27 patients ont été inclus.

19 patients inclus à Mont de Marsan. 8 patients inclus à Dax.

Population : 85% des patients avaient entre 15 et 30 ans (n=23), 11% avaient plus de 30 ans (n=3) (1 patient dont l'âge est inconnu).

Le Sex ratio était de 18 (8 patients dont le sexe est inconnu).

Natures des prélèvements recueillis :

27 DBS, 24 prélèvements de cheveux (16 à Mont de Marsan, 8 à Dax), 14 prélèvements d'urine (13 à Mont de Marsan, 1 à Dax).

Devenir des patients :

15 patients hospitalisés (55%), aucun transfert en réanimation, aucun décès.

Consommation de NPS au cours des derniers mois :

Dans notre série de patients, seulement un patient (4%) avait consommé des NPS auparavant.

Les signes cliniques constatés sont détaillés dans le tableau n°1 :

**Tableau n°1** : signes cliniques observés au cours de l'étude Fériatox®

Signes cliniques	Proportion en % (n=27)
Neurologiques	Mydriase 52%
	Coma 33%
	Agitation 30%
	Confusion 11%
	Hallucinations 11%
	Convulsions 4%
Cardiaques	Tachycardie 41%
Respiratoires	Détresse respiratoire 7%
Musculaires	Fasciculations ou mouvements anormaux 15%
	Hypertonie 7%
	Tremblements 4%
Généraux	Hypersudation 15%
Toxidromes	Sérotoninergique 15%
	Opióide 15%

Les Tableaux suivants résument les substances retrouvées au cours de l'étude Fériatox sur les DBS (tableau 2), dans les urines (tableau 3) et dans les cheveux (tableau 4):

**Tableau n°2** : Substances retrouvées sur les **DBS** (n=27) au cours de l'étude Fériatox :

Nature des substances retrouvées	Nombre de patients <sup>4</sup>
<b>STEPEFIANTS</b>	
Cocaïne	9
MDMA	4
Cannabis	3
Kétamine	1
<b>MEDICAMENTS</b>	
Méthadone	1
Tramadol	4
Paracétamol	5
Oxazépam	1
Amitriptyline	1
Cyamémazine	1
Hydroxyzine	1
Quétiapine	1
Loxapine	1

**Tableau n°3** : Substances retrouvées dans les **urines** (n=14) au cours de l'étude Fériatox :

Nature des substances retrouvées	Nombre de patients <sup>5</sup>
Alcool	12
<b>STUPEFIANTS</b>	
Cannabis	4
Cocaïne	2
Psilocine	1
<b>MEDICAMENTS</b>	
Méthadone	1
Buprénorphine	1
Tramadol	2
Paracétamol	7
Oxazépam	1
Halopéridol	1
Amitriptyline	1
Quétiapine	1
Néfopam	1
Hydroxyzine	1
Lidocaïne	1
Métoclopramine	2
Prednisolone	1
Métformine	1
Caféine	7
Loxapine	1
Midazolam	1

<sup>4</sup> Le nombre total de patients est supérieur à 27, car certains patients avaient consommé plusieurs substances.

<sup>5</sup> *idem* note 4

**Tableaux n°4** : Substances retrouvées dans les **cheveux** (n=23) au cours de l'étude Fériatox:

Nature des substances retrouvées	Nombre de patients <sup>6</sup>
<b>STUPEFIANTS</b>	
Cannabis	14
Cocaïne	8
Lévamisole	2
MDMA	8
5-EAPB	1
Méthylone	1
Amphétamine	1
<b>MEDICAMENTS</b>	
Méthadone	2
Buprénorphine	1
Halopéridol	1
Loxapine	1
Oxazépam	1
Zolpidem	1
Zopiclone	1
Amitriptyline	2
Nortriptyline	1
Citalopram	1
Hydroxyzine	4
Chlorphérinamine	1
Doxylamine	1
Tramadol	7
Codéine	1
Paracétamol	16

Les signes cliniques, leur évolution et la nature des substances consommées (le soir même (DBS et urines), et auparavant (cheveux)) sont présentés dans les tableaux 5 et 6.

---

<sup>6</sup> Le nombre total de patients est supérieur à 27, car certains patients avaient consommé plusieurs substances.

**Tableau n°5** : Signes cliniques, évolution et nature des substances consommées (le soir même (DBS et urines), auparavant (cheveux)) à **MdM** :

Patient	Age (ans)	sexe	Substances déclarées consommées	Clinique	PSS	Evolution	DBS	Urine	cheveux
N°2 <sup>7</sup>	15-30	H	Aucune	<b>Douleurs abdominales</b> <b>Vomissements</b>	1	Hospitalisation	Cocaïne, Tramadol Paracétamol	Cocaïne, Tramadol Paracétamol Méthadone  Cannabis Métoclopramine  OH:0,21 g/L	Cocaïne, Tramadol Paracétamol Méthadone  Cannabis
N°3	>30	H	Oxazepam Amitriptyline Buprénorphine Cannabis  Tiapridal Lyrica,	<b>Coma</b> <b>Myosis</b>  <b>ROT diminués</b> <b>Douleur thoracique</b> <b>Vomissements</b>	2	Hospitalisation	MDMA Oxazepam Amitriptyline Tramadol	Oxazepam Amitriptyline Tramadol  Haloperidol  Buprénorphine  Cannabis Paracétamol Néfopam OH: négatif	MDMA  Oxazepam Amitriptyline  Tramadol Haloperidol  Buprenorphine  Cannabis  Zolpidem

<sup>7</sup> Il est à noter que les numéros des patients ne se suivent pas et ne commencent pas au numéro un : en effet les kits de prélèvements étaient préparés à l'avance et d'une part répartis aléatoirement entre les 2 PMA de Dax et de Mont de Marsan, et d'autre part, les professionnels prenaient « au fil de l'eau » l'un des kits disposés dans une boîte spécifique à l'étude sans respecter la numérotation.

Patient	Age (ans)	sexe	Substances déclarées consommées	Clinique	PSS	Evolution	DBS	Urine	cheveux
N°4	>30	H	Aucune	<b>Coma agité</b> <b>Confusion</b> <b>Tremblements</b> <b>Sueurs</b> <b>Oedème de la lnette</b>	2	Hospitalisation Amnésie des faits (post coma)	Cannabis Cocaïne Méthadone	Cocaïne  Prednisolone  OH: négatif	Cannabis Cocaïne Méthadone  Lévamisole
N°5	15-30	H	Aucune	<b>Coma hypotonique</b> <b>Myosis</b>  <b>ROT diminués</b> <b>Vomissements</b>	2	Hospitalisation	Négatif	ND	Négatif
N°6	15-30	H	Déclare avoir consommé une substance per os, il pense que c'était un champignon.	<b>Hallucinations</b> <b>Mydriase (réactive)</b> <b>Tachycardie</b> Absence de sueurs	2	Hospitalisation	Négatif	Psilocine Paracétamol Caféine  OH:0,59 g/L	Paracétamol  Cannabis
N°7	15-30	H	Aucune	<b>Coma,</b> pupilles réactives <b>Hypotension artérielle</b> <b>ROT diminués</b> SPO2 :96% Glycémie: 0,89 g/dL	2	Hospitalisation	Négatif	Metformine  OH:1,36 g/L	Codéine Doxylamine Paracétamol

Patient	Age (ans)	sexe	Substances déclarées consommées	Clinique	PSS	Evolution	DBS	Urine	cheveux
N°8	15-30	H	Aucune	<b>Coma hypotonique</b> <b>Mydriase</b> (réactive) <b>ROT diminués</b> <b>Vomissements</b>	2	Sortie simple du poste de secours	Négatif	ND	Négatif
N°9	15-30	H	Aucune	<b>Mydriase</b> (réactive) <b>ROT diminués</b> Absence de sueurs	1	Hospitalisation	Négatif	Caféine OH:1,70 g/L	Paracétamol
N°10	15-30	NC	Aucune	Absence de sueurs  Absence de donnée complémentaire	0	Hospitalisation	Négatif	Paracétamol Caféine  OH:1,63 g/L	Cannabis
N°11	15-30	H	Aucune	<b>Agitation clastique</b> <b>Mydriase</b> <b>Tachycardie</b> absence de sueurs	2	Devant son état d'agitation important, il lui a été administré du Loxapac IM et du Midazolam IV. Hospitalisation.	Cannabis Loxapine + Amoxapine Cyamemazine	Cannabis Loxapine  Midazolam Caféine  OH:1,09g/L	Cannabis Loxapine   Tramadol Paracétamol

Patient	Age (ans)	sexe	Substances déclarées consommées	Clinique	PSS	Evolution	DBS	Urine	cheveux
N°12	15-30	H	Aucune	<b>Coma hypotonique</b> <b>Agitation</b> <b>Mydriase</b> (réactive) <b>Tachycarde</b> Absence de sueurs	2	Sortie simple du poste de secours	Négatif	ND	Zopiclone Tramadol Paracétamol
N°16	15-30	H	Déclare avoir pris une substance par voie orale, mais n'en connaît pas la nature.	<b>Hypotonie</b> <b>Myosis</b>  <b>ROT diminués</b>	1	Hospitalisation	Paracétamol	Paracétamol OH:0,64g/L	Cannabis
N°17	15-30	NC	Déclare avoir consommée une substance, par voie orale, mais ne connaît pas le nom.	<b>Détresse respiratoire</b> SPO2 :90% <b>Sueurs</b> <b>Hypotonique</b> Pupilles réactives <b>Douleurs abdominales</b>	2	Hospitalisation	Cocaïne	Caféine OH:1,43 g/L	Cocaïne  Paracétamol
N°29	>30	H	Aucune	<b>Coma hypotonique</b> <b>Mydriase</b> (aréactive) <b>ROT diminués</b> <b>Tachycardie</b> <b>Désaturation</b> SPO2 :88%, FR : 20/min	2	Hospitalisation	Négatif	Lidocaine Paracétamol OH:3,86 g/L	Négatif

Patient	Age (ans)	sexe	Substances déclarées consommées	Clinique	PSS	Evolution	DBS	Urine	cheveux
N°30	15-30	NC	Aucune	<b>Coma hypotonique</b> <b>Mydriase</b> (réactive) <b>Tachycardie</b> <b>Douleurs abdominales</b> <b>Vomissements</b> Absence de sueurs SPO2 : 95%	2	Hospitalisation	Hydroxyzine Quetiapine Tramadol Ketamine	Hydroxyzine Quetiapine OH:1,58 g/L	Hydroxyzine Tramadol Citalopram Amitriptyline Nortriptyline Paracétamol
N°33	15-30	NC	Aucune	<b>Etat d'agitation</b>	2	Sortie simple du poste de secours	Cocaïne + Lévomisole	ND	ND
N°37	15-30	H	Déclare avoir consommé du cannabis et pris un médicament per os, mais n'en connaissait pas la nature.	<b>Hallucinations</b> <b>Mydriase</b> (réactive) Absence de sueurs	2	Sortie simple du poste de secours	Paracétamol	ND	ND
N°39	15-30	H	Aucune	<b>Hypotonie</b> <b>Myosis</b> <b>Hypotension artérielle</b> <b>Tachycardie</b>  Absence de sueurs	1	Sortie simple du poste de secours	Négatif	ND	ND

Patient	Age (ans)	sexe	Substances déclarées consommées	Clinique	PSS	Evolution	DBS	Urine	cheveux
N°40	15-30	NC	Aucune	Etat d'agitation Convulsions Absence de sueurs	2	Hospitalisation	Cocaïne  Paracétamol	Cannabis Paracétamol  Metoclopramine Caféine  OH:1,89g/L	Cocaïne  Cannabis Paracétamol  MDMA Hydroxyzine

*ND : non dosé*

*NC : non connu*

*OH : alcoolémie*

*FR : Fréquence respiratoire*

*H : homme*

*F : femme*

*>30 : plus de 30 ans.*

*MdM : Mont-de-Marsan*

**Tableau n°6** : Signes cliniques, évolution et nature des substances consommées (le soir même (DBS et urines), auparavant (cheveux)) à **Dax**:

Patient	Age (ans)	Sexe	Substances déclarées consommées	Clinique	PSS	Evolution	DBS	Urine	Cheveux
N°14	15-30	NC	Déclare avoir consommé de l'ecstasy et du LSD per os.	<b>Etat d'agitation</b> <b>Hallucinations</b> <b>Mouvements anormaux</b> <b>Hypertonie</b> <b>Mydriase (réactive)</b> <b>Tachycardie</b> Absence de sueurs	2	Sortie simple du poste de secours	Négatif	ND	Cannabis Cocaïne MDMA Paracétamol
N°22	15-30	NC	Aucune	<b>Etat d'agitation</b> <b>Mouvements anormaux</b> <b>Hypertonie</b> <b>Mydriase (réactive)</b> <b>Tachycardie</b> Absence de sueurs	2	Sortie simple du poste de secours	MDMA + MDA Cocaïne	ND	MDMA + MDA Cocaïne  Cannabis Paracétamol
N° 24	NC	NC	Déclare avoir fumé ou sniffé quelque chose (autre que du cannabis).	<b>Confusion</b> <b>Hypotonique</b> <b>Hypotension artérielle</b> <b>Mydriase (réactive)</b>	2	Sortie simple du poste de secours	Cocaïne + Lévomisole	ND	Cannabis  Chlorpheniramine Paracétamol

Patient	Age (ans)	sexe	Substances déclarées consommées	Clinique	PSS	Evolution	DBS	Urine	cheveux
N°25	15-30	F	Déclare avoir sniffé une substance sans connaître la nature de celle ci.	<b>Confusion</b> <b>Mydriase</b> (réactive)	2	Sortie simple du poste de secours	Négatif	ND	Cannabis Amphetamine  MDMA + MDA <b>5-EAPB</b> <b>Methylone</b>  Tramadol Paracétamol
N°26	15-30	H	Déclare avoir consommé une substance par voie orale, sans en connaître la nature.	<b>Etat d'agitation</b> <b>Mydriase</b> (aréactive) <b>Sueurs</b> <b>Tachycardie</b>	2	Sortie simple du poste de secours	MDMA + MDA	ND	MDMA  Cannabis Hydroxyzine  Paracétamol
N°27	15-30	H	Aucune	<b>Coma hypotonique</b> (score de Glasgow à 10) <b>Mouvements anormaux</b> à type d'enroulements intermittents <b>Myosis</b> <b>hypotherme</b>	2	Sortie simple du poste de secours	Cannabis Cocaïne +  Lévamisole	ND	Cannabis Cocaïne +  Lévamisole MDMA + MDA  Hydroxyzine  Paracétamol

Patient	Age (ans)	sexe	Substances déclarées consommées	Clinique	PSS	Evolution	DBS	Urine	cheveux
N°28	15-30	H	Déclare avoir consommé de la MDMA par voie orale.	<b>Hypotonie</b> <b>Sueurs</b> <b>Mydriase</b> (réactive) <b>Tachycardie</b>	1	Sortie simple du poste de secours	Cocaïne + Lévamisole MDMA Tramadol  Paracétamol	ND	Cocaïne  MDMA+MDA  Paracétamol
N°32	15-30	H	Il a déclaré ne pas avoir consommé de substance.	<b>Etat d'agitation</b> <b>Mouvements anormaux</b> à type de fasciculations des cuisses Pupilles réactives <b>Tachycardie</b> Absence de sueurs	2	Hospitalisation	Négatif	Caféine  OH:1,83 g/L	Tramadol

## 2.5. Discussion

L'étude Fériatox est la première étude qui a pour but de documenter analytiquement les tableaux cliniques d'intoxication et de les décrire. En effet tous les patients inclus ont bénéficié d'un dosage à partir d'une goutte de sang prélevée au moment où ils étaient symptomatiques, puisque c'était le motif d'entrée au PMA.

S'agissant de l'effectif à inclure, il est clair qu'une étude de ce type aurait pu être nettement plus contributive, si tous les patients admis dans le PMA, ayant avoué ou non avoir consommé une substance psychoactive, avaient pu bénéficier systématiquement de l'analyse, et pas seulement ceux avouant une consommation ; cependant, cette étude qui a eu lieu sans aucun soutien financier extérieur autres que ceux proposés par les partenaires impliqués, se voyait de ce fait très limitée. C'est la raison pour laquelle l'effectif maximal possible était de 50 patients, et correspondait non pas à ce qui était attendu en terme de recrutement de patients, mais à ce qu'il était possible de financer en terme d'analyse. En outre, le recrutement des patients étant spontanément inférieur à 50, nous n'avons pas eu à choisir, ni à tirer au sort les patients, puisque tous les patients qui correspondaient aux critères d'inclusion ont été inclus. Il n'y a donc pas de biais de sélection sur ce point. Par ailleurs, en interrogeant les médecins de terrain qui ont l'habitude de médicaliser ces férias, il ne nous a pas été possible de connaître *a priori* le nombre de patients susceptibles d'être inclus, car aucune donnée n'a été publiée sur la consommation des substances psychoactives au cours des férias.

Cette étude préliminaire possède un effectif limité (27 patients inclus) ce qui limite bien entendu les conclusions que l'on peut en tirer.

La population incluse est majoritairement représentée par des personnes jeunes (85% ont entre 15 et 30 ans) et de sexe masculin. Cette population présente les mêmes caractéristiques d'âge que la population d'usagers de substances psychoactives illégales en France d'après l'OFDT (21).

S'agissant du recrutement des patients, nous avons inclus les patients qui avouaient (ou leur entourage) avoir consommés des substances psychoactives ainsi que ceux présentant des troubles du comportements évocateurs. Néanmoins, dans ce type d'évènements festifs, la consommation alcoolique est très importante, et certains patients ont probablement échappé au recrutement parce que le tableau clinique était surtout évocateur d'intoxication alcoolique aiguë, masquant la consommation d'autres substances psychoactives, alors qu'ils en avaient consommé sans l'avouer ou sans être en mesure de l'avouer (coma éthylique associé...). D'ailleurs, les patients inclus avaient majoritairement (sauf 1) des alcoolémies inférieures à 2g.

Concernant les paramètres renseignés sur la fiche de recueil, il y a eu quelques oublis au niveau du recueil de données, concernant l'âge et le sexe du patient : en effet, une fiche n'est pas complétée concernant l'âge et huit fiches concernant le sexe. Par ailleurs les tubes n°1 et n°34 ont été perdus mais étaient vierges. Les oublis sont un peu incontournables lorsque la charge de travail est importante.

S'agissant de la gravité des intoxications, nous avons proposé d'évaluer les cas selon le Poisoning Severity Score (PSS) (22). Néanmoins, les données cliniques recueillies étaient souvent peu précises pour permettre d'être fin dans notre évaluation. Par exemple, le score Glasgow était rarement évalué. Cependant nous avons corrigé ce manque de précision au regard de l'évolution : par exemple, le PSS3 est lié au score de Glasgow inférieur à 7. Or beaucoup de patients étaient comateux à leur admission sans que le score de Glasgow ne soit mentionné ; mais aucun patient n'ayant été intubé, nous avons pu ainsi laisser le PSS au niveau 2. Pour d'autres paramètres, il ne nous a pas été possible de corriger. Cependant, aucune intoxication n'a nécessité un geste de réanimation ou une hospitalisation prolongée et aucun patient n'est décédé., laissant tout de même supposer qu'aucun cas n'était au niveau 3 du PSS. Les cas sont majoritairement évalués PSS 2, ce qui témoigne d'une gravité non négligeable de ces intoxications. Le taux d'hospitalisation qui est de 50% va dans ce sens. Il est par ailleurs probable qu'en l'absence de PMA, certains de ces patients pourraient évoluer de manière péjorative. Le PMA joue donc très bien son rôle dans ce contexte.

Sur les 27 prélèvements DBS effectués et analysés, 13 retrouvent des substances psychoactives, aucun d'entre eux ne retrouvent de NPS. La cocaïne et la MDMA sont les deux substances psychoactives les plus fréquemment retrouvées au cours de ces fêtes. Elles sont retrouvées respectivement 9 et 4 fois sur les DBS. Ces résultats sont compatibles avec les données de l'OFDT, qui place la cocaïne et l'ecstasy en tête des consommations de substances psychoactives illégales en France après le cannabis (6).

Le cannabis est également détecté sur les DBS et dans les urines (n=6) mais toujours dans le cadre de polyintoxications.

Sur les 27 patients, 8 font l'objet d'une co-intoxication (présence d'au moins 2 substances psychoactives).

Les autres substances psychoactives en cause sont les traitements de substitution aux opiacés (n=3), la kétamine (n=1), la psilocine (n=1), une benzodiazépine (n=1), un antidépresseur (n=1), des neuroleptiques (n=2), un antipsychotique atypique (n=1), le tramadol (n=4), le néfopam (n=1), l'hydroxyzine (n=1). A ce propos, les substances retrouvées peuvent aussi s'inscrire dans le cadre des thérapeutiques habituelles des patients (par exemple l'hydroxyzine, les antidépresseurs) mais rien ne permet de l'affirmer, puisqu'aucun interrogatoire des patients concernant leurs antécédents n'a été réalisé.

Les tableaux cliniques sont dans l'ensemble compatibles avec les résultats des analyses toxicologiques. Néanmoins certains patients présentent des résultats analytiques négatifs alors que la symptomatologie clinique qu'ils présentent suggère une cause toxique. Plusieurs hypothèses pourraient être avancées pour expliquer l'éventuelle présence de faux négatifs : il pourrait s'agir de la concentration du toxique dans le sang qui est inférieure à la limite de détection de la technique analytique utilisée. En effet des molécules comme les NBOMe par exemple sont ingérées à des doses très faibles (50 microgrammes) (16), et des molécules comme l'alpha-pyrrolidinovalérophénone ( $\alpha$ -PVP) peuvent entraîner des intoxications pour des concentrations sanguines inférieures à 10 nanogramme/ millilitre (23). De plus, nous avons choisi d'utiliser le DBS comme support de prélèvement, ce qui est un challenge supplémentaire pour l'analyse. En effet le caractère peu invasif de la technique est intéressant mais la faible quantité de sang prélevée nécessite l'utilisation de techniques analytiques très sensibles (24). Le poinçonnage manuel de 5 millimètres du DBS ne permet l'analyse que d'une faible quantité de sang (quelques microlitres).

La technique d'analyse a donc pu manquer de sensibilité.

Une autre hypothèse pouvant expliquer la présence de faux négatifs est liée aux conditions de conservation des prélèvements. Il est reconnu que le DBS augmente la stabilité de certaines substances instables comme la cocaïne ou les benzodiazépines. Les dérivés de la cathinone peuvent rester stables pendant 2 semaines à 4° sur un DBS, mais sont dégradés à température ambiante. Il en est de même pour la psilocine qui est dégradée à température ambiante ou si congelée mais se conserve bien à basse température (25). Cette notion nous permet d'expliquer pourquoi chez le patient n°6 on retrouve de la psilocine dans les urines et non sur le DBS. L'étude de Ambach *et al.* (26) montre qu'à l'exception des dérivés de la cathinone, les autres NPS se conservent bien à température ambiante sur les DBS. Mais cette étude ne concerne que 64 NPS et on peut penser que d'autres NPS, comme les dérivés de la cathinone, ne se conservent pas bien à température ambiante.

L'utilisation du prélèvement par DBS est une première dans ce genre d'étude. La technique a été spécialement mise au point pour notre étude et a fait l'objet d'une évaluation fiable selon les critères habituellement requis pour toute nouvelle technique d'analyse. Ce prélèvement peu invasif, qui présente une facilité de stockage et de conservation a fait la preuve de son efficacité en dehors des limites précédemment citées et deviendra peut être dans le futur la méthode de choix pour réaliser des prélèvements dans des contextes festifs.

Alors que l'analyse de sang et d'urine renseigne sur une consommation de substances récentes, l'analyse de cheveux renseigne, en fonction de leur longueur, sur une consommation ayant eu lieu les semaines et mois précédents, sous réserve de l'absence de dénaturation du cheveu par des traitements capillaires agressifs (27). Plus la mèche de cheveu est longue, plus on peut remonter loin dans l'histoire de l'exposition du sujet, le cheveu poussant en moyenne d'un centimètre par mois.

Nous avons analysé 23 prélèvements de cheveux. Les substances psychoactives les plus consommées sont le cannabis (n= 14, 60%), la cocaïne (n=8, 35%) et la MDMA (n=8, 35%). Deux NPS ont été détectés chez la même personne : le 5-EAPB (1-(benzofuran-5-yl)-N-éthylpropan-2-amine) et la méthylone (3,4-methylenedioxy-N-méthylcathinone). Les analyses ont également retrouvées de l'amphétamine (n=1) et des traitements de substitution aux opiacés (n=3), du tramadol (n=7). Seulement 2 patients sont naïfs vis à vis des substances psychoactives consommées ce soir là. Leur tableau clinique n'était néanmoins pas plus grave que les autres patients (patient n°24 et n°30).

Ces données sont compatibles avec l'enquête i-Trend qui est une enquête en ligne sans échantillonnage, dont les participants sont des consommateurs de NPS (640 participants en France). Cette étude révèle que plus de 8 consommateurs de NPS sur 10 ont consommé une autre drogue au cours de l'année écoulée, ce qui est le cas chez notre patiente (6).

Les seules données épidémiologiques en population générale concernant la consommation de NPS nous viennent de l'étude Flash Eurobarometer « young people and drugs », qui est une enquête téléphonique réalisée dans les 28 Etats membres de l'Union Européenne, chez les 15-24 ans. Elle retrouve en France 12% d'expérimentateurs de NPS (18). Notre étude retrouve un taux d'expérimentation inférieur puisqu'il est de 4%. Les données sont difficilement comparables puisque notre étude dont l'effectif est quand même très faible, ne se limite pas à une tranche d'âge et concerne une population consommatrice de

substances psychoactives au sens large (66% ont consommés au moins une substance psychoactive au cours des derniers mois).

L'enquête i-Trend révèle aussi que 60% des prises de NPS se font en contexte privé (au domicile de l'utilisateur ou chez un ami). Les 40 autres pourcents ont lieu en contexte public, la moitié dans un lieu festif fermé (club, bar, soirée), l'autre moitié « en extérieur » (campagne, contexte assimilé à l'espace festif alternatif- free parties... )(8). Cette notion peut nous faire penser que les férias ne sont pas le lieu privilégié de consommation des NPS. Notre étude abonde donc dans le même sens.

## CONCLUSION

Les PMA sont des dispositifs qui sont essentiels pour la prise en charge des patients intoxiqués au cours d'événements festifs de ce type.

Les substances psychoactives les plus en cause, ayant entraîné une admission au PMA, sont la cocaïne et la MDMA. Aucun NPS n'a été retrouvé sur l'analyse des DBS.

L'analyse des cheveux, témoins des consommations antérieures, nous confirme la place importante du cannabis (60% des sujets en ont consommés). Seulement un patient avait consommé des NPS au cours des derniers mois.

On ne peut que rappeler l'importance de réaliser des prélèvements (urothèque et sérothèque) devant un patient qui présente vraisemblablement une intoxication, même si les résultats de l'analyse toxicologique ne sont pas disponibles au moment de la prise en charge du patient. Cette documentation analytique du tableau clinique est indispensable pour faire avancer les connaissances actuelles dans ce domaine.

Les techniques analytiques offrent beaucoup de possibilités comme en témoigne la technique DBS mise au point, et sont un appui indispensable aux études cliniques.

La réalisation d'une étude similaire dans les festivals de musique, ou dans les free parties pourrait être pertinente étant donné que la population de ce genre d'événement est plus consommatrice de nouvelles substances psychoactives.

### 3. Bibliographie

1. Anger J-P. Principaux effets psychiques des stupéfiants : risques en milieu professionnel. *Ann Toxicol Anal.* 2002;14(1):68- 73.
2. OMS. Neurosciences: usage de substances psychoactives et dépendance. 2004.
3. Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC). Les Conventions internationales relatives au contrôle des drogues. [Internet]. 2013. Disponible sur: [https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int\\_Drug\\_Control\\_Conventions/Ebook/The\\_International\\_Drug\\_Control\\_Conventions\\_F.pdf](https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/Ebook/The_International_Drug_Control_Conventions_F.pdf)
4. Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC). Rapport Mondial sur les drogues. 2015.
5. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Rapport européen sur les drogues. Tendances et évolutions. 2015.
6. Brisacier A-C, Cadet-Tairou A. Drogues, chiffres clés. 6<sup>e</sup> édition. OFDT; 2015.
7. Karila L, Megarbane B, Chevillard L, Benturquia N, Laplanche J-L, Lejoyeux M. Nouveaux produits de synthèse : revue des données actuelles. *Presse Médicale.* avr 2015;44(4):383- 91.
8. Cadet-Tairou A. Profils et pratiques des usagers de nouveaux produits de synthèse. Tendances. ofdt. avril 2016;
9. German CL, Fleckenstein AE, Hanson GR. Bath salts and synthetic cathinones: An emerging designer drug phenomenon. *Life Sci.* févr 2014;97(1):2- 8.
10. Emmanuel Lahaie, Magali Martinez, Agnès Cadet Tairou. Nouveaux produits de synthèse et internet. *OFDT Tend.* janv 2013;84.
11. Meyer MR. New psychoactive substances: an overview on recent publications on their toxicodynamics and toxicokinetics. *Arch Toxicol.* oct 2016;90(10):2421- 44.
12. Tyrkkö E, Andersson M, Kronstrand R. The Toxicology of New Psychoactive Substances: Synthetic Cathinones and Phenylethylamines. *Ther Drug Monit.* avr 2016;38(2):190- 216.
13. Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC). Rapport mondial sur les drogues. 2016.
14. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Synthèse thématique: nouveaux produits de synthèse. 2016.
15. Chavant F, Boucher A, Le Boisselier R, Deheul S, Debruyne D. New Synthetic Drugs in Addictovigilance. *Thérapie.* mars 2015;70(2):179- 89.

16. Zawilska JB, Andrzejczak D. Next generation of novel psychoactive substances on the horizon – A complex problem to face. *Drug Alcohol Depend.* déc 2015;157:1- 17.
17. Miliano C, Serpelloni G, Rimondo C, Mereu M, Marti M, De Luca MA. Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS): Focus on the Rewarding and Reinforcing Properties of Cannabimimetics and Amphetamine-Like Stimulants. *Front Neurosci* [Internet]. 19 avr 2016 [cité 3 nov 2016];10. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnins.2016.00153/abstract>
18. European Commission. Flash Eurobarometer 401. Young people and drugs: report. [Internet]. 2014. Disponible sur: [http://ec.europa.eu/public\\_opinion/flash/fl\\_401\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/public_opinion/flash/fl_401_en.pdf)
19. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Guide SINTES (2ème édition). [Internet]. 2015. Disponible sur: [http://www.ofdt.fr/BDD/sintes/guide\\_sintes.pdf](http://www.ofdt.fr/BDD/sintes/guide_sintes.pdf)
20. INSERM. Médicaments psychotropes: Consommations et pharmacodépendances. In Paris; 2012. p. 321- 42. (Expertise collective). Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=32>
21. François Beck, Jean-Baptiste Richard, Romain Guignard, Olivier Le Nézet, Stanislas Spilka. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014. Tendances. OFDT. mars 2015;
22. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36(3):205- 13.
23. Beck O, Franzén L, Bäckberg M, Signell P, Helander A. Toxicity evaluation of  $\alpha$ -pyrrolidinovalerophenone ( $\alpha$ -PVP): results from intoxication cases within the STRIDA project. *Clin Toxicol.* 8 août 2016;54(7):568- 75.
24. Sadones N, Capiou S, De Kesel PM, Lambert WE, Stove CP. Spot them in the spot: analysis of abused substances using dried blood spots. *Bioanalysis.* août 2014;6(17):2211- 27.
25. Dinis-Oliveira RJ. METABOLISM OF PSILOCYBIN AND PSILOCIN: CLINICAL AND FORENSIC TOXICOLOGICAL RELEVANCE. *Drug Metab Rev.* 11 janv 2017;1- 21.
26. Ambach L, Hernández Redondo A, König S, Weinmann W. Rapid and simple LC-MS/MS screening of 64 novel psychoactive substances using dried blood spots: Screening of novel psychoactive substances using dried blood spots. *Drug Test Anal.* avr 2014;6(4):367- 75.
27. Yegles M. Un piège dans l'analyse des cheveux : les traitements cosmétiques. *Ann Toxicol Anal.* 2005;17(4):275- 8.
28. Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 14 janv 2015 [cité 20 oct 2016]; Disponible sur: <http://doi.emh.ch/smw.2015.14043>

29. Nugteren-van Lonkhuyzen JJ, van Riel AJHP, Brunt TM, Hondebrink L. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology of new psychoactive substances (NPS): 2C-B, 4-fluoroamphetamine and benzofurans. *Drug Alcohol Depend.* déc 2015;157:18- 27.
30. Zawilska JB. « Legal Highs » – An Emerging Epidemic of Novel Psychoactive Substances. In: *International Review of Neurobiology* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 19 oct 2016]. p. 273- 300. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774215000124>
31. Wood DM, Sedefov R, Cunningham A, Dargan PI. Prevalence of use and acute toxicity associated with the use of NBOME drugs. *Clin Toxicol.* 7 févr 2015;53(2):85- 92.
32. Botch-Jones S, Foss J, Barajas D, Kero F, Young C, Weisenseel J. The detection of NBOME designer drugs on blotter paper by high resolution time-of-flight mass spectrometry (TOFMS) with and without chromatography. *Forensic Sci Int.* oct 2016;267:89- 95.
33. Nikolaou P, Papoutsis I, Stefanidou M, Spiliopoulou C, Athanasis S. 2C-I-NBOME, an « N-bomb » that kills with « Smiles ». Toxicological and legislative aspects. *Drug Chem Toxicol.* 2 janv 2015;38(1):113- 9.
34. Dean BV, Stellpflug SJ, Burnett AM, Engebretsen KM. 2C or Not 2C: Phenethylamine Designer Drug Review. *J Med Toxicol.* juin 2013;9(2):172- 8.
35. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Perspectives on drugs. Injection of synthetic cathinones. [Internet]. 2015. Disponible sur: [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_228233\\_EN\\_POD2014\\_Injection%20of%20synthetic%20cathinones.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228233_EN_POD2014_Injection%20of%20synthetic%20cathinones.pdf)
36. Nelson ME, Bryant SM, Aks SE. Emerging drugs of abuse. *Dis--Mon DM.* mars 2014;60(3):110- 32.
37. Rech MA, Donahey E, Cappiello Dziedzic JM, Oh L, Greenhalgh E. New drugs of abuse. *Pharmacotherapy.* févr 2015;35(2):189- 97.
38. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: Epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend.* nov 2014;144:12- 41.
39. Tournebize J, Gibaja V, Kahn J-P. Acute Effects of Synthetic Cannabinoids: Update 2015. *Subst Abuse.* 11 août 2016;00- 00.
40. Tittarelli R, Mannocchi G, Pantano F, Romolo F. Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines. *Curr Neuropharmacol.* 13 avr 2015;13(1):26- 46.
41. McAuley A, Hecht G, Barnsdale L, Thomson CS, Graham L, Priyadarshi S, et al. Mortality related to novel psychoactive substances in Scotland, 2012: An exploratory study. *Int J Drug Policy.* mai 2015;26(5):461- 7.

42. Kersten BP, McLaughlin ME. Toxicology and Management of Novel Psychoactive Drugs. *J Pharm Pract.* 1 févr 2015;28(1):50- 65.
43. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). BZP et autres pipérazines. [Internet]. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp/fr>
44. Simmler LD, Rickli A, Schramm Y, Hoener MC, Liechti ME. Pharmacological profiles of aminoindanes, piperazines, and pipradrol derivatives. *Biochem Pharmacol.* mars 2014;88(2):237- 44.
45. Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (UNODC). Aminoindane. [Internet]. Disponible sur: <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/8fd64573-c567-4734-a258-76d1d95dca25>
46. Sainsbury PD, Kicman AT, Archer RP, King LA, Braithwaite RA. Aminoindanes-the next wave of ‘legal highs’? *Drug Test Anal.* juill 2011;3(7- 8):479- 82.
47. Coppola M, Mondola R. Research chemicals marketed as legal highs: The case of pipradrol derivatives. *Toxicol Lett.* juill 2012;212(1):57- 60.
48. Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE). Guidance on the Clinical Management of Acute and Chronic Harms of Club Drugs and Novel Psychoactive Substances. [Internet]. 2015. Disponible sur: [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_236560\\_EN\\_UK10\\_NEPTUNE%20NPS%20guidance%20\(2015\).pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_236560_EN_UK10_NEPTUNE%20NPS%20guidance%20(2015).pdf)
49. Davidson C, Schifano F. The potential utility of some legal highs in CNS disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* janv 2016;64:267- 74.
50. Baumeister D, Tojo LM, Tracy DK. Legal highs: staying on top of the flood of novel psychoactive substances. *Ther Adv Psychopharmacol.* 1 avr 2015;5(2):97- 132.
51. Zanda MT, Fadda P, Chiamulera C, Fratta W, Fattore L. Methoxetamine, a novel psychoactive substance with serious adverse pharmacological effects: a review of case reports and preclinical findings. *Behav Pharmacol.* sept 2016;27(6):489- 96.
52. Morris H, Wallach J. From PCP to MXE: a comprehensive review of the non-medical use of dissociative drugs: PCP to MXE. *Drug Test Anal.* juill 2014;6(7- 8):614- 32.
53. Schifano F, Orsolini L, Duccio Papanti G, Corkery JM. Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. *World Psychiatry.* févr 2015;14(1):15- 26.

## 4. Annexes

### **Annexe 1 : critères diagnostiques de troubles d'utilisation de substances du DSM-5 :** **DSM-5 évaluation de la dépendance**

Source : *American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*

Mode d'utilisation inadapté d'un produit conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
  2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit
  3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets
  4. Craving ou une envie intense de consommer le produit
  5. Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
  6. Utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit
  7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit
  8. Utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
  9. L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance
  10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
    - a. besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
    - b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit
  11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
    - a. syndrome de sevrage du produit caractérisé (cf diagnostic du syndrome de sevrage du produit)
    - b. le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
- Présence de 2 à 3 critères : ADDICTION LÉGÈRE
  - Présence de 4 à 5 critères : ADDICTION MODÉRÉE
  - Présence de 6 critères ou plus : ADDICTION SÉVÈRE

## Annexe 2 : Effets résumés des principales substances psychoactives (2).

<b>Substance</b>	<b>Mécanisme primaire d'action</b>	<b>Tolérance et sevrage</b>	<b>Usage prolongé</b>
Ethanol	Augmente les effets inhibiteurs du Gaba et diminue les effets excitateurs du glutamate. Effets renforçateurs probablement liés à une augmentation d'activité de la voie dopaminergique mésolimbique.	La tolérance apparaît par suite d'une augmentation du métabolisme hépatique et de modifications des récepteurs cérébraux. Les symptômes de sevrage en cas d'usage chronique peuvent être : tremblements, sudation, asthénie, agitation, céphalées, nausées, vomissements, convulsions, delirium tremens.	Altération de la fonction et de la structure cérébrales, en particulier du cortex préfrontal ; déficit cognitif ; diminution du volume cérébral.
Hypnotiques et sédatifs	Facilitent l'action des neurotransmetteurs inhibiteurs endogènes.	La tolérance apparaît rapidement vis-à-vis de la plupart des effets (à l'exception de l'effet anti-convulsivant) en raison des modifications des récepteurs cérébraux. Le sevrage est caractérisé par : anxiété, excitation, agitation, insomnie, excitabilité, convulsions.	Troubles de la mémoire.
Nicotine	Active les récepteurs cholinergiques nicotiniques. Augmente la synthèse et la libération de la dopamine.	Des facteurs métaboliques ainsi que des modifications des récepteurs sont à l'origine de l'apparition de la tolérance. Sevrage caractérisé par : irritabilité, hostilité, anxiété, dysphorie, humeur dépressive, bradychardie, augmentation de l'appétit.	Les effets du tabagisme sur la santé sont bien connus ; il est difficile de dissocier les effets de la nicotine de ceux des autres constituants du tabac.
Opiïdes	Activent les récepteurs aux opioïdes appelés récepteurs mu et delta. Ces récepteurs sont abondants dans les territoires cérébraux impliqués dans les réponses aux substances psychoactives, comme la voie dopaminergique mésolimbique.	La tolérance apparaît en raison de modifications rapides et de modifications lentes des récepteurs, ainsi que de l'adaptation des mécanismes intracellulaires de transmission des signaux. Les symptômes de sevrage peuvent être graves et se caractérisent par : larmoiement, rhinorrhée, baillements, sudation, agitation, frissons, crampes, myalgies.	Modifications à long terme des récepteurs aux opioïdes et aux peptides ; adaptation des systèmes de récompense, d'apprentissage et de réponse au stress.

Cannabinoïdes	Activent les récepteurs cannabinoïdes. Augmentent en outre l'activité dopaminergique de la voie mésolimbique.	La tolérance vis-à-vis de la plupart des effets apparaît rapidement. Les symptômes de sevrage sont rares, peut-être en raison de la longueur de la demi-vie des cannabinoïdes.	L'exposition de longue durée au cannabis est susceptible d'entraîner un déficit cognitif durable. Il existe également un risque d'exacerbation des maladies mentales.
Cocaïne	La cocaïne bloque la recapture des transmetteurs tels que la dopamine, avec pour conséquences de prolonger ses effets.	Une tolérance aiguë peut apparaître rapidement. Il ne semble guère y avoir de symptôme de sevrage, toutefois la dépression est fréquente chez les personnes dépendantes qui cessent l'utilisation.	On a pu observer des déficits cognitifs, des anomalies de certaines régions du cortex, des troubles de la fonction motrice et une diminution du temps de réaction.
Amphétamines	Augmentent la libération de dopamine par les terminaisons nerveuses et inhibent la recapture de la dopamine et des transmetteurs apparentés.	La tolérance aux effets comportementaux et physiologiques apparaît rapidement. Le sevrage est caractérisé par : fatigue, dépression, anxiété et dépendance psychique profonde.	Troubles du sommeil, anxiété, perte d'appétit ; altérations des récepteurs cérébraux dopaminergiques, modifications métaboliques régionales et déficit moteur et cognitif (13,14).
Ecstasy	Augmentation de la libération de sérotonine et blocage de sa recapture.	La tolérance peut apparaître chez certains sujets. Les symptômes de sevrage les plus fréquents sont dépression et insomnie.	Altération des systèmes cérébraux sérotoninergiques, dommages comportementaux et physiologiques. Problèmes psychiatriques et physiques à long terme, comme par exemple troubles mnésiques, troubles de la prise de décision et de la maîtrise de soi, paranoïa, dépression et attaques de panique (15,16).
Substances volatiles	Modifient très probablement les transmetteurs inhibiteurs, comme les autres sédatifs et hypnotiques. Activation de la voie dopaminergique mésolimbique.	Apparition d'une certaine tolérance mais difficile à estimer. Augmentation de la prédisposition aux convulsions au cours du sevrage.	Modifications de la liaison aux récepteurs dopaminergiques et de leur fonction ; diminution de la fonction cognitive ; problèmes psychiatriques et neurologiques.
Hallucino-gènes	Les diverses substances de cette famille agissent sur des récepteurs cérébraux distincts : récepteurs de la sérotonine, du glutamate et de l'acétylcholine, par exemple.	La tolérance aux effets physiques et psychologiques apparaît rapidement. Rien n'indique l'existence de symptômes de sevrage.	Episodes psychotiques aigus ou chroniques, hallucinations récurrentes (« flashbacks » ou « retours d'acide »), qui sont la réapparition des effets de la substance longtemps après l'arrêt de son utilisation.

**Annexe 3 : Consommation de substances psychoactives : facteurs de risque et facteurs de protection (2) :**

<b>Facteurs de risque</b>	<b>Facteurs de protection</b>
<b>Environnementaux</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• disponibilité des drogues</li><li>• pauvreté</li><li>• changements sociaux</li><li>• influence de la culture des pairs</li><li>• profession</li><li>• normes et attitudes culturelles</li><li>• politiques concernant les drogues, le tabac et l'alcool</li></ul>	<b>Environnementaux</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• situation économique</li><li>• maîtrise des situations</li><li>• soutien social</li><li>• intégration sociale</li><li>• événements positifs de la vie</li></ul>
<b>Individuels</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• prédisposition génétique</li><li>• maltraitance pendant l'enfance</li><li>• troubles de la personnalité</li><li>• structure familiale perturbée et personnalité dépendante</li><li>• mauvais résultats scolaires</li><li>• exclusion sociale</li><li>• dépression et comportement suicidaire</li></ul>	<b>Individuels</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• capacité à surmonter les difficultés</li><li>• efficacité personnelle</li><li>• perception des risques</li><li>• optimisme</li><li>• comportements favorables à la santé</li><li>• capacité à résister à la pression sociale</li><li>• comportements bons pour la santé en général</li></ul>

**Annexe 4 : Tableaux des conventions internationales classent les stupéfiants et psychotropes (20) :**

**Tableau 14.I : Tableau des stupéfiants (Convention de 1961)**

Tableau	Dangerosité	Degré de contrôle	Exemples de substances
I	Substances présentant un risque d'abus important (abus et effets nocifs comparables à la morphine, la cocaïne, le cannabis)	Très strict Les substances de ce tableau sont soumises à toutes les mesures de contrôle applicables aux substances sous cette Convention (art. 2.1)	Cannabis et dérivés, cocaïne, héroïne, méthadone, morphine, opium
II	Substances utilisées à des fins médicales et ayant un faible risque d'abus (risques comparables à la codéine)	Moins strict	Codéine, dihydrocodéine, propiram
III	Préparations contenant des substances classées dans les tableaux I et II à faible risque d'abus ou d'effets nocifs ainsi que les substances non aisément « récupérables » ou extractibles	Léger Selon l'Organisation mondiale de la santé, ces préparations ne présentent pas de risque d'abus	Préparations à base de codéine, dihydrocodéine, propiram
IV	Substances du tableau I ayant un potentiel d'abus fort et des effets nocifs importants, sans pour autant disposer d'une valeur thérapeutique	Très strict Conduisant à une interdiction complète de la « production, fabrication, exportation et importation, commerce, possession ou usage d'un de ces produits à l'exception de quantités nécessaires pour la recherche scientifique et médicale » (art. 2.5.b)	Cannabis et résine de cannabis, héroïne

**Tableau 14.II : Tableau des psychotropes (Convention de 1971)**

Tableau	Dangerosité	Degré de contrôle	Exemples de substances
I	Substances dont le potentiel d'abus présente un risque grave pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est faible	Très strict L'usage est interdit sauf pour des « raisons scientifiques ou médicales »	LSD, MDMA (ecstasy), mescaline, psilocybine, tétra-hydrocannabinol
II	Substances dont le potentiel d'abus présente un risque sérieux pour la santé publique et ayant une valeur thérapeutique considérée comme faible à moyenne	Moins strict	Amphétamines et stimulants de type amphotaminique
III	Substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique mais possédant une valeur thérapeutique moyenne à grande	Ces substances sont accessibles à des fins médicales	Barbituriques (incluant amobarbital), buprénorphine
IV	Substances avec un potentiel d'abus présentant un risque faible pour la santé publique mais présentant une valeur thérapeutique faible à grande	Ces substances sont accessibles à des fins médicales	Anxiolytiques et sédatifs, analgésiques opiacés, incluant allobarbital, phénobarbital, diazépam, lorazépam, témazépam

**Annexe 5 : le classement français des stupéfiants et des psychotropes :**

**Classement français des stupéfiants : 4 annexes :**

Les annexes I et II correspondent aux tableaux I et IV de la convention internationale sur les stupéfiants de 1961.

L'annexe III comprend les substances des tableaux III et IV et certaines substances des tableaux I et II de la convention internationale sur les psychotropes de 1971.

L'annexe IV est constituée de substances psychoactives non classées au plan international et de certains précurseurs.

**Classement français des psychotropes : 3 parties :**

Première partie : correspond aux tableaux III et IV de la convention internationale sur les psychotropes.

Deuxième partie : est composée des préparations de substances classées comme stupéfiants en France.

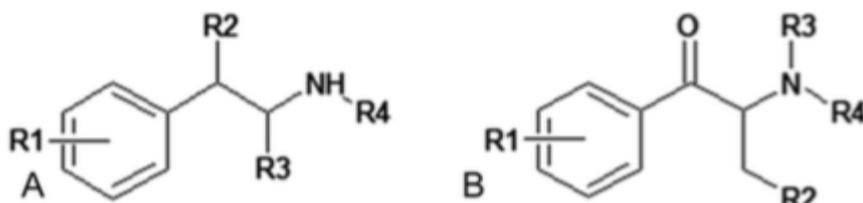
Troisième partie : regroupe des substances non classées au niveau international.

## Annexe 6 : les Nouveaux Produits de Synthèse :

### Les phénéthylamines :

Il s'agit d'un large groupe, la structure de base des phénéthylamines étant partagée par les catécholamines, les amphétamines, les cathinones, la série des 2C-X (16).

Ce groupe comprend des stimulants, des entactogènes, des hallucinogènes.



**FIGURE 1.** General structures of (A) phenylethylamines and (B) cathinones.

Ce groupe englobe des drogues dites classiques (qui ne sont pas des NPS) comme les amphétamines qui sont des alpha- métyl-phényléthylamine ; la méthamphétamine qui est formée par la méthylation de l'amine terminal de l'amphétamine (28).

La 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDMA), qui n'est pas un NPS, mais qui reste une des principale drogue à usage récréatif et dont nombre des NPS sont synthétisés pour imiter ses effets. Ces NPS sont fréquemment vendus sous le nom de "party pills"(17).

Depuis 2005, les phénéthylamines les plus rencontrés dans l'Union Européenne sont la 4-Fluoroamphétamine (4-FA); la série des 2C-X drogues avec la 2C-I et la 2C-E (la plus rencontrée étant la 2C-B, mais celle ci n'est pas un NPS car classée comme stupéfiant en 2001). On retrouve aussi les benzofurans 5-APB et 6-APB. La 6-APB étant un des NPS le plus commercialisé sur les sites de ventes en ligne (29).

- ***Benzofurans: 5-APB; 6- APB***

Le 5-(2-aminopropyl) benzofuran (5-APB) et le 6-(2-aminopropyl) benzofuran (6-APB) ont été développés dans les années 1990 dans la recherche d'analogues de la MDMA non neurotoxiques.

Le premier rapport européen les mentionnant est de 2010 pour la 5-APB et 2011 pour la 6-APB. On les retrouve dans le commerce sous le nom de « Benzo Fury », « Fury X », « Fury extreme ».

Ce sont des psychostimulants, entactogènes qui ont aussi des propriétés hallucinogènes (16).

Ce sont des inhibiteurs des transporteurs à sérotonine (SERT), à dopamine (DAT) et à noradrénaline (NET) et à haute concentration ils entraînent la libération de dopamine, de sérotonine et de noradrénaline (seulement pour le 5-APB). Ils sont également agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT-2A, 5HT-2B et 5HT-2C.

En 2012, ces produits étaient déjà impliqués dans 10 cas de décès (29).

- **4-Fluoroamphétamine: 4-FA**

Sa structure chimique ne varie avec l'amphétamine que par l'ajout d'un atome de fluor sur le cycle aromatique. Elle agit de la même façon que l'amphétamine, en inhibant les monoamines oxydases A et B, en stimulant la libération des neuromédiateurs (noradrénaline, sérotonine, dopamine) et en inhibant leurs recapture. Ses effets sont moins puissants que ceux de l'amphétamine (15).

Sa consommation donne les effets suivants : anorexie, sécheresse des muqueuses, sueurs, mydriase, difficultés de coordination, mâchoire serrée, augmentation de l'énergie, hyperactivité, hyperthermie, augmentation de la joie, de l'empathie, euphorie, insomnie, anxiété.

Les effets secondaires sont des nausées, vomissements, douleur abdominale, dysphagie, céphalée, malaise, confusion, agitation, tremblements, tachycardie, tachypnée (29).

Elle est impliquée dans peu de cas de décès (15).

Elle a été classée illégale en France, en mars 2011.

- **La série des 2C -X et NBOMe**

Il s'agit d'un groupe de molécules qui ont dans leurs structures chimiques un squelette commun de 2,5-diméthoxyphénéthylamine (29).

Leurs noms font référence aux deux atomes de carbone qui séparent un groupe amine du cycle phényl (16).

La première molécule synthétisée fut la 2C-B, en 1970 par le chimiste Alexander Shulgin. Elle était vendue dans les années 1980 comme MDMA de remplacement sous les noms « Nexus », « Toonies », « Venus ». Elle a été classée comme stupéfiant en 1995 aux Etats Unis et en 2001 au niveau international. Depuis de nombreux autres composés type 2C-X ont été synthétisés et mis sur le marché (16).

Ce sont des molécules qui ont principalement des effets hallucinogènes et psychédéliques. Elles agissent sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT-2A et 5HT-2C. Certaines d'entre elles agissent comme agonistes partiels du récepteur adrénergique alpha-1. Elles ont une faible action sur la recapture et la libération de monoamines (15).

Leurs effets sont dose dépendant :

-à faible dose : agissent comme stimulant : euphorie, empathogène, tachypsychie, agitation, augmentation des sensations visuelle, auditive, olfactive et tactile.

-à moyenne dose : hallucinations, expérience spirituelle de changement de vie.

-à haute dose : effet psychédélique, dépersonnalisation, déréalisation, distorsion du temps, hallucinations très désagréables, anxiété, panique, peur, insomnie, convulsion, mydriase, tachycardie, hypertension, hyperthermie (30).

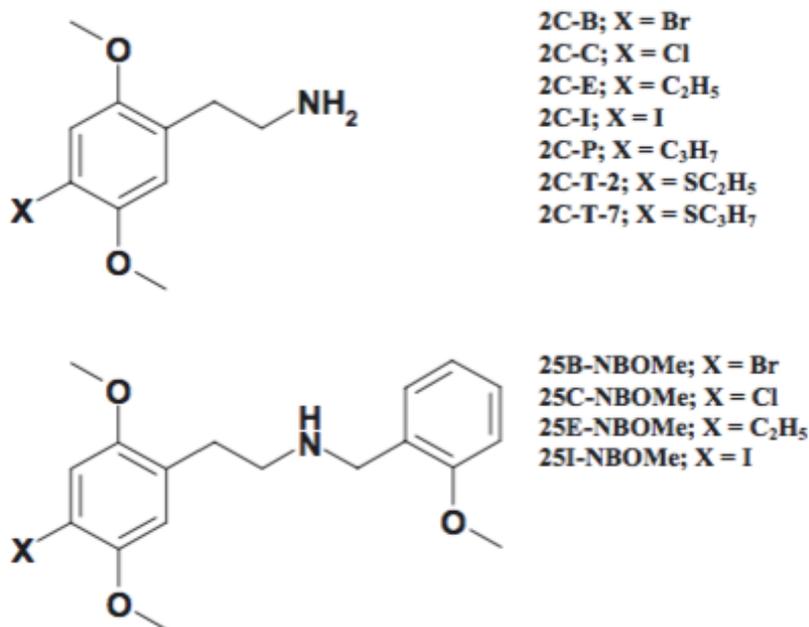


Fig. 2. Structure of substituted phenethylamines types 2C-X and 25X-NBOMe.

source:(30)

Depuis 2011, suite au classement de nombreuses molécules de type 2C-X en tant que stupéfiant, on a vu l'émergence d'une deuxième génération de NPS : les molécules de type NBOMe, qui sont des analogues N-2-méthoxybenzyl de la série des 2C-X(31).

Le 25-I-NBOMe a été synthétisé en 2003 pour l'étude du récepteur 5HT-2A.

La substitution N-Benzyl leur confère une plus grande affinité pour le récepteur 5HT-2A que leurs homologues de la série des 2C-X. Ils ont également une affinité pour les récepteurs adrénergiques alpha 1A et 2A et le récepteur histaminique H1(16).

On les retrouve principalement sous forme de buvard mais aussi de poudre et en liquide. Il a été retrouvé de grandes différences de dosage entre les formes poudre et buvard (de 50 à 800 microgrammes)(32).

La 25I-NBOMe provoque des hallucinations à des doses de 50 à 250 microgrammes. Il y a un grand risque d'overdose lié à des erreurs de dosage, surtout avec les formes poudre et liquide (33).

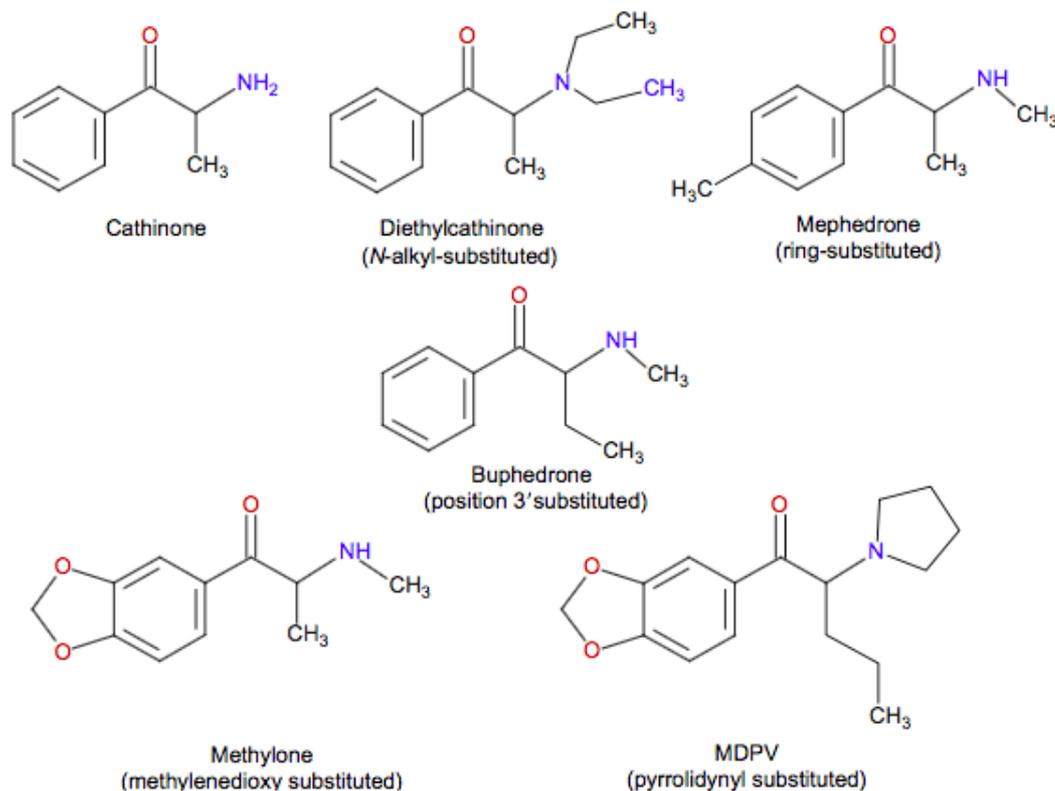
De nombreux décès impliquant les 25X-NBOMe ont été recensés, majoritairement avec la 25I-NBOMe (16)(33).

Les effets sont dose dépendant et dépendent de la voie d'administration. Ils s'apparentent aux effets de la série des 2C-X.

Les intoxications par les molécules de la série 2C-X ou les 25X-NBOMe peuvent entraîner un syndrome sympathomimétique (contrairement au LSD) et un syndrome sérotoninergique(15).

Dans les intoxications liées à la série des 2C -X, il est décrit de nombreux cas où le décès est précédé d'un «excited delirium ». Celui ci est décrit comme un délire accompagné d'agitation, de violence, d'hyperactivité associé à une hyperthermie (34).

### Les cathinones de synthèse :



source :(30)

La cathinone est un alcaloïde psychostimulant contenu dans les feuilles du Khat (*Catha edulis*), arbuste Africain de la famille des Célastracées (7).

Les cathinones de synthèse sont des béta ketophényléthylamine. Les premières à avoir été synthétisées sont la méthcathinone en 1928 et la 4-méthylméthcathinone (méphédronne) en 1929.

La méthcathinone était utilisée dans les années 30-40 comme antidépresseur dans l'Union Soviétique.

Les études sur la pyrovalérone dans les années 70 pour traiter l'obésité et la fatigue ont du être arrêtées devant le développement par les usagers d'abus et de dépendance.

L'explosion d'abus de cathinone s'est fait dans les années 90 aux USA et dans l'Union Européenne. En 1993 la méthcathinone est inscrit sur le tableau 1 de la convention internationale de 1971.

La première saisie de cathinones de synthèses en Europe date de 2005 (méthylone)(35). Les centres antipoison Américains ont commencés à avoir des appels en rapport avec les « Bath Salt » en 2010, avec un pic de volume mi-2011(36).

Plus de 80 cathinones de synthèse ont été détectées par l'Early Warning System (EWS) de l'Union Européenne entre 2005 et 2014 (35).

En Europe et aux USA, les cathinones les plus utilisées sont la 4-méthylméthcathinone (méphédronne), la 4-méthyléthylcathinone (4-MEC), la méthylone, la 3,4-Méthylènedioxyprovalérone (MDPV), la pentédronne, l'alpha-pyrovalérone.

De nombreux décès impliquant des cathinones ont été recensés, le plus grand nombre de décès étant lié à la méphédrone et à la 3,4-Méthylènedioxypropylamine (MDPV) (30).

Elles sont vendues sous forme de poudre, de pilule ou de capsule. Les voies d'administrations les plus communes sont nasale et orale (37). L'injection intraveineuse survient essentiellement lors de soirées à caractère sexuel entre homosexuels (slam) (7).

Elles agissent sur le système des monoamines, au niveau central et périphérique, par divers mécanismes d'action (9). Elles inhibent la recapture de monoamines en agissant directement sur le transporteur spécifique de la noradrénaline (NET), de la dopamine (DAT) et de la sérotonine (SERT). Certaines agissent également comme substrat de ces transporteurs et permettent la libération pré-synaptique de ces monoamines dans l'espace synaptique (16). La sélectivité des différentes cathinones de synthèse pour ces transporteurs varie considérablement.

On classe les cathinones de synthèse par leurs profils pharmacologiques, en fonction du rapport d'inhibition des transporteurs à dopamine et sérotonine (DAT/SERT) car il y a une corrélation avec leurs effets et leurs toxicités. Plus le rapport DAT/SERT est élevé, plus la molécule présente des effets stimulants importants et un potentiel addictif élevé (12).

Elles sont classées en 4 groupes :

- Les cathinones aux effets apparentés à la MDMA, comme la méphédrone.

Elles inhibent SERT et NET avec une faible action sur DAT. Elles entraînent également la libération présynaptique de noradrénaline et de sérotonine.

-Les cathinones aux effets apparentés à la MDMA et cocaïne, comme la méphédrone ou la méthylone.

Elles agissent de façon assez non selectives sur les transporteurs comme la cocaïne, mais avec une affinité supérieur pour DAT que pour SERT. Certaines entraînent la libération présynaptique de sérotonine comme la MDMA et la méphédrone entraîne également la libération de dopamine.

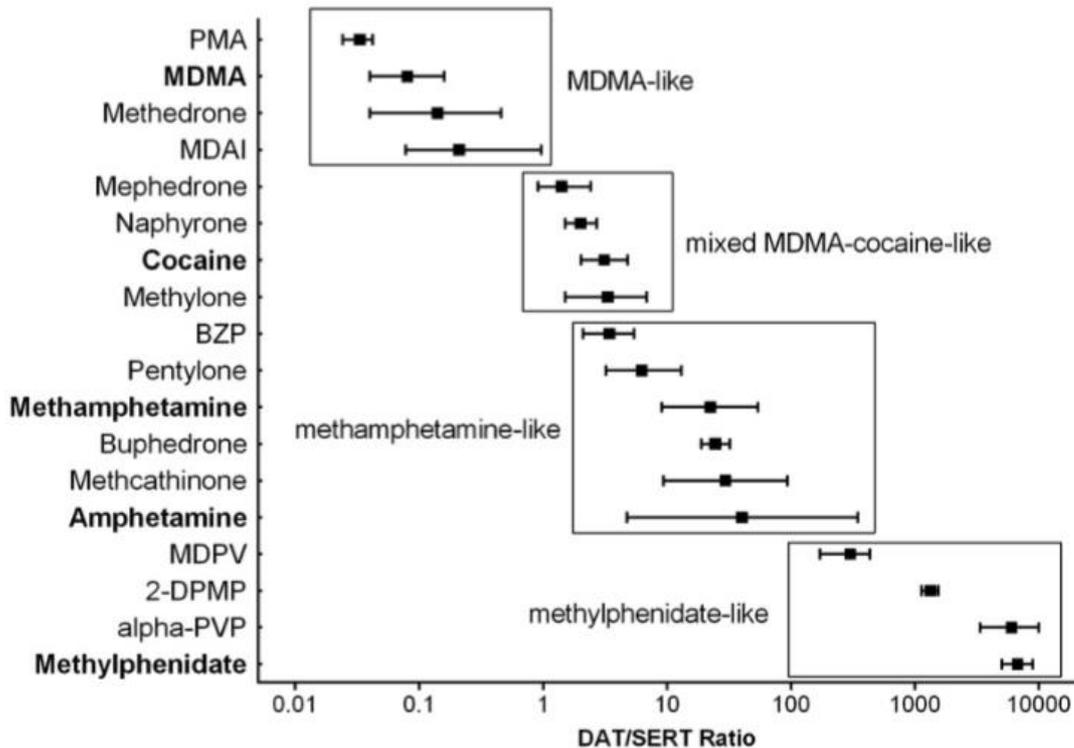
-Les cathinones aux effets apparentés à la méthamphétamine, comme la méthcathinone.

Comme l'amphétamine et la méthamphétamine, elles agissent principalement comme inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.

-Les cathinones aux effets apparentés à la pyrovalérone.

Elles agissent comme inhibiteurs puissants de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline mais n'ont pas d'action sur la libération pré-synaptique.

Certaines cathinones ont également une action sur les récepteurs sérotoninergique 5HT-2 (30).



source :(28)

Les effets des cathinones sont proches de ceux de l'amphétamine, avec des effets sympathomimétiques. Les plus fréquents sont l'hypertension, la tachycardie et l'euphorie. Les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés sont : agitation, hallucination, confusion, mydriase, tremblements, hyperthermie. Des effets indésirables plus sévères ont été décrit : rhabdomyolyse, insuffisance rénale, convulsion et décès.

Les tests urinaires standard sont généralement négatifs. La méphédronne peut donner un faux positif à la méthamphétamine (36).

### Les cannabinoïdes de synthèses :

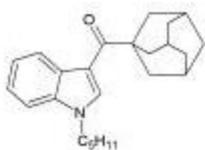
Ils ont été développés dans les années 1970 pour la recherche fondamentale et ont été utiles dans l'exploration du système endocannabinoïde (15).

Ils agissent sur les mêmes récepteurs que le cannabis, dont le principe actif est le delta 9-tétrahydrocannabinol et ont des structures chimiques très variées.

Ils ont émergés sur le marché Européen en 2004, et aux USA en 2008 (36).

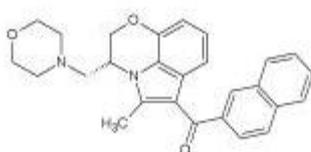
Depuis, plus de 150 cannabinoïdes de synthèses ont été identifiés (30), appartenant à 14 familles chimiques différentes, ce qui fait d'eux le plus large groupe de NPS (16).

A. Adamantoylindole



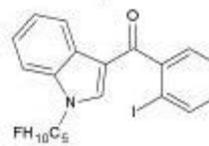
AB-001

B. Aminoalkylindole



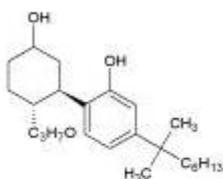
WIN 55,212-2

C. Benzoylindole



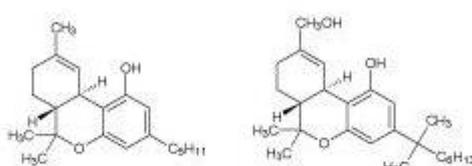
AM694

D. Cyclohexylphenol



CP 55,940

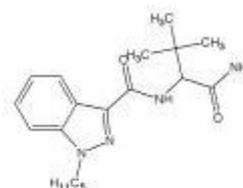
E. Dibenzopyran



delta-9-THC

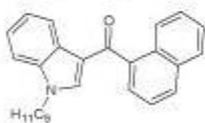
HU-210

F. Indazole carboxamide



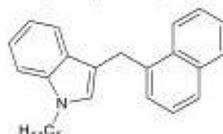
ADB-PINACA

G. Naphthoylindole



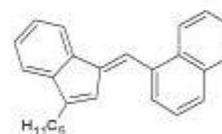
JWH-018

H. Naphthylmethylindole



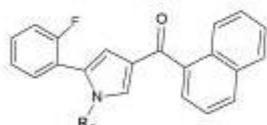
JWH-175

I. Naphthylmethylindene



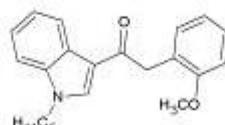
JWH-176

J. Naphthoylpyrrole



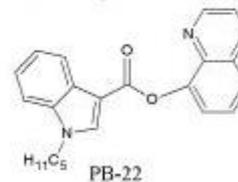
JWH-307

K. Phenylacetylindole



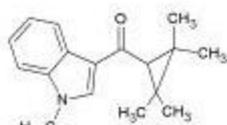
JWH-250

L. Quinoliny ester indole



PB-22

M. Tetramethylcyclopropyl ketone indole



UR-144

source : (38)

Il existe au moins 5 grandes classes (15) :

Les substances dérivées du cycle dibenzopyrane (qui inclus les cannabinoïdes classiques).

Les dérivés cyclohexylphénol

Les dérivés indole

Les dérivés pyrrole et naphthoylpyrrole

Les dérivés indène et naphthoylindène

Ce sont des produits de synthèse qui sont ensuite dissolus dans un solvant organique comme l'acétone ou l'alcool puis sont aspergés sur des herbes séchées comme par exemple la mélisse ou la menthe (16).

Ils sont vendus notamment sous l'appellation « Spice » en Europe ou « K2 » aux USA.

Ils agissent sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2.

Le récepteur CB1 est principalement exprimé dans le système nerveux central et périphérique, avec une densité importante dans les noyaux gris centraux. Mais il est également exprimé dans des tissus périphériques comme le cœur, le foie, le pancréas, le muscle squelettique.

Le récepteur CB2 est principalement exprimé dans les cellules et tissus immunitaires (rate).

Les cannabinoïdes de synthèse ont des degrés d'affinité très variable pour ces récepteurs, certains peuvent avoir une affinité jusqu'à 800 fois supérieure au delta9-tétrahydrocannabinol et d'autres ont plus d'affinité pour le CB2 (36).

Le système endocannabinoïde est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques : notamment le circuit de la récompense, la mémoire, la nociception, le système cardiovasculaire et le système immunitaire (15).

Une grande partie des cannabinoïdes de synthèse produisent des effets et une toxicité similaire au delta 9-THC. Cependant ils sont associés à plus d'effets indésirables psychiatriques, à plus d'agitation et à des effets sympathomimétiques plus importants. Ceci pourrait être dû à leurs affinités plus importantes pour les récepteurs cannabinoïdes, ainsi que l'absence de cannabidiol, naturellement contenue dans le cannabis, qui a des propriétés antipsychotiques et anxiolytiques.

En fait la consommation de cannabinoïde de synthèse est souvent associée à de l'agitation, des pensées paranoïaques, de l'anxiété, des comportements agressifs.

Récemment, une deuxième génération de cannabinoïdes de synthèse est apparue sur le marché, associée à une toxicité plus sévère, entraînant entre autre des collapsus, des convulsions, une toxicité cardiaque (28). En est témoin le nombre d'appel aux centres antipoison américain, qui n'ont cessés d'augmenter depuis 2013 pour atteindre un pic en décembre 2015 (39).

Les symptômes d'intoxications aiguës retrouvés sont : agitation, irritabilité, anxiété, confusion. Les signes physiques retrouvés sont mydriase, hyperhémie conjonctivale, nausées, vomissement, hypertension artérielle, tachycardie, douleur thoracique, sueurs, pâleur cutanée.

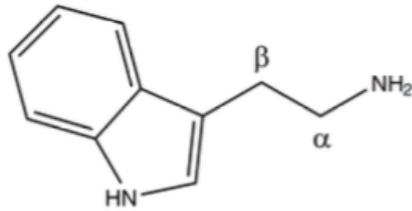
Des complications médicales plus graves peuvent se produire comme un infarctus myocardique, un AVC ischémique, des convulsions, une insuffisance rénale aiguë (38).

Des cas de décès ont été attribués aux cannabinoïdes de synthèse (39).

Les cannabinoïdes de synthèse ne sont pas détectés par les tests standard urinaires de détection du delta9-tétrahydrocannabinol.

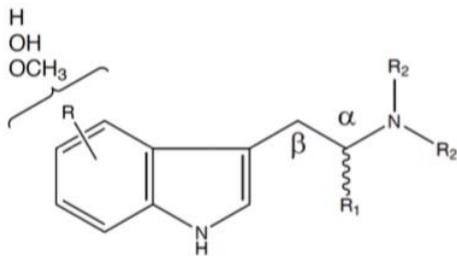
### *Les tryptamines :*

Les tryptamines sont des alcaloïdes avec un groupe amine :



### Tryptamine structure.

Il existe des tryptamine naturelles comme la sérotonine, la mélatonine, la psilocybin présente dans les champignons hallucinogènes et la diméthyltryptamine (DMT) contenue dans l'Ayahuasca.



Sérotonine:	R = 5-OH; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H
DMT:	R = R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = CH <sub>3</sub>
Psilocybin:	R = 4-OPO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> ; R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = CH <sub>3</sub>
Psilocin:	R = 4-OH; R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = CH <sub>3</sub>
5-MeO-DMT:	R = 5-OCH <sub>3</sub> ; R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = CH <sub>3</sub>
5-OH-DMT:	R = 5-OH; R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = CH <sub>3</sub>
Sumatriptan:	R = 5-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> ; R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = CH <sub>3</sub>
5,6-Br <sub>2</sub> -DMT:	R = 5,6-Br <sub>2</sub> ; R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = CH <sub>3</sub>
5-Br-DMT:	R = 5-Br; R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = CH <sub>3</sub>

source :(40)

On classe les tryptamine en deux grands groupes : les tryptamines simples et les ergolines.

-Les ergolines sont un groupe de substances chimiques qui étaient initialement synthétisés à partir d'un champignon. Le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) fait parti de ce groupe.

-Les tryptamines simples sont divisées en 3 sous groupes : ceux qui ont le cycle indole non modifié, ceux qui ont une modification du cycle indole en position 4 et ceux qui ont une modification du cycle indole en position 5.

Les tryptamines sont des agonistes du récepteurs sérotoninergique 5HT-2A, ce qui leur confère leurs propriétés hallucinogènes. Mais elles peuvent également être agonistes des récepteurs 5HT-1A ou 2C, certaines inhibent la recapture de monoamines en agissant sur leurs transporteurs, d'autres entraînent la libération pré-synaptique de monoamines et d'autres encore inhibent les monoamines oxydases.

Ces différences d'actions, liées à leurs différences structurales sont à l'origine de multiples effets.

De ce fait, même si les tryptamines ont majoritairement des effets hallucinogènes, certaines présentent aussi des effets stimulants (40). Ainsi au cours d'intoxications on peut observer un syndrome sérotoninergique et sympathomimétique (28).

Des décès en rapport avec la consommation de tryptamines ont été mis en évidence(40)(41).

Elles ne sont pas détectées par les méthodes de screening standard.

### Pipérazines :

Ce sont des substances synthétiques, psychostimulantes, dont la première, la 1-benzylpipérazine (BZP) fut développée dans les années 1940 comme antihelminthique puis étudiée dans les années 1970 comme antidépresseur, mais n'a jamais été mise sur le marché. Il existe deux principaux groupes de pipérazines utilisées comme drogue récréative : les benzylpipérazines et les phénylpipérazines(42).

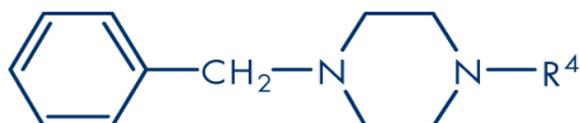


Tableau 2: Les 1-benzylpipérazines

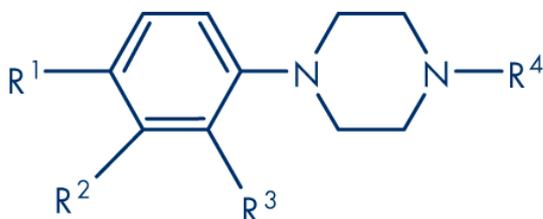


Tableau 1: Les 1-phénylpipérazines

source :(43)

L'abus de pipérazines a commencé à la fin des années 1990 aux Etats Unis où elles étaient vendues comme « ecstasy légale » ; c'est la BZP qui était le plus souvent retrouvée (42).

Aucune pipérazine n'est inscrite sur les listes de la convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes. Le conseil Européen a introduit en 2008 des mesures de contrôle pour la BZP dans l'Union Européenne.

Une phénylpipérazine est encore plus répandue que la BZP, il s'agit de la 1-(3-chlorophényl)pipérazine (mCPP). On estime qu'en 2006, 10% des comprimés d'ecstasy contenaient de la mCPP et en 2009, 50% des comprimés en contenaient dans certains Etats membres de l'Union Européenne (43).

Elles sont vendues sous forme de pilule ou de poudre.

Elles sont principalement consommées par voie orale.

D'une manière générale les benzylpipérazine entraînent la libération des monoamines pré synaptiques et inhibent la recapture de dopamine, sérotonine et noradrénaline.

Les phénylpipérazines agissent directement sur les récepteurs sérotoninergiques et entraînent une libération de sérotonine pré synaptique en agissant sur son transporteur (SERT) mais ont peu d'action sur la dopamine et la noradrénaline (36)(44).

Les pipérazines produisent des effets stimulants et à hautes doses peuvent entraîner des hallucinations (42).

Les usagers décrivent moins d'effets psychotropes attendus que pour la MDMA et plus d'effets secondaires indésirables (44).

En cas d'intoxications aigüe, on retrouve un syndrome sympathomimétique qui peut être associé à de l'anxiété, des nausées, des tremblements, des palpitations, une confusion, des hallucinations, de la paranoïa.

D'autres symptômes plus graves ont été constatés comme des convulsions, un allongement de l'intervalle QT, une hyperthermie, une CIVD, une rhabdomyolyse, une insuffisance rénale aigüe. Il peut s'y associer un syndrome sérotoninergique.

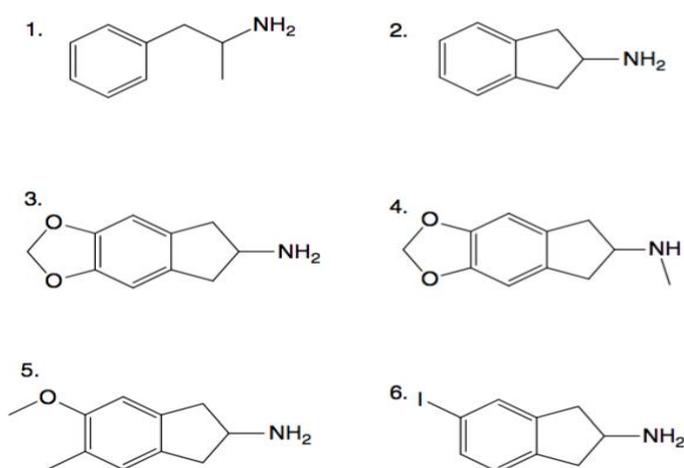
Des pipérazines ont été impliquées dans des cas de décès (36).

Le screening urinaire standard ne détecte pas les pipérazines. La BZP peut entraîner un faux positif à la méthamphétamine (43).

### Aminoindanes :

Les aminoindanes ont commencé à être très présent sur le marché des drogues à partir de 2010 (44).

Jusqu'en mai 2015, le 5,6-méthylènedioxy-2-aminoindane (MDAI), le 5-iodoaminoindane (5-IAI) et le 2-aminoindane (2-AI) sont les molécules les plus représentées de ce groupe. Récemment il y a eu une augmentation des rapports à l'Early Warning Advisory (EWA) concernant les dérivés N-alkyl, comme le N-méthyl-2-aminoindane (NM—2AI)(45).



**Figure 1.** The structures of amphetamine (1) in comparison with 2-aminoindane (2) to show their similarity; 5,6-methylenedioxy-2-aminoindane (MDAI) (3), 5,6-methylenedioxy-N-methyl-2-aminoindane (MDMAI) (4), 5-methoxy-6-methyl-2-aminoindane (MMAI) (5) and 5-iodo-2-aminoindane (5-IAI) (6).

source :(46)

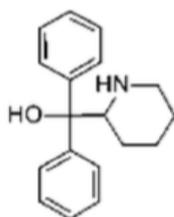
Ce sont des stimulants aux propriétés entactogènes et empathogènes. Ils agissent principalement sur le système des monoamines. Ils ont une action sur leurs transporteurs, prédominant généralement sur le SERT. Mais le 2-AI par exemple, n'a une action que sur le NET.

Ils entraînent la libération pré-synaptique d'au moins une monoamine.

Certains ont une action directe sur les récepteurs sérotoninergiques, comme le 5-IAI qui est agoniste du récepteur 5-HT<sub>2A</sub>, ce qui lui confère à haute dose des propriétés hallucinogènes (44)(46).

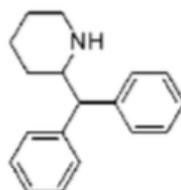
### Dérivés pipradrols et pipéridines:

Ce sont des stimulants aux effets proches des amphétamines. Les principales molécules de cette classe sont : la pipradrol, la désoxypipradrol (2-DPMP), la diphenylprolinol (D2PM) et la diphenylméthylpyrrolidine (désoxy D2PM).



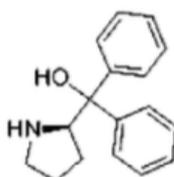
**Pipradrol**

Molecular Weight: 267.36544 (g/mol)  
Molecular Formula: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO



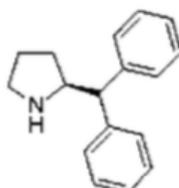
**Desoxypipradrol**

Molecular Weight: 265.39262 (g/mol)  
Molecular Formula: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N



**Diphenylprolinol**

Molecular Weight: 253.33886 (g/mol)  
Molecular Formula: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO



**Diphenylméthylpyrrolidine**

Molecular Weight: 237.34456 (g/mol)  
Molecular Formula: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N

source:(47)

La 2-DPMP a été développée dans les années 1950 pour le traitement de la narcolepsie et du trouble du déficit de l'attention et de l'hyperactivité.

Depuis 2010 il y a une augmentation du nombre de rapports concernant la toxicité de la 2-DPMP et de la D2PM. Celles-ci sont vendues sous le nom "d'ivory wave" (44).

Elles ont un profil pharmacologique similaire à la cathinone MDPV, agissent principalement par blocage de la recapture des monoamines, avec un rapport d'inhibition DAT/SERT supérieur à 100 (28).

Elles ont des effets similaires aux autres stimulants: euphorie, augmentation de l'énergie, de

l'attention, de la sociabilité. Mais elles ont pour particularité d'avoir une longue demi-vie et des effets prolongés (47).

Elles se consomment principalement par voie orale.

En cas d'intoxication on retrouve un syndrome sympathicomimétique, mais ceux sont les symptômes neuropsychiatriques qui dominent le tableau (anxiété, agitation, agression, insomnie). Ces derniers peuvent durer plusieurs jours.

La 2-DPMP est impliquée dans quelques décès (48).

### *Arylcyclohexylamines:*

La kétamine et la phéncyclidine (PCP) ont été développés dans les années 1950. La kétamine est depuis longtemps détournée de son usage médical et est très populaire comme drogue dissociative. Il a été montré que la kétamine est à l'origine d'une urotoxicité, c'est ainsi qu'est apparue sur le marché en 2010 la méthoxétamine (2-(3-Méthoxyphényl)-2-(éthylamino) cyclohexan-1-one), vendu comme une alternative légale à la kétamine, n'entraînant pas de dysfonction vésicale.

La méthoxétamine a une structure similaire à la kétamine. Elle agit également comme antagoniste non compétitif des récepteurs glutamate N-méthyl D-aspartate (NMDA), et est un agoniste des récepteurs cholinergiques muscariniques et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT-2.

La méthoxétamine semble être associée à des effets indésirables plus sévères que la kétamine, allant de perturbations de l'humeur, tentatives de suicides à une toxicité cérébelleuse aigue (49)(50).

Les effets désirés sont entre autre : euphorie, dépersonnalisation, introspection.

A des doses élevées des effets indésirables surviennent : confusion, catatonie, agitation, agression, délire, ataxie, symptômes sympathicomimétiques.

La méthoxétamine est impliquée dans de nombreux cas d'intoxications non fatales et de décès (51).

La méthoxétamine a été classée comme stupéfiant en France en aout 2013 (15).

Très récemment, suite au classement de nombreuses arylcyclohexylamines comme stupéfiant, une nouvelle classe de NPS est apparue, les diaryléthylamines, qui sont des molécules aux effets dissociatifs agissant également comme antagonistes des récepteurs NMDA. Les premières à avoir été retrouvées sur le marché sont la diphénidine (1-(1,2-diphényléthyl)pipéridine) et la 2-MeO-diphénidine (50)(52).

### *Les nouveaux opioïdes de synthèse :*

De nouveaux opioïdes de synthèse sont récemment apparus sur le marché comme le AH-7921 et le MT-45. Ces substances partagent avec la morphine ses effets cliniques et pharmacologiques notamment l'analgésie, la sédation, l'euphorie, le risque de dépression respiratoire. Ils agissent sur les récepteurs opioïdes. De nombreux cas d'intoxication et de décès ont été identifiés (16)(53).

Annexe 7 :

4

Fiche de recueil clinique FERIATOX

Date: 23.01/2015      Heure: 15 h 30      Sexe: H / F

Age approximatif: <15 ans       15 - 30 ans       >30 ans

**Constantes à l'arrivée**      Glycémie capillaire: 1,30      TA: 118/84  
 FC: 96      FR: 14      T°: 36,6°      Saturation: 96%

**Interrogatoire** (Patient ou entourage): Possible / Impossible  
 Si possible: dit avoir pris une substance      Oui / Non  
 Si OUI: nom de la substance: .....  
 Voie: nasale - per os - sublinguale - IV - autre (préciser) .....

**Neurologie**  
 Hypotonie / Hypertonie  
 Coma       Agitation       Confusion   
 Convulsion       Tremblements       Hallucinations   
 Myoclonies       Mouvements anormaux   
 Pupilles: Myosis / Mydriase      Réactives: Oui / Non  
 ROT: Vifs / Diminués  
 Autres: Amnésie complète des faits après coma

**Cardiaque**      Douleur thoracique   
 Tachycardie / Bradycardie      Hypotension / Hypertension  
 Autres: .....

**Respiratoire**      Détresse respiratoire   
 Autres: ~~.....~~      edème larynx

**Autre**      Rétention urinaire       Sueurs: Oui / Non  
 Douleur abdominale       Vomissement       Diarrhée

**Autres remarques**      Soumission chimique?

**Devenir du patient**      Fugue       Sortie simple du poste de secours   
 Hospitalisé       Sortie contre avis médical

**Si Hospitalisé**      **ECG réalisé**      Oui / Non  
**Prélèvements**      Sang       Urines       Cheveux

## 5. Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.