



HAL
open science

Les nouvelles drogues de synthèse : rôle du pharmacien dans la prévention

Umit Aslan

► **To cite this version:**

Umit Aslan. Les nouvelles drogues de synthèse : rôle du pharmacien dans la prévention . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01705130

HAL Id: dumas-01705130

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01705130>

Submitted on 9 Feb 2018

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.

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 29 Mai 2017
Par Umit ASLAN

LES NOUVELLES DROGUES DE SYNTHÈSE,
RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA
PRÉVENTION

JURY

Président : Dr Jean-Pierre ARNOULD, Maître de conférences des universités - HDR
Biologiste des Hôpitaux

Membres : Dr Isabelle SIX, Maître de conférences des universités - HDR

Dr Ali MATSAR, Pharmacien

Thèse n° 9

Je remercie,

Monsieur le Dr Jean-Pierre Arnould, Maître de Conférences-HDR, Biologiste des Hôpitaux, Directeur de thèse, qui m'a accompagné tout au long de mes recherches et qui aura su me guider en m'apportant ses conseils pour réaliser ce travail.

Madame le Dr Isabelle Six, Maître de Conférences-HDR dont j'ai apprécié les enseignements.

Monsieur le Dr Ali Matsar, Pharmacien, pour avoir accepté d'être membre de ce jury.

Mes parents, ma femme, ma famille et tous mes amis pour leur encouragement et leur soutien durant toutes ces années d'études.

« Tout est drogue à qui choisit pour vivre l'autre côté. »

Henri Michaux

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION GÉNÉRALE | 9 |
| PREMIÈRE PARTIE : LES NOUVELLES DROGUES DE SYNTHÈSE | 13 |
| 1. INTRODUCTION | 13 |
| 2. LES CATHINONES DE SYNTHÈSE | 18 |
| 2.1 Principaux composés | 18 |
| 2.2 Effets toxiques des cathinones de synthèse | 21 |
| 2.3 Analyse des cathinones de synthèse | 26 |
| 2.4 Cas cliniques | 28 |
| 2.5 Conclusion | 32 |
| 3. LES CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE | 33 |
| 3.1 Principaux composés | 33 |
| 3.2 Effets toxiques des cannabinoïdes de synthèse | 36 |
| 3.3 Analyse des cannabinoïdes de synthèse | 41 |
| 3.4 Cas cliniques | 45 |
| 3.5 Conclusion | 46 |
| 4. LES PHÉNYLÉTHYLAMINES | 47 |
| 4.1 Principaux composés | 47 |
| 4.2 Effets toxiques des phényléthylamines | 50 |
| 4.3 Analyse des phényléthylamines | 51 |
| 4.4 Cas cliniques | 54 |
| 4.5 Conclusion | 56 |
| DEUXIÈME PARTIE : LA PRÉVENTION | 58 |
| 1. LA LÉGISLATION | 58 |
| 1.1. Les textes | 58 |
| 1.2. Procédure de classement comme stupéfiant | 61 |
| 2. LE RÔLE DU PHARMACIEN | 64 |
| CONCLUSION GÉNÉRALE | 66 |
| ANNEXES | 67 |
| BIBLIOGRAPHIE | 74 |

Liste des Abréviations :

AMPC : Adénosine MonoPhosphate Cyclique
AC : Adénylate Cyclase
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASAT : ASpartate AminoTransférase
CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues
CGS : Glasgow Coma Scale (Score de Glasgow)
CEIP-A : Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance
CNSP : Comité National de Santé Publique
CRP : Protéine C Réactive
CS : Cannabinoïdes de synthèse
DEA : Drug Enforcement Agency
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMCDDA : European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
EMIT : Enzyme Multiplied Immunoassay Technique
EWS : Emergency Warning System
FPIA : Fluorescence Polarization Immunoassay
GC/MS : Chromatographie en phase Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse
HFBA : Acide HeptaFluoroButanoïque
HPLC-UV/DAD : Chromatographie Liquide Haute Performance avec détecteur à barrette de Diodes UV
HPLC-MS/MS : Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à la Spectrométrie de Masse en tandem
IRA : Insuffisance Rénale Aiguë
LC-HRMS : Chromatographie en phase Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse Haute Résolution
MAP Kinase : Mitogen Activated Proteins kinase
NPS : Nouveaux Psychoactifs de Synthèse
NPIS : National Poisons Information Service
OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OMS : Organisation Mondiale de la santé
ONU : Organisation des Nations-Unies
PKA : Protéine Kinase A
PSS : Poison Severity Score
RIA : Radio Immunoassay
SWGDRUG : Scientific Working Group for the analysis of seized DRUGs
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des Figures :

Figure 1 : Nombre de cas d'intoxications par les Nouveaux Psychoactifs de synthèse entre 2011 et 2015)

Figure 2 : Les Nouveaux Psychoactifs de Synthèse, Étude entre 2011 et 2015

Figure 3 : Consommation des Nouveaux Psychoactifs de Synthèse entre 2011 et 2015

Figure 4 : Les différentes substances retrouvées chez des conducteurs consommateurs de drogues classiques et de NPS

Figure 5 : Formule chimique de la cathinone (substance naturelle)

Figure 6 : Mécanismes d'action des psychostimulants sur les terminaisons synaptiques dopaminergiques

Figure 7 : alpha-pyrrolidinopentiophène (α -PVP)

Figure 8 : méthylènedioxyprovalérone (MDPV)

Figure 9 : Drogues consommées

Figure 10 : Mode d'administration des cathinones de synthèse

Figure 11 : Taux d'incidence de divers paramètres mesurés chez 11 patients consommateurs de cathinones

Figure 12 : Structure chimique du THC (Delta-9-tétrahydrocannabinol) et du HU-210 (11-hydroxy-8-delta-THC-DMH)

Figure 13 : Formule chimique du CP 47,497 et des analogues C6, C8, C9

Figure 14 : Voie de l'adénylate-cyclase sans cannabinoïdes

Figure 15 : Voie de l'adénylate-cyclase en présence de cannabinoïdes

Figure 16 : Spectre de masse obtenu à 16,36min par la technique GC-MS à partir de l'échantillon d'urine du patient

Figure 17 : Structure générale des phénéthylamines

Figure 18 : Principaux composés NBOMe

Figure 19 : Formules chimiques de la tryptamine, d'un analogue de la tryptamine et du LSD

Figure 20 : Formules chimiques du DOC et des molécules obtenues après dérivatisation

Figure 21 : Schéma de principe de la chromatographie en phase gazeuse

Figure 22 : Pic obtenu pour un soluté donné

Figure 23 : Schéma d'une chaîne HPLC

Liste des Tableaux :

Tableau 1 : Structure chimique des principaux composés de la famille des cathinones de synthèse

Tableau 2 : Différentes cathinones de synthèse

Tableau 3 : Tableau clinique des intoxications aux cathinones de synthèse

Tableau 4 : Concentrations en 3-MMC dans les matrices biologiques dans deux cas

Tableau 5 : Formule chimique des principaux composés

Tableau 6 : Différents Cannabinoïdes de synthèse

Tableau 7 : Effets toxiques du THC et des spices

Tableau 8 : Résultats de l'analyse des échantillons d'urine et de sang

Tableau 9 : Principaux composés de synthèse de la classe des phénéthylamines

Tableau 10 : Dérivés 2,5-dimethoxy de phényléthylamines ou d'amphétamines

Tableau 11 : Résultats de l'analyse des échantillons de sang, d'urine et de poudre

Tableau 12 : Concentrations plasmatiques des différents composés

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Au cours des dernières décennies, le marché des substances psychoactives a évolué. Le cannabis, les amphétamines, les opiacés et la cocaïne sont encore les composés psychoactifs les plus utilisés en France mais l'utilisation de Nouveaux Psychoactifs de Synthèse (NPS) augmente considérablement, en particulier chez de jeunes adolescents dans un but récréatif.

En 2015, 98 Nouveaux Psychoactifs de Synthèse (NPS) ont été détectées pour la première fois dans l'Union Européenne. Ce chiffre porte à plus de 560 le nombre de nouvelles substances surveillées par l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT), dont 380 (soit 70%) ont été détectées au cours des cinq dernières années (*EMCDDA European Drug Report 2016*).

Le statut «légal»¹ de plusieurs substances et l'achat des NPS facilité via internet sont les deux facteurs en faveur de l'augmentation de la consommation des NPS, pratique représentant un risque potentiel majeur pour la santé publique.

La législation, dans les pays européens, concernant la classification de ces substances comme drogues illégales est très variable d'un pays à l'autre.

Les NPS sont synthétisées par des laboratoires clandestins répondant à une demande importante du « marché noir ».

Une forte inquiétude règne pour plusieurs raisons :

- La méconnaissance de la réelle composition d'un échantillon, d'un mélange, du mode d'action des composés et de leur dosage
- L'ignorance de la concentration toxique pouvant conduire au décès
- La difficulté du traitement des intoxications par les NPS.

Le pharmacien d'officine, par son exercice est au contact quotidien des patients. C'est un observateur de leurs habitudes de ses patients tout en étant également acteur avec la dispensation de traitements substitutifs aux opiacés.

¹ Certaines substances ne sont pas encore classées dans la liste des stupéfiants et n'ont donc pas de statut

Dans un premier temps, nous aborderons les aspects toxicologiques des nouvelles drogues de synthèse. Puis, le rôle du pharmacien sera évoqué avant de conclure sur le problème de santé publique lié à la consommation des drogues de synthèse.

**PREMIÈRE PARTIE :
LES NOUVELLES DROGUES
DE SYNTHÈSE**

1. INTRODUCTION

L'utilisation de Nouveaux Psychoactifs de Synthèse possédant des propriétés hallucinogènes est de plus en plus décrite dans la littérature soit dans un contexte de consommation lors de «rave-party», soit dans un cadre restreint familial.

Turcant *et al.* (2017) ont réalisé une étude rétrospective des appels reçus par le centre antipoison d'Angers. Ces appels concernaient des utilisations de NPS entre janvier 2011 et octobre 2016. Ce centre reçoit les informations concernant une grande partie des intoxications dénombrées dans la région du Grand Ouest de la France (Bretagne, Normandie, Pays de la Loire, Centre) dont la population est estimée à 12 millions de personnes.

Le critère d'inclusion est la disponibilité des données analytiques et cliniques des patients.

La sévérité de l'intoxication a été évaluée à l'aide du score Poison Severity Score (PSS) allant du grade 0 (aucune), grade 1 (mineure), grade 2 (modérée) au grade 3-4 (grave et mortel) (Persson 1998).

Les auteurs ont analysé différents échantillons d'urine, de plasma et de poudres.

L'identification et la quantification des drogues ont été effectuées par différentes méthodes d'analyse :

- L'immunodosage
- La Chromatographie en phase Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse (GC-MS).
- La Chromatographie Liquide Haute Performance avec détecteur à barrette de Diodes UV (HPLC-UV/DAD).
- La Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à la Spectrométrie de Masse en tandem (HPLC-MS/MS).

Entre Janvier 2011 et Octobre 2016, 62 patients ont été inclus dans cette étude rétrospective (56 hommes et 6 femmes âgés en moyenne de 31 ans).

Cette étude montre une augmentation du nombre de cas chaque année (Fig.1). Par ailleurs, le pourcentage des différentes classes de NPS a été également précisé (Fig.2, Fig.3).

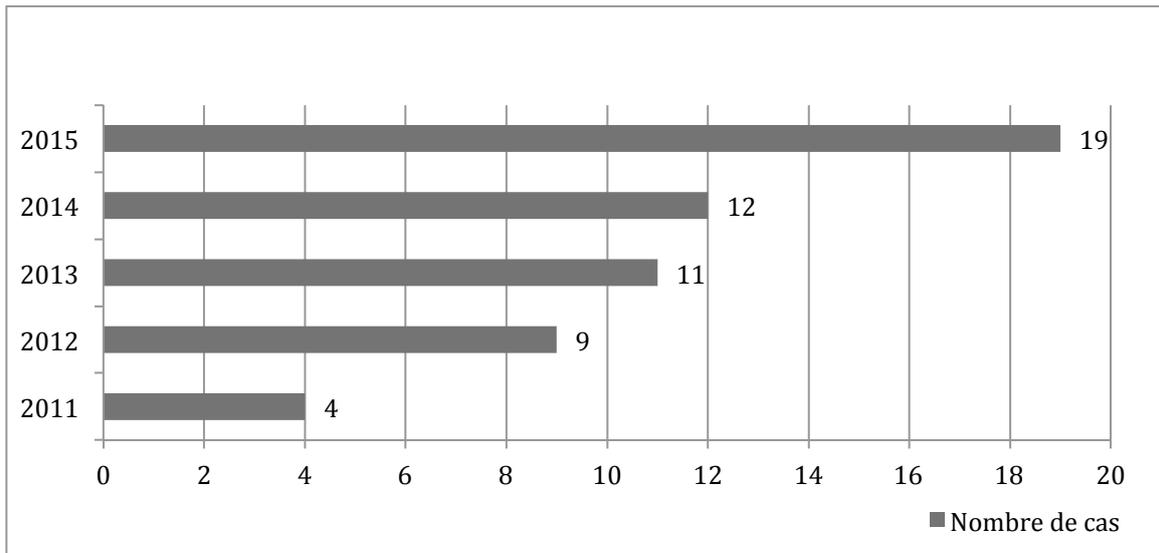


Figure 1 : Nombre de cas d'intoxications par les Nouveaux Psychoactifs de Synthèse entre 2011 et 2015 (*Turcant 2017*)

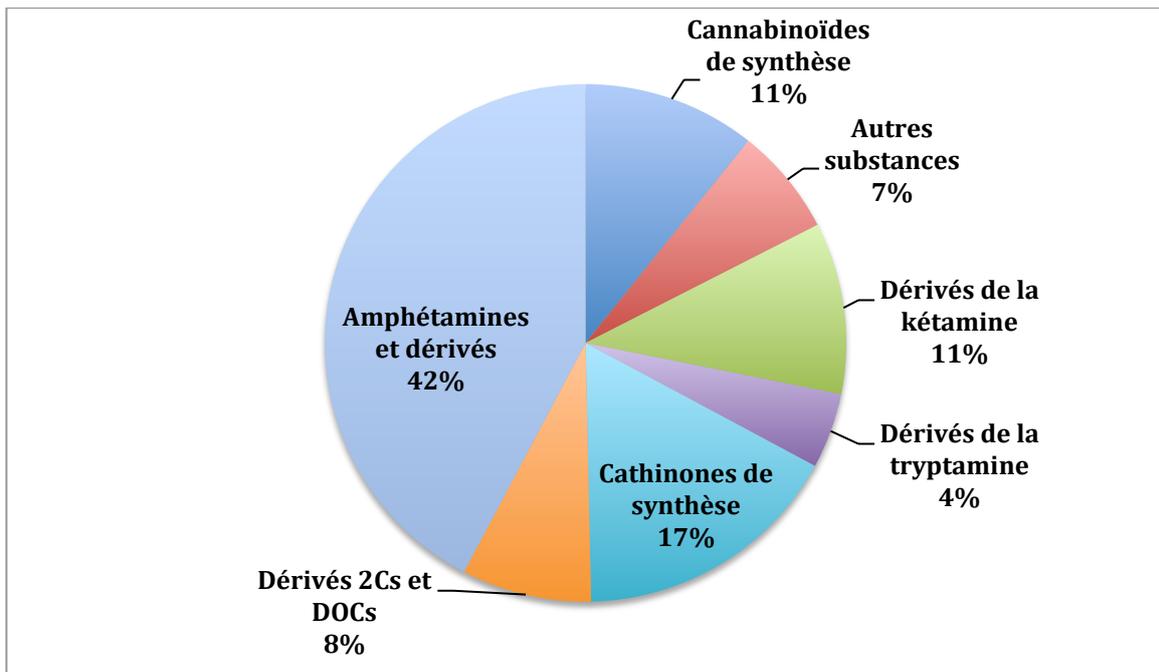


Figure 2 : Les Nouveaux Psychoactifs de Synthèse Étude entre 2011 et 2015 (*Turcant 2017*)

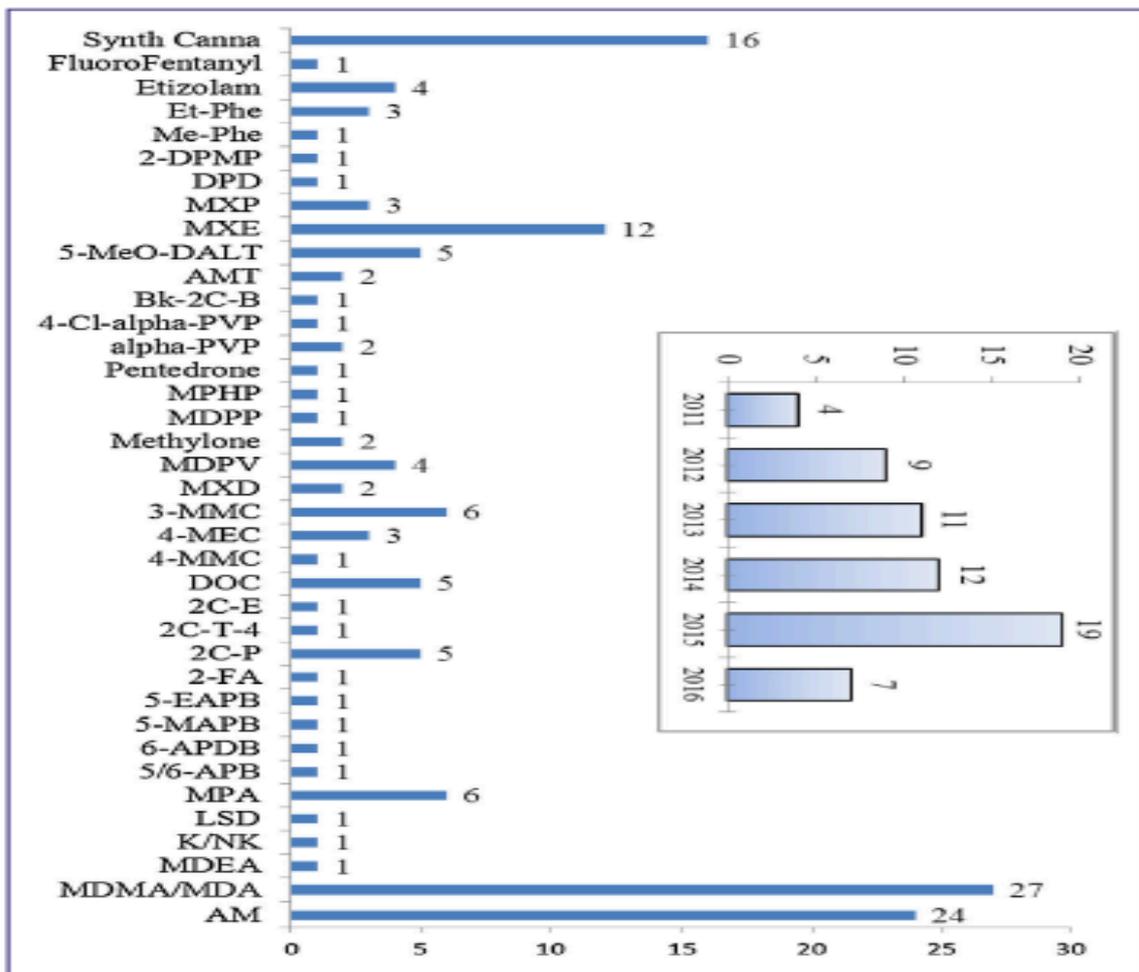


Figure 3 : Consommation des Nouveaux Psychoactifs de Synthèse entre 2011 et 2015
(Turcant 2017)

Les résultats de cette étude montrent que certains patients (n = 15) ont présenté un état clinique sévère (avec des signes cliniques : tachycardie, hypotension, mydriase, hypertension, détresse respiratoire, coma et convulsions) (PSS = 3). Par ailleurs un patient est décédé à la suite d'une intoxication mortelle (PSS = 4). Le traitement des intoxications a été symptomatique (traitement des convulsions par le diazépam) avec des récupérations souvent rapides en moins de 48 h.

Dans une autre étude, Nachon-Phanithavong *et al.* (2017) ont étudié la prévalence de la consommation de NPS chez les conducteurs belges connus comme consommateurs de drogues classiques illicites (cannabis, cocaïne, héroïne).

Des tests rapides immunologiques sont effectués par la police afin de détecter les consommateurs de drogues classiques. Le dépistage se fait à partir de la salive des

conducteurs par l'intermédiaire d'un test immunoenzymatique rapide : le « *Drugwipe 5S* ».

Dans le cas d'un résultat positif, un échantillon de sang est recueilli pour confirmation par la technique de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Enfin, après confirmation de la consommation de drogues classiques dans l'analyse de l'échantillon de sang, un dépistage de NPS a été réalisé par cette même technique.

Les échantillons de sang (au nombre de 556) ont été collectés entre Janvier et Août 2015 dans 3 zones géographiques belges (Mons, Malines et Turnhout).

Sur les 256 échantillons de sang analysés, les NPS ont été détectées dans 13 échantillons (soit 5%). Les NPS détectés sont les suivants (Fig.4) :

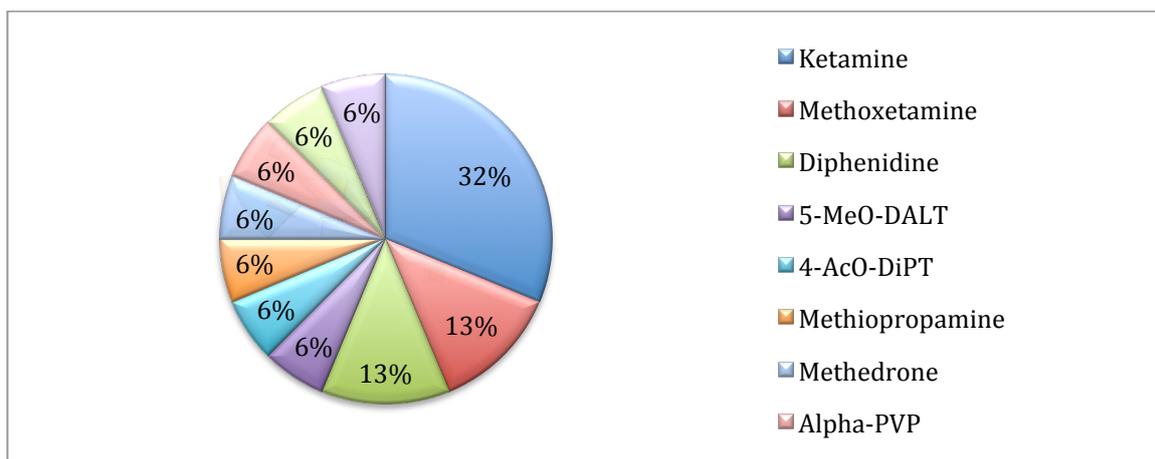


Figure 4 : Les différentes substances retrouvées chez des conducteurs consommateurs de drogues classiques et de NPS (*Nachon-Phanithavong 2017*)

Ces deux études permettent de montrer l'augmentation de la consommation des Nouveaux Psychoactifs de Synthèse (NPS) responsables d'intoxications graves, à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus.

Cette augmentation est due à l'augmentation d'achats sur internet.

Le diagnostic de ces intoxications est plus difficile surtout dans les cas d'ingestion de plusieurs drogues concomitantes.

Par ailleurs, la dangerosité des NPS est confirmée par la méconnaissance des réelles substances consommées. En effet dans l'étude rapporté par Nachon-Phanithavong *et al.* (2017) les conducteurs dépistés de façon positive ont avoué uniquement la consommation de drogues classiques, sans mentionner l'usage de NPS.

Un dépistage systématique des NPS en cas d'accident de la circulation paraît donc indispensable mais très difficile à réaliser...

Les données actuelles doivent permettre une meilleure prise en charge des patients intoxiqués par les NPS. La collaboration entre médecins, toxicologues et les professionnels de santé est essentielle pour mieux gérer les cas d'intoxication par les NPS.

2. LES CATHINONES DE SYNTHÈSE

2.1 Principaux composés

Les cathinones de synthèse sont des dérivés synthétiques d'une substance naturelle : la cathinone (Fig.5). La cathinone est présente dans le *Catha edulis* (Khat), plante cultivée notamment en Afrique ainsi que dans certaines régions d'Arabie, principalement en Ethiopie et au Yémen, à Djibouti, à Oman et en Somalie (Hagel 2012).

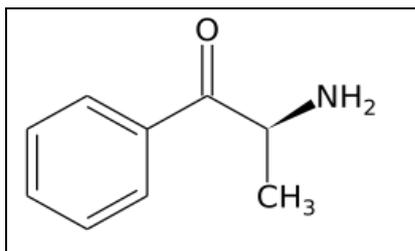


Figure 5 : Formule chimique de la cathinone (substance naturelle)

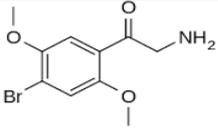
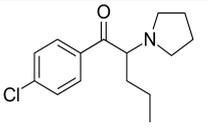
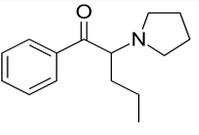
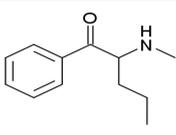
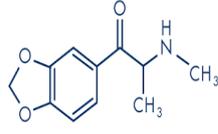
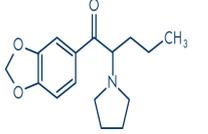
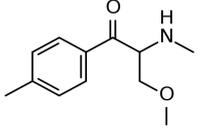
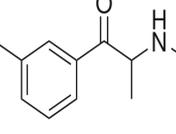
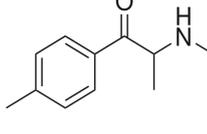
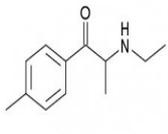
La substitution d'une ou plusieurs fonctions sur ce noyau de base aboutit à la synthèse de « cathinones » telles que : la méphédronne (4-méthyl-methcathinone), la 3, 4-méthylènedioxyprovalérone (MDPV), la méthylone, la naphyrone, etc. Les structures chimiques des principaux composés de la classe des cathinones de synthèse (Tab.1) sont récapitulées ci-dessous:

Tableau 1 : Structure chimique des principaux composés de la famille des cathinones de synthèse (EMCDDA)

| R1 | R2 | R3 | R4 | R5 | Nom | Structure chimique |
|---------------|---------|--------------------|---------|---------|---|--------------------|
| H | H | H | H | H | Cathinone | |
| Méthyle | H | H | H | H | Méthcathinone (éphédronne) | |
| Méthyle | Méthyle | H | H | H | <i>N,N</i> -Diméthylcathinone (métamfépramone) | |
| Éthyle | H | H | H | H | <i>N</i> -Éthylcathinone (EC) | |
| Méthyle | H | H | Méthyle | H | Buphédronne | |
| Éthyle | H | 4-Méthyle | H | H | 4-Méthyl- <i>N</i> -éthylcathinone | |
| Méthyle | H | 4-Méthyle | H | H | Méphédronne (4-MMC; M-CAT) | |
| Éthyle | Éthyle | H | H | H | Amfépramone | |
| t-Butyle | H | 3-Cl | H | H | Bupropion | |
| Méthyle | H | 3,4-Méthylénedioxy | H | H | Méthylone (βk-MDMA) | |
| Éthyle | H | 3,4-Méthylénedioxy | H | H | Éthylone (βk-MDEA) | |
| Méthyle | H | 4-Méthyle | Méthyle | H | Butylone (βk-MBDB) | |
| Méthyle | H | 4-Méthoxy | H | H | Méthédronne (βk-PMMA) | |
| Méthyle | H | 4-F | H | H | Fléphédronne (4-FMC) | |
| Méthyle | H | 3-F | H | H | 3-Fluorométhcathinone (3-FMC) | |
| {pyrrolidino} | | H | H | H | α-Pyrrolidinopropiophénone (PPP) | |
| {pyrrolidino} | | 4-Méthyle | H | H | 4-Méthyl-α-pyrrolidinopropiophénone (MPPP) | |
| {pyrrolidino} | | 4-MeO | H | H | 4-méthoxy-α-pyrrolidinopropiophénone (MOPPP) | |
| {pyrrolidino} | | 4-Méthyle | Propyle | H | 4-Méthyl-α-pyrrolidino-hexanophénone (MPHP) | |
| {pyrrolidino} | | 4-Méthyle | Éthyle | H | Pyrovalérone | |
| {pyrrolidino} | | 4-Méthyle | Méthyle | H | 4-Méthyl-α-pyrrolidino-butyrophénone (MPBP) | |
| {pyrrolidino} | | 4-Méthyle | H | Méthyle | 4-Méthyl-α-pyrrolidino-α-méthylpropyphénone | |
| {pyrrolidino} | | 3,4-Méthylénedioxy | H | H | 3,4-Méthylénedioxy-α-pyrrolidinopropiophénone (MDPPP) | |
| {pyrrolidino} | | 3,4-Méthylénedioxy | Éthyle | H | 3,4-Méthylénedioxy-pyrovalérone (MDPV) | |

Par ailleurs, dans l'étude de Turcant *et al.* (2017) douze cathinones de synthèse (Tab.2) ont été observées parmi les 24 cas hospitalisés :

Tableau 2: Différentes cathinones de synthèse (Turcant 2017)

| | | | | | | |
|-------------------------|--|--|--|---|--|--|
| Nom | Bêta-céto 2C-B (Bk-2C) | 4-Chloro-alpha-pyrrolidinovalérophène (4-Cl-alpha-PVP) | alpha-pyrrolidinovalérophène (alpha-PVP) | Pentèdrone | 4-méthyl-alpha-pyrrolidinohexanophène (MPHP) | Méthylènedioxyphénylpropionophène (MDPP) |
| Formule chimique |  |  |  |  | | |
| Nombre de cas | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Nom | Méthylone | Méthylènedioxypropylvalérone (MDPV) | Méxèdrone (MXD) | 3-méthylmetcathinone (3-MMC) | 4-méthylmetcathinone ou méphédronne (4-MMC) | 4-méthylet cathinone (4-MEC) |
| Formule chimique |  |  |  |  |  |  |
| Nombre de cas | 2 | 4 | 2 | 6 | 1 | 3 |

Depuis 2004 (date à laquelle les premières cathinones synthétiques ont été identifiées) 103 nouvelles cathinones synthétiques ont été identifiées, dont 26 en 2015 (Daveluy 2017).

Au Royaume-Uni, une étude parmi les étudiants a montré que 20% d'entre eux avaient fait un usage de méphédronne appartenant à la famille des cathinones de synthèse (Chavant 2015). Une étude européenne a montré que les cathinones de synthèse sont les NPS les plus consommées en France et en Europe (Dargan 2016).

2.2 Effets toxiques des cathinones de synthèse

Comme les amphétamines ou la cocaïne, les cathinones synthétiques agissent comme stimulants du système nerveux central en augmentant les concentrations synaptiques de catécholamines (dopamine, sérotonine, noradrénaline) (Fig.6).

Ils inhibent la recapture des catécholamines au niveau présynaptique et stimulent la libération des monoamines dans la fente synaptique.

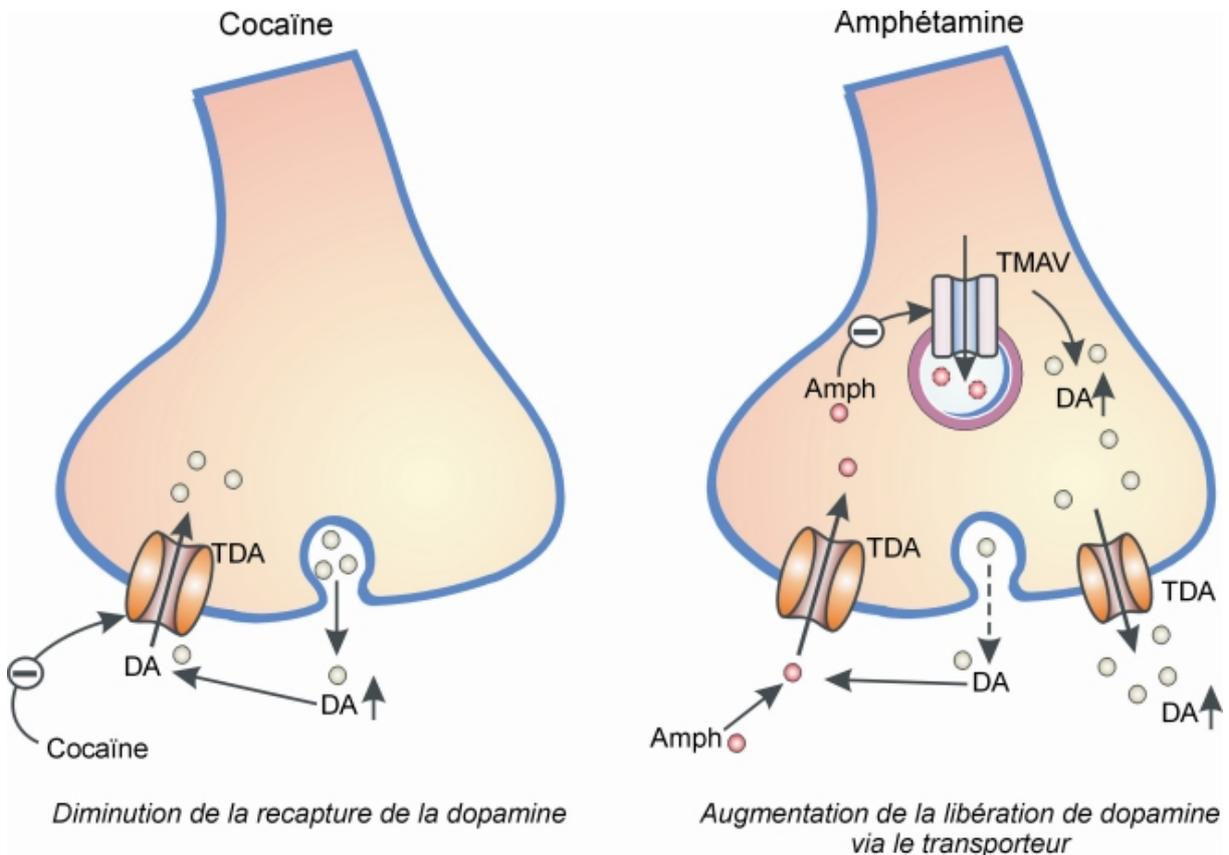


Figure 6 : Mécanismes d'action des psychostimulants sur les terminaisons synaptiques dopaminergiques (Katzung 2009)

Les cathinones de synthèse exercent une action inhibitrice sur les transporteurs des monoamines afin de diminuer la recapture des monoamines au niveau présynaptique, mais elles ont des sélectivités vis à vis de ces transporteurs différentes d'une structure chimique de cathinone à une autre (Asser 2015).

Une cathinone de synthèse ayant une sélectivité pour les transporteurs de la dopamine et noradrénaline a une action stimulante du système nerveux central avec un effet

sympathomimétique. Par contre, une sélectivité envers les transporteurs de la sérotonine conduit essentiellement à des hallucinations (*Miotto 2013*).

Par exemple, la méthcathinone semble avoir un effet prédominant au niveau de la stimulation dopaminergique et sérotoninergique du système nerveux central, ce qui pourrait expliquer l'activité hallucinogène prédominante de celle-ci (*TOXINZ 2016*).

Avec les cathinones de synthèse, les effets cliniques sont similaires à ceux observés avec les amphétamines.

Tout d'abord, les effets recherchés incluent de l'euphorie, une augmentation de l'énergie, des sensations accrues.

Ces effets s'accompagnent également de stimulation mentale, de sociabilité, d'empathie et d'excitation sexuelle.

De 2009 à 2010, différents cas d'effets indésirables dus aux cathinones ont été répertoriés par le *National Poisons Information Service (NPIS)* du *Royaume-Uni de Grande Bretagne et d'Irlande du Nord* (*James 2010*). L'intoxication est typique d'un tableau de toxidrome sympathomimétique comportant : agitation (24 %), tachycardie (22 %), anxiété (15 %), confusion ou psychose (14 %), douleurs thoraciques (13 %), nausées (11 %), palpitations (11 %), diaphorèse, fièvre (9 %), étourdissements (8 %), mydriase (7 %), hypertension (4 %).

D'autres signes généraux sont également observés comme l'anorexie, l'hyperthermie et la rhabdomyolyse. Des collapsus cardiovasculaires et des comas convulsifs ont également été décrits avec un œdème cérébral. La défaillance organique multiple conduit au décès du sujet (*Paillet-Loilier 2014*).

Les rapports de police indiquent des actes violents fréquents et imprévisibles de la part des personnes sous l'influence de Méthylènedioxypropylammonium (MDPV).

Wood *et al.* (2010) rapportent le cas d'un jeune anglais de 22ans qui s'est procuré de la poudre de méphédronne (4g) sur internet. Le jeune homme a ensuite développé un tableau de palpitations, une vision tunnelaire, une douleur thoracique et une sudation (*Wood 2010*).

La consommation concomitante d'alcool et de cathinone de synthèse peut induire un coma, associé à une hyperglycémie (*Aknouche 2017*).

Une hyponatrémie est également constatée lors de prises de doses importantes de cathinones subséquemment à l'augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétique sérotonine dépendante (Valente 2014).

Des vidéos de jeunes sous l'emprise de « sels de bain² » en état second, montrent des attaques de panique, d'agitation, et d'agressivité. Ces effets sont couramment rencontrés avec les cathinones. On note également des hallucinations, de la paranoïa, et un tableau de psychose aiguë (Prosser 2012).

Très récemment des effets toxiques inquiétants ont été relevés par Saleh (2016) et Valsalan (2017) après consommation de « sels de bain ».

On observe différents cas pathologiques :

- une ischémie après consommation de fortes doses de cathinones chez un homme de 24 ans (Saleh 2016).
- un dysfonctionnement multi-organes après consommation de cathinones (Valsalan 2017).

Il paraît difficile de dresser un tableau clinique type d'une intoxication aux seules cathinones car plusieurs substances sont souvent consommées simultanément. D'après l'étude des multiples cas d'intoxications aux cathinones de synthèse recensés, le tableau clinique s'apparente à celui-ci (Tab.3) (Karila 2015) :

Tableau 3 : Tableau clinique des intoxications aux cathinones de synthèse (Karila 2015)

| Symptômes | Pourcentages observés |
|--|-----------------------|
| Agitation | 82% |
| Comportement agressif | 57% |
| Tachycardie | 56% |
| Hallucinations | 40% |
| Paranoïa | 36% |
| Confusion mentale | 35% |
| Douleur au thorax | 19% |
| Myoclonies | 17% |
| Hypertension | 17% |
| Mydriase | 13% |
| Augmentation de l'enzyme Créatine PhosphoKinase (CPK) | 9% |
| Hypokaliémie | 4% |
| Vision floue | 3% |

² Les "sels de bain" contiennent principalement de la méphédronne et du Méthylènedioxyprovalérone (MDPV), sous forme de poudre ou de cristaux qui se fument, se sniffent ou s'injectent.

D'une manière générale, les effets indésirables rencontrés lors d'intoxications chez les consommateurs de cathinones de synthèse sont des altérations (Karila 2015):

- **Neurologiques** : des céphalées, des vertiges, des étourdissements, des convulsions, des tremblements, une confusion, une somnolence, une sudation exacerbée, une agitation, une diminution de la mémoire à court terme.
- **Cardiovasculaires** : essentiellement de la tachycardie, des palpitations, une hypertension artérielle, des douleurs au thorax, une vasoconstriction périphérique pouvant conduire à des cardiomyopathies ischémiques ou à des infarctus du myocarde et à des arrêts cardiaques.
- **Gastro-intestinaux** : des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des dysfonctions hépatiques.
- **Respiratoires** : de la tachypnée, des essoufflements, des insuffisances et arrêts respiratoires.
- **Musculaires** : une rhabdomyolyse et une augmentation de l'enzyme créatinine phosphokinase (CPK).
- **Rénaux** : une hyponatrémie pouvant conduire à un œdème cérébral, à une hyperkaliémie, à une hyperuricémie avec augmentation de la créatininémie, avec un tableau d'insuffisance rénale aiguë.
- **Ophthalmiques** : avec mydriase et vision floue.
- **Hématologiques** : avec thrombocytopénie, anémie, et risque de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- **ORL** : avec épistaxis, irritations orales et pharyngées, bruxisme³
- **Cutanés** : avec un rash cutané. Différentes altérations sont également observées : détérioration de la peau, infections locales, abcès, nécroses tissulaires (fasciite nécrosant), thrombose veineuse (retrouvés lors d'injections intraveineuses).
- **Autres symptômes** : Parfois, on observe une hyperthermie, des douleurs osseuses, un syndrome sérotoninergique (avec une tachycardie, une hypertension, des palpitations, une vasoconstriction périphérique et des convulsions).

³ un grincement ou un serrement intempestif des dents.

- **Altérations psychiatriques** : agitation, agressivité exacerbée, anxiété menant à des attaques de panique et à des changements de personnalité. On observe également de l'anorexie, des hallucinations, une paranoïa, un délirium, une anhédonie⁴, des comportements psychotiques, une dépression, une tendance suicidaire avec des passages à l'acte, un excès de violence menant parfois à des automutilations, à des comportements meurtriers (*Karila 2015*).

Il n'existe pas d'antidote spécifique aux intoxications par les cathinones et le traitement est entièrement symptomatique.

Les cathinones de synthèse peuvent entraîner une dépendance et une tolérance.

Compte tenu de l'utilisation récente de cathinones comme drogues récréatives, peu de données toxicologiques sont actuellement disponibles.

L'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT 2016) fait état d'une inquiétude croissante quant à l'émergence d'une nouvelle tendance parmi certains sujets homosexuels qui pratiquent l'injection de drogues illicites, comme les cathinones de synthèse et la méthamphétamine, dans une pratique connue sous le nom de « slam⁵ »

⁴ c'est-à-dire une incapacité à ressentir les émotions positives.

⁵ Le « slam », est caractérisé par l'administration de drogues psychostimulantes par injection intraveineuse souvent dans le cadre d'un contexte sexuel.

2.3 Analyse des cathinones de synthèse

Les techniques de dépistage consistent en des tests immunochimiques et sont basées sur la technique ELISA. Cependant, ces tests immunologiques sont peu fiables, car ils peuvent conduire à des faux positifs. Les résultats obtenus par les tests immunologiques doivent être confirmés par d'autres techniques analytiques d'identification et de quantification.

Les techniques analytiques permettant d'identifier et doser les cathinones de synthèse sont la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse après dérivation ainsi que la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (*Sastre 2014*).

La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse après dérivation constitue la méthode de choix car elle permet d'identifier et de doser rapidement les cathinones de synthèse sous forme de poudre. Toutefois, cette technique est limitée lorsqu'il s'agit de doser de faibles concentrations de cathinones dans les liquides biologiques des consommateurs (*Marinetti 2013*), (*Paillet-Loilier 2014*).

La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem après extraction liquide/liquide représente l'unique méthode permettant de les identifier et de les doser dans les liquides biologiques (urine, sang) ou les tissus (même en post mortem) (*Paillet-Loilier, 2014*).

Des moyens de détection des cathinones de synthèse dans les cheveux ou la salive sont en cours de développement et devraient être mis au point, les cathinones étant rapidement éliminées du sang et des urines (*A. Namera, 2015*).

Batiste *et al.* (2017) ont publié un article concernant une drogue vendue sous le nom de NRG-3. Ils ont étudié la composition et la pureté de ce composé.

Trois poudres étiquetées «NRG-3» ont été achetées en Juillet 2012 à partir de trois sites internet différents. Deux autres échantillons de poudre étiquetés «NRG-3» ont également été récupérés chez des patients.

Tout d'abord l'analyse qualitative des échantillons a été effectuée par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS).

Puis, tous les composés détectés par GC-MS ont été quantifiés avec la méthode du dosage par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS).

La quantification par chromatographie en phase liquide est indiquée lors d'importantes quantités de dérivés d'acides gras (en phase gazeuse, des interférences sont possibles). Par ailleurs, en phase liquide la dérivation n'est pas nécessaire et grâce à sa sensibilité et à sa sélectivité élevée, la LC-MS/MS convient à l'analyse tant qualitative que quantitative des cathinones de synthèse.

La combinaison des deux méthodes d'analyse (GC-MS et LC-MS/MS) permet d'être à la fois rapide et d'obtenir une bonne sensibilité.

Certaines variations qualitatives et quantitatives ont été retrouvées dans ces produits nommés NRG-3.

Les résultats de l'analyse par GC-MS montrent la présence de deux échantillons de poudre contenant de l'alpha-pyrrolidinopentiophenone (α -PVP) (Fig.7) et de trois échantillons de poudre contenant un mélange de α -PVP et de méthylènedioxyprovalérone (MDPV) (Fig.8), cathinone interdite.

La pureté de l' α -PVP variait de 4 à 80% et celle de la MDPV variait de 0 à 70%.

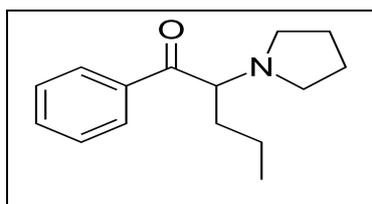


Figure 7 : alpha-pyrrolidinopentiophène (α -PVP)

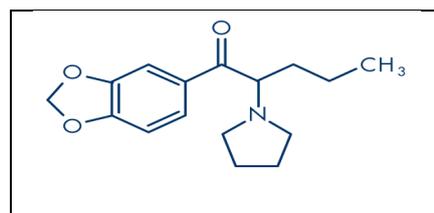


Figure 8 : méthylènedioxyprovalérone (MDPV)

2.4 Cas cliniques

Daveluy *et al.* (2017) ont rapporté une série de 11 cas de consommation de cathinones de synthèse enregistrés initialement par le Centre d'Addictovigilance de Bordeaux entre Janvier 2014 et Décembre 2015. Nous allons détailler cette étude.

Tous les consommateurs étaient des hommes ayant une moyenne d'âge de 35,9 ans. Ils ont été admis dans divers services (urgence, unité de soins intensifs, psychiatrie, médecine interne). D'après les déclarations des consommateurs, la principale cathinone consommée est la 3,4-méthylènedioxyprovalérone (MDPV) (Fig.9). Concernant le mode d'administration des cathinones, la voie IV est la plus utilisée (Fig.10).

Le taux d'incidence de divers paramètres (consommation dans un contexte sexuel, taux d'infections VIH, etc) a été déterminé chez les 11 patients consommateurs de cathinones de synthèse (Fig.11).

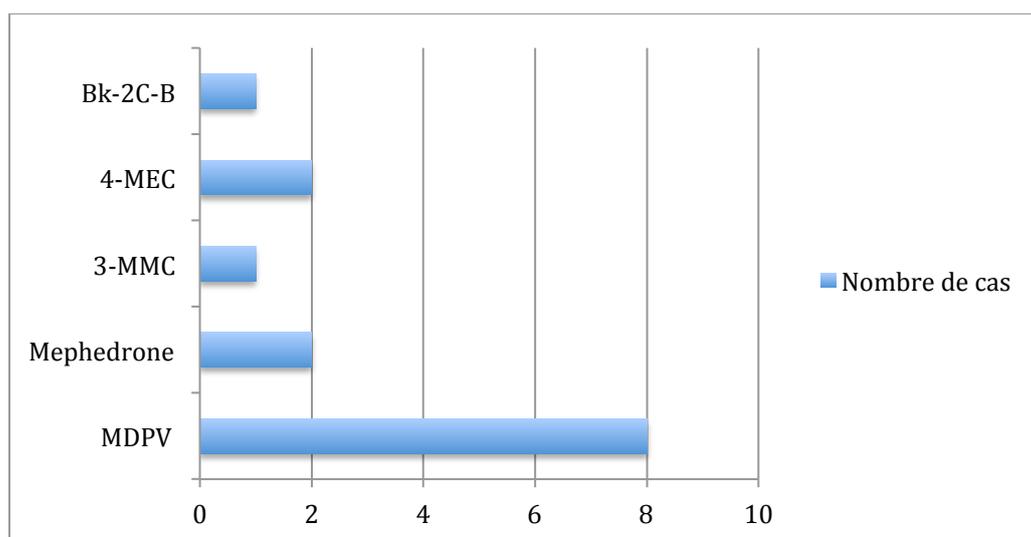


Figure 9 : Drogues consommées (Daveluy 2017)

Bk-2C-B : Bêta-céto 2C-B ou 2-Amino-1-(4-bromo-2,5-diméthoxyphényl)éthan-1-one

4-MEC : 4-Méthylecathinone

3-MMC : 3-Méthylmetcathinone

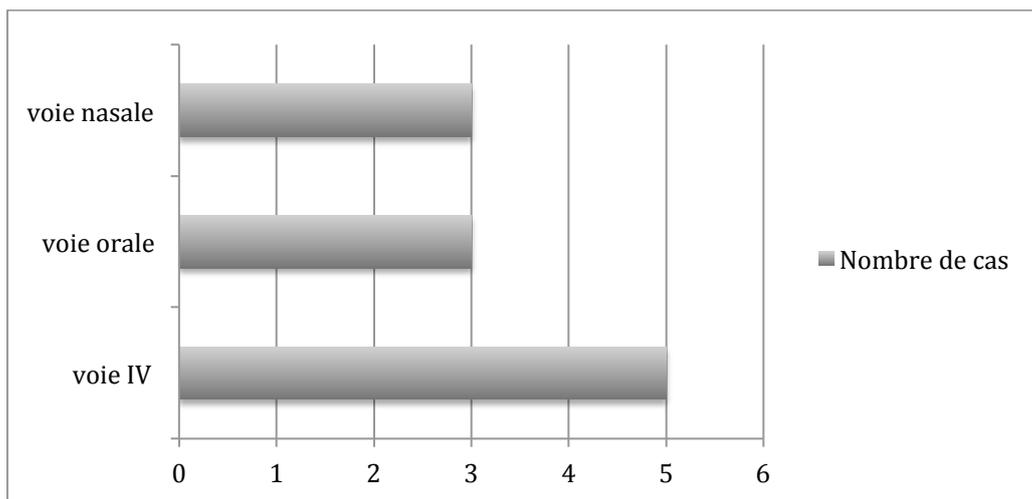


Figure 10 : Mode d'administration des cathinones de synthèse (Daveluy 2017)

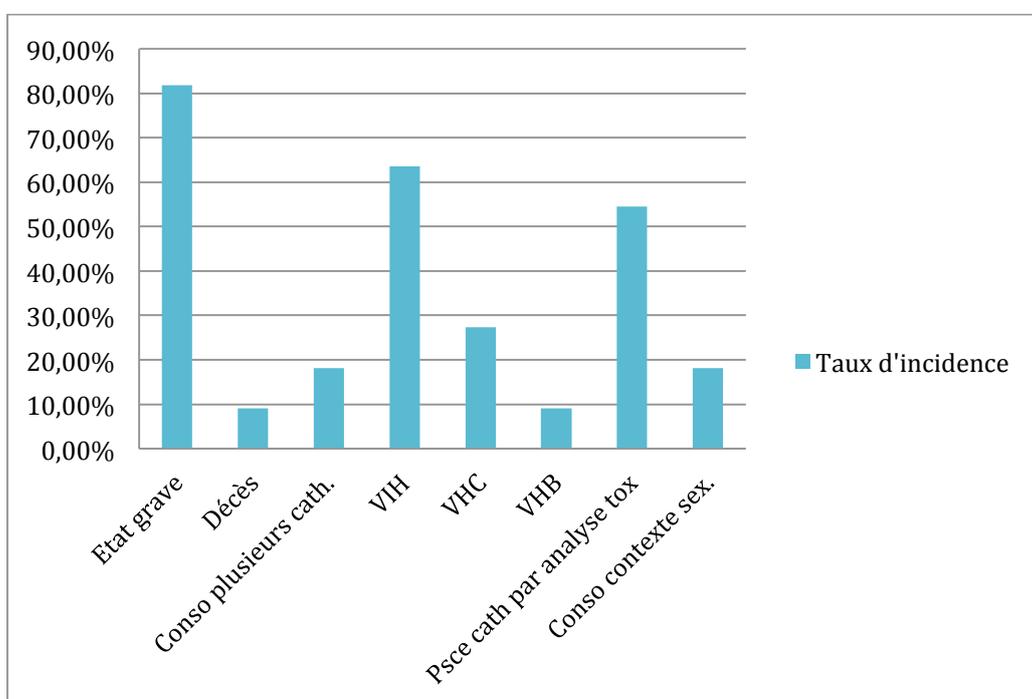


Figure 11 : Taux d'incidence de divers paramètres mesurés chez 11 patients consommateurs de cathinones (Daveluy 2017)

Dans une autre étude publiée en 2017, Aknouche *et al.* ont justifié l'importance de rechercher la présence de cathinones. Ils décrivent le cas d'un homme âgé de 31 ans, retrouvé couché inconscient sur le dos dans sa résidence avec des draps de lit autour de son cou et attaché à une branche d'arbre.

Il a tenté de se suicider par pendaison. Les services d'urgence sont arrivés à sa résidence où le CGS⁶ était estimé à 6 et une intubation était nécessaire. L'examen cardiovasculaire a révélé une tachycardie. À l'admission au centre hospitalier, les examens biologiques montrent une hyperglycémie (3,80 g/L), une acidose métabolique, une alcoolémie à 0,16 g / L, une CRP à 110 mg / L et les transaminases ASAT (Aspartate aminotransférase) à 84 IU/L.

Un sac de poudre blanche et une bouteille de vodka vide ont été retrouvés chez le patient, suggérant l'utilisation simultanée d'alcool et de cocaïne.

Les analyses toxicologiques, effectuées par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), ont été effectuées à partir d'échantillons sanguins.

Elles montrent la présence de midazolam (non quantifié), de Methylone (936 ng/ml) et de la méphédrone (116 ng/ml).

Par ailleurs, les auteurs ont démontré que les analyses doivent être effectuées le plus rapidement possible à partir des échantillons recueillis car certaines drogues ont des demi-vies courtes et il existe également des problèmes de stabilité (cf avec la méphédrone). Un stockage des échantillons à -20°C est préconisé.

Bottinelli *et al.* (2017) rapportent dans une autre étude le cas de deux décès par intoxication impliquant la 3-MMC.

Dans cette publication, ils évoquent les difficultés d'analyse de ces composés car des erreurs sont possibles lors de l'identification des isomères.

La 3-MMC et la 2-MMC sont des isomères de la 4-MMC (4-MéthylMéthCathinone) encore appelée méphédrone. Ces deux isomères sont disponibles sur le marché des NPS.

Dans ces deux cas, les analyses par CG-MS et CL-MS/MS identifient de la méphédrone.

⁶ L'échelle de Glasgow ou score de Glasgow (Glasgow coma scale, GCS), est un indicateur de l'état de conscience. (L'interprétation des valeurs de la CGS : 15 conscience normale, 14 à 10 somnolence ou coma léger, 9 à 7 coma lourd, 6 à 3 coma profond ou mort)

La recherche par CG-MS/MS révèle un pic dont le spectre est identique à celui de la méphédrone, mais avec un temps de rétention différent. Après injection de solutions étalons de 2- et 3- MMC, le pic inconnu est identifié comme étant la 3- MMC. Les concentrations sont détaillées ci-dessous (Tab.4) :

Tableau 4 : Concentrations en 3-MMC dans les matrices biologiques dans les deux cas
(Bottinelli 2017)

| Concentration en 3-MMC (ng/mL) | Sang périphérique | Sang cardiaque | Urine | Bile |
|--------------------------------|-------------------|----------------|-------|------|
| Cas 1 | 78,8 | 58,2 | 1120 | 111 |
| Cas 2 | 249 | 609 | 29694 | 1291 |

En effet, les auteurs ont identifié la méphédrone mais d'autres analyses permettent d'affiner cette identification. En effet, la molécule identifiée s'avère être un isomère de la méphédrone, qui est la 3-MMC. Les techniques d'analyses utilisées pour l'identification sont multiples mais des erreurs sont possibles.

Enfin Toulet *et al.* (2017) rapportent deux cas d'intoxication avec L'alpha-PVP.

En décembre 2015, une saisie de sachets de cristaux et de gélules contenant une poudre blanche est effectuée chez 2 sujets de 27 et 34 ans.

Le sujet numéro 1 présente une tachycardie, des clonies, une dysarthrie et une agitation. Il se serait injecté 10 mg d'alpha-PVP plusieurs fois depuis 4 jours après en avoir fumé durant 3 semaines.

Le sujet numéro 2 présente également une tachycardie. Ils sont admis au service des urgences.

Une analyse des sachets de saisie et des prélèvements sanguins est effectuée.

L'analyse toxicologique par CG-SM a été réalisée sur les échantillons de saisie.

Par ailleurs, une recherche large de médicaments, stupéfiants a été réalisée par CG-MS, CL-UV/BD et CL-MS/MS sur les échantillons sanguins de ces deux sujets.

Dans le sang, on retrouve chez un sujet une concentration en alpha-PVP de 100 ng/mL et chez l'autre sujet une concentration de 70 ng/mL.

Dans le sang, on note également la présence de benzodiazépines (diazépam et nordazépam) et de PV8 non quantifiable en raison de l'absence d'étalon de référence. Par ailleurs, l'analyse des produits de saisie met en évidence la présence d'alpha-PVP et de PV8.

2.5 Conclusion

L'augmentation des hospitalisations après consommation des cathinones synthétiques est particulièrement préoccupante et montre l'inefficacité de l'interdiction systématique de ces substances.

Il est difficile d'estimer la prévalence des complications suite à l'utilisation de cathinones, parce que les patients admis aux urgences sont rarement interrogés sur l'utilisation de drogues.

Par ailleurs, les NPS ne sont pas toujours détectables dans les échantillons biologiques par les méthodes de dépistage classiques en raison de réaction croisée ou non avec les drogues classiques.

L'analyse des échantillons est essentielle afin :

- d'améliorer les données actuelles concernant la détection de ces nouvelles substances sur le marché français de la drogue.
- de déterminer si les substances achetées sont réellement les substances que les patients pensent avoir consommé
- et de déterminer la teneur réelle du produit comparée à celle indiquée sur l'emballage.

3. LES CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE

3.1 Principaux composés

Les cannabinoïdes de synthèse sont des agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes et correspondent à une grande famille de composés chimiques structurellement différents du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) mais ayant des effets pharmacologiques similaires.

Les cannabinoïdes de synthèse appartiennent à des classes chimiques très variées dont :

- Les dérivés synthétiques des cannabinoïdes classiques (comme le Delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) composé actif du cannabis) tel que le HU-210 (Hebrew University) (Fig.12).

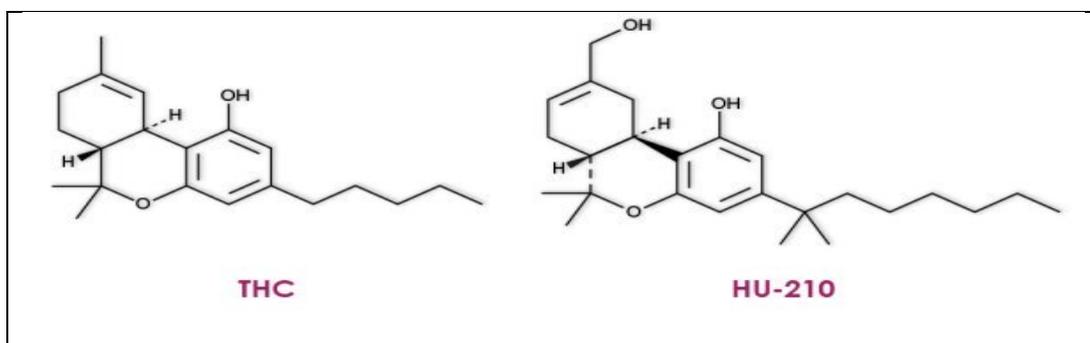


Figure 12 : Structure chimique du THC (Delta-9-tétrahydrocannabinol) et du HU-210 (11- hydroxy-8-delta-THC-DMH)

- Les dérivés du cyclohexylphénol : série du CP 47, 497 (Fig.13) et analogues C6, C8, C9.

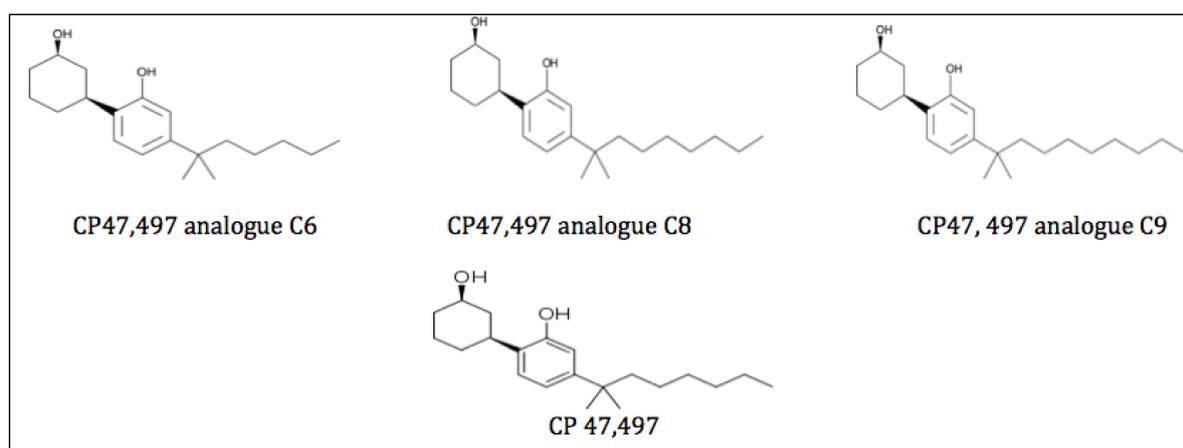


Figure 13 : Formule chimique du CP 47,497 et des analogues C6, C8, C9

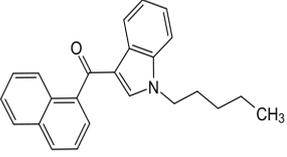
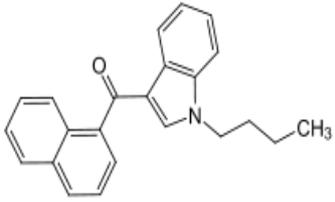
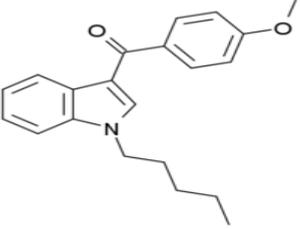
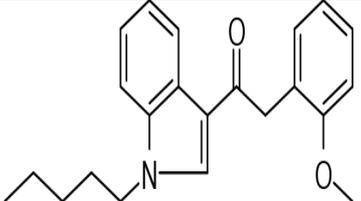
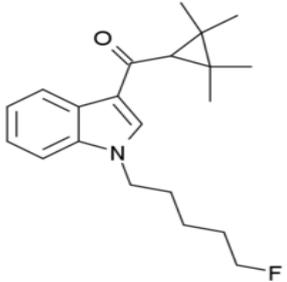
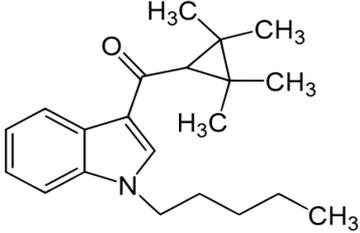
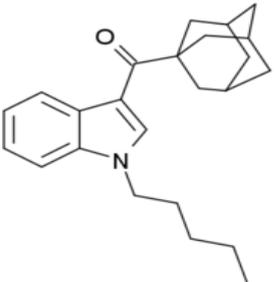
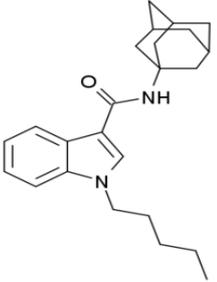
Ces dérivés font partie des premiers cannabinoïdes synthétisés par un laboratoire pharmaceutique. Leurs affinités in vitro sont de deux à cinquante fois supérieures à celle du THC pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB1. Dès les premiers essais cliniques, les

effets indésirables sévères des cannabinoïdes ont conduit à l'abandon de ces molécules (Huffman 2008).

- Les dérivés de l'indole

Ce groupe qui comprend de nombreuses molécules, est divisé en différents sous-groupes en fonction des groupements chimiques qui viennent se greffer sur le noyau indole. Les principaux composés sont les suivants (Tab.5) :

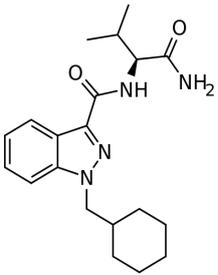
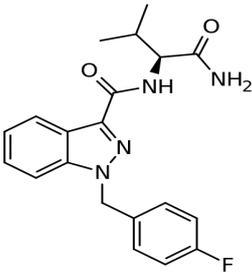
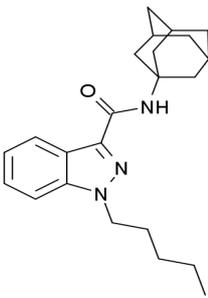
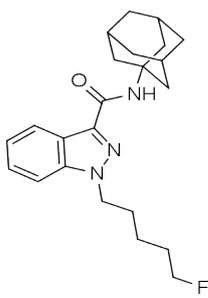
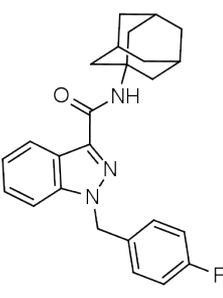
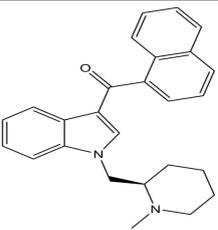
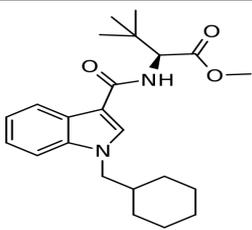
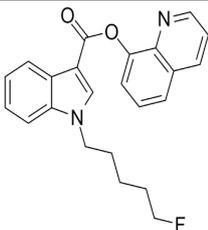
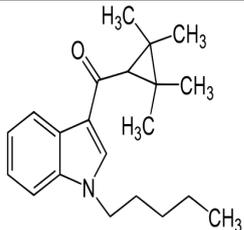
Tableau 5 : Formule chimique des principaux composés

| Naphthoylindoles | | Benzoylindoles | |
|--|---|--|---|
| JWH018 | JWH073 | RCS4 | JWH250 |
|  |  |  |  |
| Cyclopropylindoles | | Adamantoylindoles | Indoles carboxamides |
| XLR-11 | UR-144 | AB-001 | APICA |
|  |  |  |  |

Par ailleurs, dans l'étude de *Turcant et al. (2017)* neuf cannabinoïdes de synthèse différents ont été identifiés dans sept échantillons rapportés par les patients (Tab.6)

Dans les échantillons biologiques, quinze cannabinoïdes de synthèse ont été identifiés :

Tableau 6 : Différents Cannabinoïdes de synthèse (*Turcant 2017*)

| Nom | AB-CHMINACA | AB-FUBINACA | AKB48 | 5F-AKB48 | 5FU-AKB48 |
|------------------|--|--|--|--|---|
| Formule chimique |  |  |  |  |  |
| Nombre de cas | 1 | 1 | 1 | 5 | 1 |
| Nom | AM1220 | MDMB-CHMICA | 5F-PB22 | UR-144 | |
| Formule chimique |  |  |  |  | |
| Nombre de cas | 1 | 2 | 3 | 1 | |

L'identification des cannabinoïdes de synthèse est la suivante :

AB-CHMINACA : *N*-[(2*S*)-1-Amino-3-méthyl-1-oxobutan-2-yl]-1-(cyclohexylméthyl)indazole-3-carboxamide

AB-FUBINACA : *N*-[(2*S*)-1-amino-3-méthyl-1-oxobutan-2-yl]-1-[(4-fluorophényl)méthyl]indazole-3-carboxamide

AKB 48 : *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indazole- 3-carboxamide

5F-AKB48 : *N*-(adamantan-1-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide

5FU-AKB48 : *N*-(adamantan-1-yl)-1-(5-fluororacile)-1*H*-indazole-3-carboxamide

AM1220 : (naphthalène-1-yl)[1-[(1-méthylpipéridine-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-3-yl] méthanone

MDMB-CHMICA : Methyl (2*S*)-2-[[1-(cyclohexylméthyl)-1*H*-indol-3-yl]formamido]-3,3-diméthylbutanoate

5F-PB22 : 1-pentyfluoro-1*H*-indole-3-carboxylic acid 8-quinolinyl ester

UR-144 : (2,2,3,3-tétraméthylcyclopropyl) (1-pentyl-1*H*-indole-3-yl) méthanone

3.2 Effets toxiques des cannabinoïdes de synthèse

Afin de comprendre les effets toxiques des cannabinoïdes de synthèse, il est essentiel de connaître le mode d'action des cannabinoïdes de synthèse. Comme le THC ou les endocannabinoïdes (exemple : l'anandamide), les cannabinoïdes agissent sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. La stimulation des récepteurs aux cannabinoïdes provoque des réponses complexes, liées à l'activation de voies de signalisation intracellulaire : la voie de l'adénylate-cyclase, la voie des protéine-kinases et certains canaux ioniques.

Le récepteur aux cannabinoïdes de type 1 appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Le récepteur CB1 est couplé à une protéine G inhibitrice (Gi). En l'absence d'agoniste, l'adénylate cyclase (AC) est active et catalyse la synthèse du second messenger, l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Cette dernière rend active une protéine kinase A (PKA) qui permet de maintenir le canal potassique en position fermée et ainsi contenir les ions potassium à l'intérieur du neurone (Fig.14)

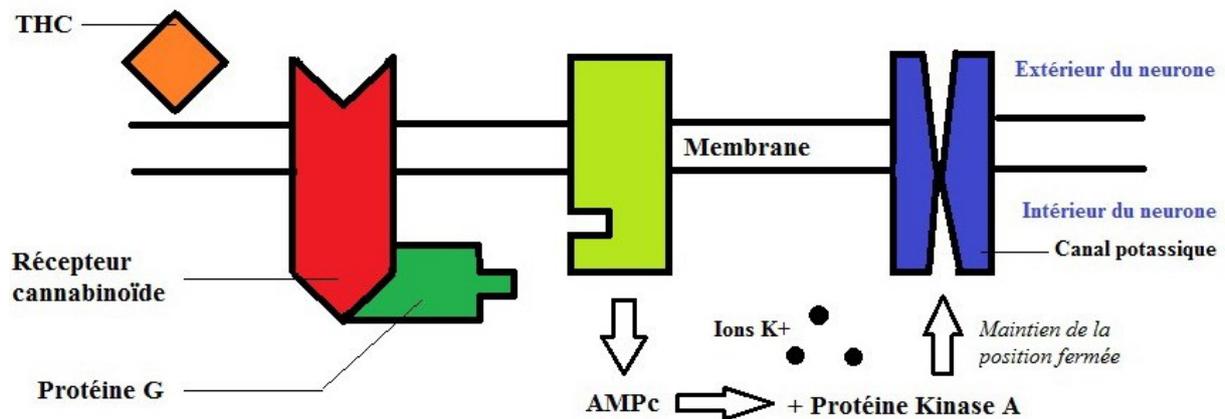


Figure 14 : Voie de l'adénylate-cyclase sans cannabinoïdes (Université de Montpellier)

Cependant l'activation des récepteurs CB1 par un agoniste entraîne une transduction du signal par la voie de la protéine Gi, en inhibant la synthèse d'AMPC par défaut d'activation de l'AC et permettant l'ouverture du canal potassique de type A (Howlett 2002) (Fig.15)

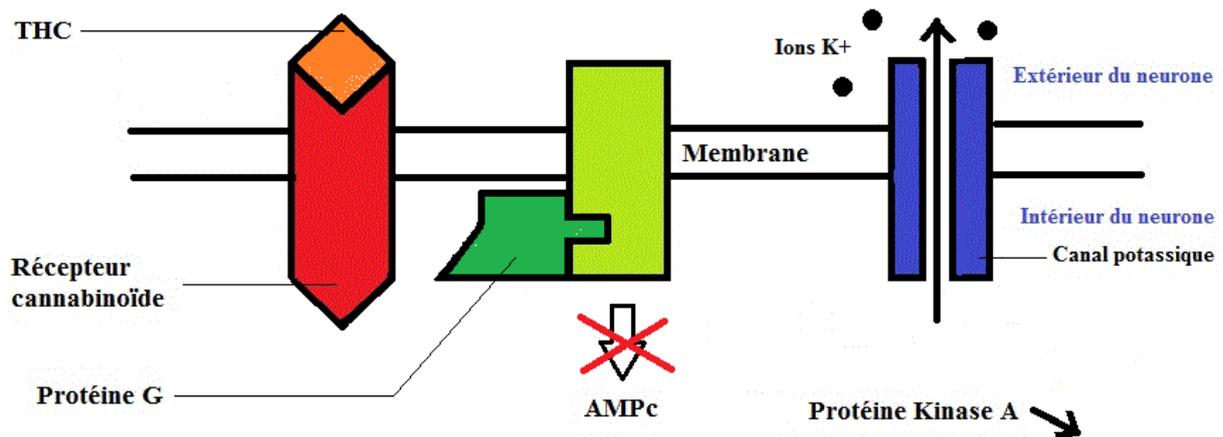


Figure 15 : Voie de l'adénylate-cyclase en présence de cannabinoïdes (Université de Montpellier)

Par ailleurs, l'activation des récepteurs CB1 pré-synaptiques par les cannabinoïdes inhibe les canaux calciques voltage-dépendants, essentiellement au niveau pré-synaptique. Ceci entraîne une inhibition de la libération des neurotransmetteurs (Bouaboula 2001).

Les récepteurs cannabinoïdes CB1 sont surtout présents dans le système nerveux central (Herkenham 1990). La densité de ces récepteurs est particulièrement importante au niveau des noyaux de la base et dans le cervelet, ce qui explique l'action inhibitrice des cannabinoïdes sur les performances psychomotrices et sur la coordination motrice. Leur expression dans le cortex et dans l'hippocampe explique leur action sur les difficultés de mémorisation ainsi que l'altération des fonctions cognitives. Par contre, leur faible densité au niveau du tronc cérébral et du bulbe, explique les faibles effets sur les systèmes cardiovasculaires et respiratoires (Rajasekaran 2013).

Les récepteurs CB1 sont également présents à une très faible densité au niveau du système nerveux périphérique et plus particulièrement au niveau du système nerveux autonome, des fibres nerveuses sensorielles.

Le récepteur aux cannabinoïdes CB2 appartient également à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Il est couplé à une protéine Gi qui agit sur les protéines kinases et peut notamment activer la voie des MAP kinases.

Les récepteurs aux cannabinoïdes CB2 sont surtout présents en périphérie sur les tissus lymphoïdes (thymus, rate, moelle osseuse), les amygdales et les cellules

immunitaires (lymphocytes B, lymphocytes T, macrophages, monocytes). Contrairement au récepteur CB1, le récepteur CB2 n'est pas exprimé au niveau du système nerveux.

Les consommateurs attendent les mêmes effets que ceux obtenus lors d'une consommation de cannabis c'est-à-dire les effets psychoactifs comme la sensation de bien-être, l'euphorie, les modifications sensorielles (vision, audition, toucher), les sentiments de ralentissement temporel et des troubles cognitifs.

Etant donné que les effets ressentis lors de la consommation de ces substances sont « cannabis-like », les effets toxiques sont similaires à ceux du cannabis.

Les premiers signes classiques d'une consommation de cannabinoïdes de synthèse sont semblables à ceux d'une consommation de cannabis : « yeux rouges », mydriase, troubles du langage et de la motricité (*Lindigkeit 2009*).

Les effets toxiques les plus fréquemment rapportés sont des effets sur le système nerveux central et des troubles psychiatriques comme l'agitation, l'anxiété, les crises de paranoïa ou des hallucinations (*Seely 2012*).

La fréquence des effets toxiques des cannabinoïdes de synthèse est résumée dans le tableau 7. On peut noter une fréquence élevée de tachycardie.

Les cannabinoïdes de synthèse s'avèrent plus puissantes que le Delta-9-Tétrahydrocannabinol (THC) et risquent donc d'accroître les risques de complications observées avec le cannabis (Tab.7). On pourrait rajouter des risques pulmonaires, cardiovasculaires et une dépendance du fait de l'usage de formes fumées des cannabinoïdes de synthèse.

Le tableau (Tab.7) suivant regroupe les différents effets de spices⁷ par rapport au THC (Forrester 2012).

Tableau 7 : Effets toxiques du THC et des spices (Forrester 2012)

| | THC(n = 418) | Spices(n = 99) | Facteur X |
|--------------------------|--------------|----------------|-----------|
| Tachycardie | 13 % | 37 % | 2,8 |
| Agitation | 8 % | 19 % | 2,4 |
| Somnolence | 14 % | 18 % | 1,2 |
| Vomissements | 8 % | 15 % | 1,8 |
| Hallucinations | 2 % | 11 % | 5,6 |
| HTA | 3 % | 10 % | 3,2 |
| Nausées | 3 % | 9 % | 3,1 |
| Confusion | 7 % | 9 % | 1,3 |
| Vertiges | 3 % | 9 % | 2,9 |
| Douleurs. Thoraciques | 9 % | 7 % | 0,8 |

Des effets toxiques sévères sont également rapportés.

Tournebize *et al.* ont montré que l'utilisation des cannabinoïdes peut provoquer des effets atypiques comme les lésions rénales, l'ischémie cérébrale, l'infarctus du myocarde après consommation et intoxication par les cannabinoïdes de synthèse. Ils rappellent également les effets secondaires mineurs et modérés similaires à ceux de l'intoxication

⁷ Spice ou Cannabis de synthèse

au cannabis (troubles de la vision, tachycardie, nausée, somnolence, hallucinations, paranoïa) (*Tournebize 2016*).

La consommation chronique des cannabinoïdes de synthèse provoque :

- des altérations cardiovasculaires
- des phénomènes de panique
- des désordres psychiatriques (schizophrénie)
- des altérations rénales

(*EMCDDA 2014, Vandrey 2012, Pélissier 2014*)

Seize cas d'**insuffisance rénale aiguë (IRA)** ont été rapportés aux Etats-Unis chez des patients sans antécédents rénaux ayant consommé des cannabinoïdes de synthèse.

La présence de cannabinoïdes de synthèse a été confirmée dans les urines, le sang et/ou le produit consommé dans sept cas. Il a été retrouvé dans cinq produits le cannabinoïde de synthèse XLR11 (*Center for Disease Control and Prevention 2013*).

Every-Palmer rapporte 15 cas de jeunes ayant des troubles psychotiques après consommation régulière de cannabinoïdes de synthèse essentiellement du JWH-018. Dix sur les quinze jeunes ont un diagnostic de **schizophrénie** et cinq ont eu une rechute d'épisode psychotique dans les 24 heures suivant la reprise de cannabinoïdes de synthèse fumé (*Every-Palmer 2011*).

Quatre cas d'intoxication aux cannabinoïdes de synthèse ont été rapportés en février 2016. Ils ont été admis pour intoxication au service d'urgence après une rave party. Ces jeunes hommes étaient âgés de 19 à 24 ans, sans antécédents médicaux. Les signes cliniques rapportés étaient des hallucinations, des troubles de l'attention, des vertiges, une mydriase, une somnolence, une anxiété et des vomissements. À l'admission à l'hôpital, l'un d'entre eux était dans un **coma profond** (GCS estimée à 3). Ils ont affirmé avoir consommé de l'alcool, de l'ecstasy (3 ou 4 pilules), de l'amphétamine et du cannabis. Ils ont précisé également avoir consommé par « sniff », 2 ou 3 fois dans la soirée, une poudre blanche. À la suite de cette pratique, les symptômes sont apparus immédiatement. Le cannabinoïde de synthèse AB-FUBINACA a été détecté dans le sang et l'urine (*Allibe 2017*).

3.3 Analyse des cannabinoïdes de synthèse

Par leur structure chimique différente du Delta-9-Tétrahydrocannabinol, les cannabinoïdes de synthèse ne sont pas détectés par les tests de dépistage classiques au cannabis. Ces techniques utilisent les technologies EMIT (Enzyme multiplied Immunoassay Technique) ou ELISA compétition (*enzyme-linked immunosorbent assay*) (*Kronstrand 2014*). Cette technologie permet une approche qualitative avec des seuils de positivité de 5 à 20 ng/mL et de l'ordre de 1 à 2 ng/ml avec les nouveaux kits.

De la même façon que les autres dépistages de NPS, les résultats doivent être confirmés par une technique analytique permettant d'identifier les molécules avec une bonne sensibilité et spécificité (*Kronstand 2014*). Ces techniques reposent sur la chromatographie liquide ou en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Ces techniques permettent d'identifier et de quantifier les nouvelles molécules émergentes sur le marché ainsi que leurs métabolites dans diverses matrices biologiques.

Dans une étude *Allibe et al. (2017)* ont rapporté quatre cas d'intoxication due aux cannabinoïdes de synthèse.

Pour l'ensemble des quatre sujets décrits précédemment dans la partie « Effets toxiques », des prélèvements plasmatiques et urinaires ont été effectués lors de l'admission. Les échantillons ont été stockés à 4 °C jusqu'à l'analyse.

Puis, les analyses ont été effectuées par les méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse. Les résultats de l'analyse des échantillons d'urine et de sang sont présentés ci-dessous (Tab.8).

Tableau 8 : Résultats de l'analyse des échantillons d'urine et de sang (*Allibe 2017*)

| Table 1 Analytical results in urine and plasma samples of the 4 patients. | | | | | | | |
|---|----------------|---------------|-----------------------|----------|---------------|--|------------------------|
| | MDMA (µg/L) | MDA (µg/L) | Amphetamine (µg/L) | THCCOOH | ABF (µg/L) | Metabolites of ABF | Others |
| Patient #1 Plasma | 544 | 25.7 | 5.1 | | 18 | ABF carboxylic acid Hydroxy-ABF Desalkyl-ABF | |
| Urine | 39,200 | 1112 | < 5 | Negative | 3.9 | ABF carboxylic acid Hydroxy-ABF Desalkyl-ABF | Propofol, lidocaine |
| Patient #2 Plasma | 420 | 39 | < 5 | | 1.6 | ABF carboxylic acid Hydroxy-ABF Desalkyl-ABF | |
| Urine | 8440 | 428 | 5.0 | Positive | 0.7 | ABF carboxylic acid Hydroxy-ABF | |
| Patient #3 Plasma | 300 | 14.3 | 16.6 | | 44.3 | ABF carboxylic acid Hydroxy-ABF Desalkyl-ABF | |
| Urine | 26,560 | 1116 | 1160 | Positive | 1.8 | ABF carboxylic acid | |
| Patient #4 Plasma | 816 | 26.3 | < 5 | | 30.2 | ABF carboxylic acid Hydroxy-ABF Desalkyl-ABF | |
| Urine | 22,840 | 716 | 9.5 | Negative | 0.7 | ABF carboxylic acid Hydroxy-ABF Desalkyl-ABF | Acetaminophen |

THCCOOH: 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -THC; ABF: AB-FUBINACA.

Pour les quatre patients, des résultats toxicologiques similaires ont été obtenus :

Les taux d'alcoolémie sont inférieurs à 0,1 g/L.

Pour deux patients l'immunodosage classique des échantillons d'urine montre la présence d'amphétamines, d'ecstasy et de cannabis. Ces résultats ont été confirmés et quantifiés par la méthode LC-MS/MS (Tab.8).

L'analyse par GC-MS, des échantillons d'urine montre la présence d'une même substance inconnue à un temps de rétention de 16,36 minutes (Fig.16). Après comparaison avec la bibliothèque de données de SWGDRUG⁸, ce composé correspond au spectre de l'AB-FUBINACA (ABF).

⁸ SWDRUG : Scientific Working group for the analysis of seized DRUGs

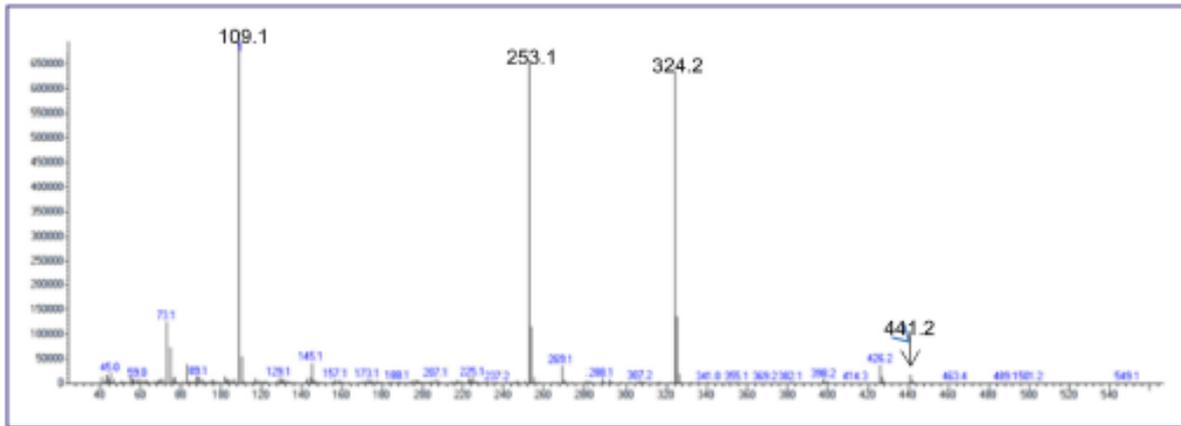


Figure 16 : Spectre de masse obtenu à 16,36min par la technique GC-MS à partir de l'échantillon d'urine du patient (Allibe 2017)

Par LC-MS/MS ils ont déterminé les concentrations plasmatiques d'ABF qui étaient entre 1,6 et 44,3 g/L et les concentrations urinaires d'ABF entre 0,7 et 3,9 g/L.

Des études toxicologiques ont révélé la présence de MDMA, de MDA, d'amphétamine et d'ABF et de ses métabolites dans les urines des quatre patients. Les patients n° 1 et n° 4 présentaient des concentrations plasmatiques de MDMA supérieures à 500 µg/L, ce qui est considéré comme toxique (Musshoff 2004) (Ghysel-Laporte 2012).

Les concentrations plasmatiques d'amphétamine sont très faibles.

Pour un patient (patient n° 1), l'administration de la poudre ABF par voie nasale et la consommation de MDMA ont provoqué une intoxication grave nécessitant un suivi en milieu spécialisé.

L'intoxication par les CS n'est pas facile à diagnostiquer, en particulier lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres drogues, comme on le voit dans ces quatre cas cliniques. Néanmoins, l'hospitalisation peut être liée à l'inhalation de poudre blanche d'ABF en plus de la consommation massive de MDMA.

Le mode d'administration la plus fréquente de l'ABF est l'inhalation bien que les voies d'administration orale et rectale aient déjà été mentionnées. Le « sniffage » de la poudre de CS pure est un mode inhabituel puisqu'il peut conduire à un surdosage grave (Castaneto 2014).

Dans un cas rapporté par Vaiano, la concentration plasmatique d'ABF était de 4,6 g /L, en corrélation avec les concentrations de plasma (1,6 à 44,3 g/L) observées dans la présente étude (*Vaiano 2016*).

La détection dans l'urine du composé «parent» des CS est inhabituelle. Par exemple, l'ABF a été détecté dans l'urine dans seulement 54% (15/28) des cas de prise d'ABF selon une récente étude (*Vikingsson 2016*).

Ces 4 cas mettent en évidence la nécessité pour les laboratoires d'inclure les CS dans leur procédure de dépistage afin de réduire les risques associés à une intoxication dans un contexte d'urgence.

3.4 Cas cliniques

Le Roux et al. (2015) rapportent quatre cas d'intoxication par les cannabinoïdes de synthèse (au centre antipoison d'Angers).

Quatre hommes âgés de 21 à 37 ans sont hospitalisés suite à une consommation de différents produits achetés sur internet.

L'un des patients présentait des hallucinations après injection d'un produit inconnu, il présente également une tachycardie et une hyperthermie.

L'analyse de sachets détecte :

-le cannabinoïde AM-1220 (1-((1-Méthylpiperidin-2-yl)Méthyl)-1H-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)Methanone)

-la Méthylènedioxyvalérone (MDPV)

-la Méthiopropamine (MPA)

-l'Étizolam⁹

Chez un autre patient, les signes cliniques observés concernent une hypotonie généralisée, de l'hypersudation et une sensation d'oppression thoracique. L'analyse de l'échantillon (mélange de plantes) fumé a révélé la présence du cannabinoïde 5F-PB-22 (Quinolin-8-yl 1-pentyfluoro-1H-indole-3-8-carboxylate)

Un autre patient ayant consommé le contenu d'un sachet portant la mention « éthylphénidate » est admis en réanimation pour délire et tachycardie transitoire. L'analyse par LC-MS/MS de la poudre a révélé la présence de 5F-AKB-48 (N-(adamantan-1-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carboxamide). L'analyse du plasma et des urines met en évidence des métabolites présentant des analogies spectrales.

Enfin le dernier patient a été admis aux urgences pour des précordialgies après ingestion d'un mélange de poudres en sachet. Les analyses identifient le CS UR-144 ((1-pentylindol-3-yl)-(2,2,3,3-tetraméthylcyclopropyl)methanone)) ainsi que le Méthoxétamine (MXE) et Méthiopropamine (MPA). L'évolution clinique des quatre patients a été favorable.

⁹ produit psychoactif de la famille des benzodiazépines qui n'a pas d'AMM (vendu sur internet sous les noms Etlaam, Etizola, Sedekopan, Pasaden ou Depas) qui a des effets anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivant

Simmons *et al.* rapportent trois cas d'intoxication par les cannabinoïdes JWH-018. (Simmons 2011)

Les patients étaient des hommes âgés de 19 à 25 ans.

Les signes cliniques notés pour chaque patient concernent :

- de la tachycardie, de la mydriase et de l'acidose
- de l'hypertension avec agitation et coma (GCS à 7)
- un état paranoïaque avec hallucinations

L'évolution clinique des trois patients a été favorable.

L'analyse toxicologique des urines retrouve les métabolites du JWH-018 et/ou du JWH073.

Récemment, Vaiano *et al.* ont rapporté le cas d'une jeune fille de 15 ans transférée en milieu hospitalier après avoir perdu connaissance à deux reprises à l'école. Elle a déclaré avoir fumé une « herbe synthétique » avec ses amis avant d'aller en cours (Vaiano 2016).

3.5 Conclusion

Les Cannabinoïdes de Synthèse peuvent être identifiés dans le sang. Dans l'urine, les métabolites ont été détectés. Outre la facilité de recueil des urines, la fenêtre de détection des métabolites est plus longue que celle du sang. À l'heure actuelle, il existe peu de tests commerciaux pour dépistage systématique de ces cannabinoïdes de synthèse dans des échantillons biologiques. L'identification des molécules est effectuée généralement par un screening rapide des matrices biologiques par la technique GC-MS. Puis le dosage est généralement effectué par la technique de LC-MS/MS dans les matrices biologiques. L'identification, la quantification des CS et de leurs métabolites, l'observation des effets cliniques sont indispensables pour documenter leur utilisation et déterminer les concentrations toxiques.

Cependant, la liste des cannabinoïdes de synthèse ne semble cesser de s'allonger au fil des saisies douanières. On peut s'attendre à ce que toutes les cannabinoïdes synthétisées dans un but thérapeutique (analgésie, puissants agonistes des récepteurs CB1) soient retrouvées sur le marché des NPS (Auwarter 2009).

3. LES PHÉNÉTHYLAMINES

3.1. Les principaux composés

La classe des phényléthylamines ou phénéthylamines regroupe plusieurs substances hallucinogènes ayant une structure de base commune (Fig.17).

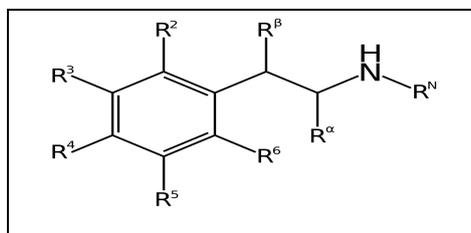


Figure 17 : Structure générale des phénéthylamines

Les principaux composés de synthèse de la classe des phényléthylamines sont récapitulés ci-dessous (Tab.9) :

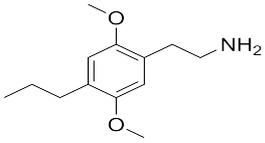
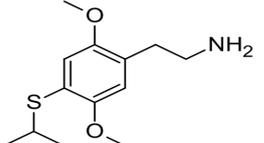
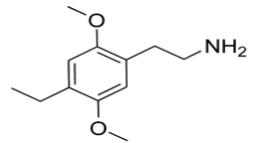
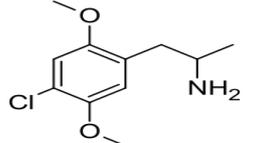
Tableau 9 : Principaux composés de synthèse de la classe des phénéthylamines

| | | | | | |
|-------------------------|---|--|---|--|----------------------------------|
| Nom | 2C-I ou 4-iodo-2,5-diméthoxy-phénéthylamine | 2C-B ou 4-bromo-2,5-diméthoxy-phénéthylamine | 2C-T2 ou 4-éthylthio-2,5-diméthoxy-phénéthylamine | 2C-T7 ou 2,5-diméthoxy-4-propylthio-phénéthylamine | 2,5-DMA ou Diméthoxy amphétamine |
| Formule chimique | | | | | |
| Effets | Hallucinogène | Entactogène puis hallucinogène | - | Stimulant Hallucinogène | Hallucinogène |
| Nom | DOB | DOM | 25I-NBOMe | 25C-NBOMe | |
| Formule chimique | | | | | |
| Effets | Hallucinogène Stimulant | Hallucinogène | Hallucinogène Stimulant | Hallucinogène Stimulant | |

Au cours des dernières années, après l'utilisation de drogues classiques de type amphétamine, une série de Nouveaux Psychoactifs de Synthèse est apparue sur le marché des drogues illicites, comme les 2,5-diméthoxy-amphétamines (DO) ou les phénéthylamines(2C). Les drogues illégales peuvent être rencontrées sous diverses formes : comprimés, gélules, poudres, papiers buvards de type LSD (pour les 2Cs), liquides (pour les DO).

Par ailleurs dans l'étude de Turcant *et al.* (2017) ces composés dérivés de 2,5-diméthoxy de phényléthylamines (2C) ou d'amphétamines (DO) ont été également détectés (Tab.10) :

Tableau 10 : Dérivés 2,5-diméthoxy de phényléthylamines ou d'amphétamines

| Nom | 2,5-diméthoxy-4-propylphénéthylamine (2C-P) | 2,5-diméthoxy-4-isopropylthiophénéthylamine (2C-T-4) | 2,5-diméthoxy-4-ethylphénéthylamine (2C-E) | 2,5-diméthoxy-4-chloroamphétamine (DOC) |
|---|---|---|--|---|
| Formule Chimique |  |  |  |  |
| Nombre de cas | 5 | 1 | 1 | 5 |
| Concentration plasmatique (pl) et urinaire (ur) | pl: <10-20 µg/L ur : 40-1670 µg/L | pl : 88 µg/L | Présence dans l'urine | Pl : <10-18 µg/L ur : 300-1300 µg/L |

Il existe d'autres composés comme les NBOMe (dérivés de la N-benzyl-oxy-méthyl) (Fig. 18). Ils appartiennent à la classe des phénéthylamines de la série 2C-X. Les trois principaux composés sont :

- 2-(4-iodo-2,5-diméthoxyphényl)-N-(2-méthoxybenzyl) éthanamine (25I-NBOMe)
- 2-(4-bromo-2,5-diméthoxyphényl)-N-(2-méthoxybenzyl) éthanamine (25B-NBOMe)
- 2-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-N-(2-méthoxybenzyl) éthanamine (25C-NBOMe)

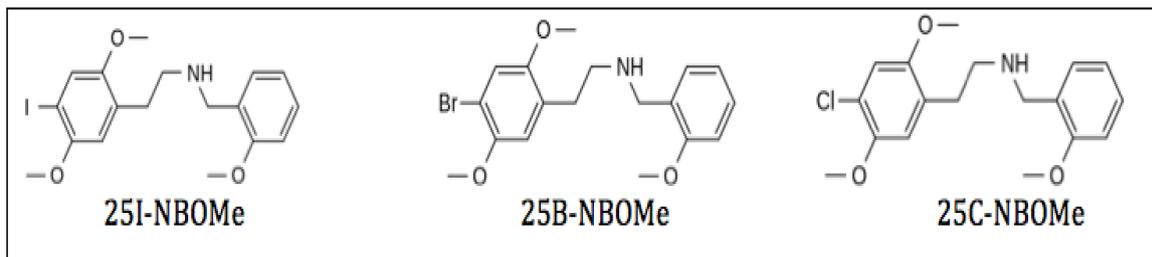


Figure 18 : Principaux composés NBOMe

Ces composés présentent des propriétés hallucinogènes et stimulantes. Ils sont souvent commercialisés en tant que «LSD¹⁰ synthétiques».

Les NBOMes sont proposés comme une alternative aux hallucinogènes (Fig.19) (LSD et tryptamines).

Ces composés occupent une place de plus en plus importante et sont connus sous diverses appellations («boom, pandora, nbomb»), ils sont vendus sur internet sous forme de papier buvard ou de liquides. Leur distribution est facilitée par leur prix attractif (entre 7 et 10 \$). Depuis 2015, le 25I-NBOMe est inscrit en France sur la liste des stupéfiants (Arrêté du 06/11/2015).

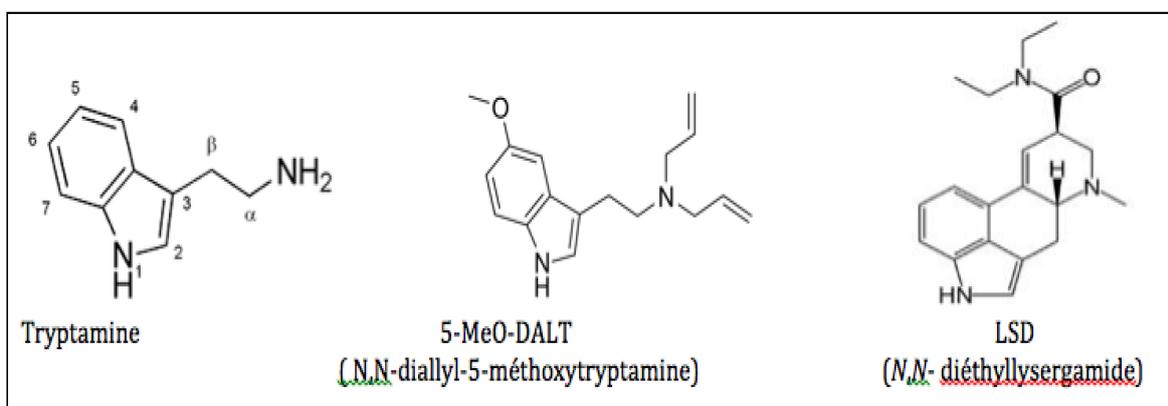


Figure 19 : Formules chimiques de la tryptamine, d'un analogue de la tryptamine et du LSD

¹⁰ Le LSD ou diéthylamide de l'acide lysergique est un psychotrope hallucinogène. Il se présente le plus souvent sous la forme de petits morceaux de papier buvard imprégnés de la substance.

3.2. Les effets toxiques des phényléthylamines

L'activité hallucinogène des phényléthylamines est due à leur propriété agoniste pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A} et 5HT_{2C} (Dean 2013).

Ces molécules, notamment la famille des 2C, possèdent une activité agoniste α adrénergique sympathomimétique, et une activité inhibitrice de la recapture des monoamines cérébrales (dopamine, sérotonine et noradrénaline) (Dean 2013).

Ce mode d'action explique également les effets stimulants des phényléthylamines.

À faible dose les effets suivants ont été rapportés : (Dean 2013)

-amplification sensorielle

-effet entactogène¹¹

-effet énergisant et tonifiant

Outre les effets hallucinogènes, des effets sérotoninergiques et sympathomimétiques (agitation, hyperthermie, suées, tachycardie, hypertension, ischémie des extrémités) sont rapportés (Thorlacius 2008).

Des cas de toxicité aigüe hépatique ou rénale sont également rapportés ainsi que des cas de convulsions, de délirium ou de psychose (Dean 2013).

Plus particulièrement les NBOMes sont des agonistes hautement puissants des récepteurs 5-HT_{2A} de la sérotonine. Ils sont actifs à faibles doses (entre 500 et 800 μ g pour la 25I-NBOME par exemple). Les NBOMes sont généralement administrés par voie sublinguale mais la voie nasale peut également être utilisée pour les formes liquides (gouttes).

Le consommateur des NBOMes est exposé à un syndrome sérotoninergique (nausées, vomissements, confusion, agitation, tremblements, hyperthermie, transpiration, hypertension, tachycardie, mydriase, acidose métabolique, rhabdomyolyse, insuffisance rénale, vasoconstriction). Récemment, plusieurs cas de décès liés à la consommation de NBOMes (Kueppers 2015) ont été rapportés. La majorité des cas est imputable à la 25I-NBOME.

¹¹ Se dit d'une substance qui favorise la communication, l'introspection, les contacts sociaux, l'empathie, la sensation de pouvoir s'exprimer librement

3.3. Analyse des phényléthylamines

Les techniques analytiques permettant d'identifier et doser les phényléthylamines sont similaires aux cathinones ou cannabinoïdes de synthèse c'est-à-dire : la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse après dérivatisation ainsi que la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

Richeval et al. (2017) ont montré l'importance de l'identification des métabolites urinaires permettant de confirmer la présence du 25I-NBOMe.

L'analyse qualitative d'un échantillon (liquide présentant une couleur rose) a été effectuée par LC-HRMS et a révélé la présence de trois NBOMes :

- le 25I-NBOMe composé principal
- le 25C-NBOMe
- le 25H-NBOMe

Sept métabolites du 25I-NBOMe ont été retrouvés dans 2 échantillons d'urine prélevés 3 heures et 15 heures après l'instillation du liquide rose : deux desméthyl-25I-NBOMes, un desméthyl-hydroxy-25I-NBOMe, un hydroxy-25I-NBOMe, un di-desméthyl-25I-NBOMe, un desméthyl-25I-NBOMe glucuronide et un hydroxy-25I-NBOMe glucuronide.

La détection de la drogue elle-même pourrait conduire à des résultats faussement négatifs pour des raisons diverses comme le délai entre la consommation et le dosage, ou encore la très faible concentration des NBOMes. Dans l'échantillon sanguin prélevé 3 heures après l'instillation du liquide de couleur rose, la concentration en 25I-NBOMe était de 0,9 µg/L (détermination par LC-MS/MS).

Néanmoins, la possibilité d'une instabilité « in vitro » du 25I-NBOMe doit être envisagée pour l'interprétation de la concentration sanguine. En effet, Johnson *et al.* ont rapporté une diminution de 50% dans la concentration sanguine de 25I-NBOMe pendant une période de stockage de 7 jours à 4 ° C (Johnson 2014).

Par conséquent, l'identification de leurs métabolites pourrait améliorer la détection des faux négatifs dans les matrices biologiques (sang et urine). Par ailleurs dans ce cas d'intoxication, certains métabolites sont nettement plus abondants dans l'urine. Il s'agit des desméthyl-25I-NBOMes et des desméthyl-25I-NBOMes glucuronides. L'identification des métabolites est indispensable.

Le but est de détecter tous les métabolites identifiés du 25I-NBOMe par la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem et de comparer les résultats aux données disponibles dans la littérature afin d'améliorer le dépistage des utilisateurs du 25I-NBOMe.

Dans une autre étude, Abbara *et al.* (2017) ont identifié et quantifié le DOC (2,5-diméthoxy-4-chloroamphétamine) dans des matrices biologiques (sang et urine).

Cinq échantillons de sang et d'urine ont été recueillis (entre 4 et 8 heures après l'ingestion de la drogue) afin de réaliser des analyses toxicologiques.

Un sac (contenant 185 mg de poudre) étiqueté « DOC non destiné à la consommation humaine 250 mg » a été saisi et analysé.

Les résultats des analyses de ces échantillons et de la poudre sont présentés ci-dessous (Tab.11). La quantification dans les échantillons de plasma et d'urine a été réalisée à l'aide d'une méthode LC-MS/MS.

Tableau 11 : Résultats de l'analyse des échantillons de sang, d'urine et de poudre (Abbara 2017)

| | Cas 1 | Cas 2 | Cas 3 | Cas 4 | Cas 5 | Poudre |
|------------------|--|----------|---------------------|----------|---|--------|
| Analyse urinaire | Amphétamines et ecstasy | - | Cannabis et cocaïne | Cannabis | Amphétamines, les opioïdes, le cannabis et la méthadone | - |
| LSD*** (urine) | négative | négative | négative | négative | négative | - |
| Alcoolémie | négative | 0,13 g/L | 1,28 g/L | négative | négative | - |
| | <p>-L'analyse d'urine par HPLC/UV/DAD retrouve un composé non identifié (temps de rétention 6,2 min), avec un spectre UV correspondant au 2C-C avec un décalage du temps de rétention (5,2 contre 6,2 pour le composé inconnu)</p> <p>-L'analyse d'urine et du sang par GC/MS après dérivatisation par HFBA a permis de montrer un composé avec m/z 425, 240, 212 185 ions. La comparaison avec le spectre de masse 2C-C suggère une structure comparable à ce composé avec delta (m/z) de 14 pour les ions principaux.</p> <p>-L'analyse de l'échantillon de poudre a montré un seul pic chromatographique à un temps de rétention de 6,2 min avec un spectre UV correspondant au 2C-C avec un décalage de temps de rétention (5,2 contre 6,2 pour le composé non connu)</p> <p>-L'analyse de la poudre en utilisant la méthode GC/MS après la dérivatisation par HFBA a également montré un pic avec un spectre de masse caractéristique m/z 425, 240, 212, 185 ions</p> | | | | | |
| | <p>***L'immunodosage de LSD dans les urines a été effectué selon la procédure de quantification de routine en utilisant LC-MS/MS avec une limite de détectabilité LOQ = 0.1 µg/L</p> | | | | | |

L'analyse du spectre de masse obtenu après la dérivation¹² par le HFBA peut être expliquée comme correspondant à l'ion moléculaire m/z 425 avec la fragmentation entre les atomes de carbone conduisant à l'ion fragment m/z 240 correspondant à la fraction azote et à l'ion fragment m/z 185 pour la partie phényle. L'ion m/z 212 est le résultat de la fragmentation entre l'atome du carbone alpha et l'azote (Fig.20).

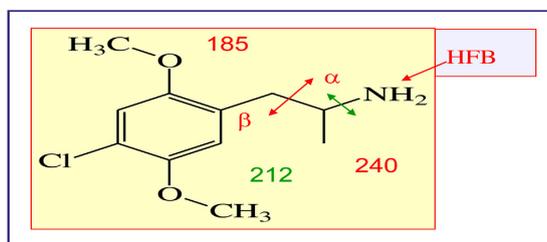


Figure 20 : Formules chimiques du DOC et des molécules obtenues après dérivation
(Abbara 2017)

Pour confirmer ces résultats, une quantification des 7 DOs par une méthode LC-MS/MS a été développée et validée par Abbara *et al.*

Cette méthode a été appliquée à tous les échantillons (plasma, urine et poudre) et l'analyse a confirmé la présence de DOC.

Par ailleurs, la pureté de l'échantillon de poudre est supérieure à 97%.

Les résultats ont montré des concentrations plasmatiques de DOC inférieures à 18 µg/L et des concentrations urinaires de DOC comprises entre 300 et 1300 g/L.

Balikova a signalé deux intoxications sévères avec le 2,5-diméthoxy-4-bromoamphétamine (DOB). Les analyses de quantification ont montré que les niveaux de concentration du DOB étaient de 13 µg/L chez un patient survivant et de 19 µg/L chez le patient décédé (Balikova 2005).

En France il s'agit de la première publication sur la consommation de DOC (Abbara 2017).

Burish *et al.* ont décrit un patient qui a déclaré avoir consommé du LSD. Le dépistage urinaire se révèle positif pour les amphétamines. Il présentait des convulsions. Une analyse toxicologique a été effectuée et montre une concentration sérique de DOC de l'ordre de 3 g/L, cinq heures après ingestion de la drogue (Burish 2015).

¹² La dérivation est une technique qui permet l'analyse de composés qui ne peuvent être directement analysés en GC (température d'ébullition ou stabilité à la température inadaptée, sélectivité ou seuil de détection trop faibles,...). Par réaction chimique sur le produit à analyser, on synthétise un sous-produit dont les propriétés facilitent son analyse par chromatographie.

Burish *et al.* ont également signalé que le patient a déclaré avoir consommé du LSD. Serait-ce une utilisation émergente du DOC comme substitut «légal» au LSD (Burish 2015) ?

Barnett *et al.* ont mentionné le décès d'un homme de 37 ans à la suite d'une intoxication au DOC. Les analyses toxicologiques (sang, urine, organes) révèlent une positivité au DOC (concentration en DOC de 377 µg /L dans le sang iliaque, 3193 µg/L dans l'urine, 3143 ng/g dans le foie et 683 ng/g dans le cerveau) (Barnett 2014).

3.4. Cas cliniques

Kueppers *et al.* (2015) rapportent le cas d'un décès lié à la 25I-NBOMe en Australie.

Une femme de 23 ans a « sniffé » une poudre blanche censée être du « LSD synthétique ». Elle aurait consommé de l'alcool dans la même journée.

Peu de temps après consommation, le sujet a été victime d'agitation avec prononciation de mots étranges. On note également des vomissements accompagnés de délires. À la suite de cette consommation le sujet décède.

L'analyse toxicologique a été effectuée sur l'échantillon de sang cardiaque post mortem et sur l'échantillon d'urine par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.

Les résultats sont qualitatifs car on ne dispose pas d'étalon de référence permettant la quantification.

Trois composés de la série NBOMe ont été détectés dans le sang et l'urine.

Les concentrations plasmatiques des différents composés retrouvés sont récapitulées dans le tableau 12 :

| | 25I-NBOMe | 25H-NBOMe | 25C-NBOMe | Autre : THC |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| Concentrations plasmatiques en µg/L | 28 | 1 | 0,7 | 3,4 |

Tableau 12 : Concentrations plasmatiques des différents composés

La concentration élevée de 25I-NBOMe est à l'origine du décès.

Cependant la combinaison de plusieurs drogues ne peut pas être exclue avec le risque de synergie entre les drogues.

De la même façon, les cas rapportés par Hill *et al.* (2013) montrent également des signes d'agitation et d'auto-agression chez les sujets intoxiqués par la 25I-NBOMe.

Rose *et al.* (2013) ont signalé une concentration sérique de 0,76 µg/L en 25I-NBOMe chez un jeune de 18 ans qui présentait une agitation sévère et des hallucinations.

Poklis *et al.* (2014) ont rapporté une concentration en 25I-NBOMe dans le sang cardiaque de 0,410 µg/L chez un sujet de 19 ans décédé.

Les données toxicologiques sont très limitées, ce qui doit motiver la communauté scientifique à communiquer davantage sur les effets des nouvelles drogues de synthèse, de proposer des méthodes d'analyses, de quantification car il est nécessaire d'avoir des données toxicologiques de référence.

Dans une autre publication Ameline *et al.* (2017) ont rapporté le cas d'intoxication de deux hommes par le 25I-NBOMe.

Ces deux patients transférés au service d'urgence présentent des hallucinations, un comportement agressif, des discours incohérents. Les principaux symptômes étaient neurologiques et psychiatriques.

Ils avouent avoir consommé plusieurs substances comme la Méthiopropamine (MPA), le Méthylénedioxypropylammonium (MDPV), les amphétamines, les opiacés ainsi que de l'alcool et du sildénafil. Il s'agit de deux consommateurs réguliers de NPS.

Après 5 heures d'hospitalisation, le retour à la normale a été constaté et les deux sujets sont sortis de l'hôpital.

Au domicile il a été trouvé des sacs de poudre blanche marqués « MDPV » ou « 25I-NBOMe ».

Par ailleurs, des échantillons sanguins ont été prélevés.

Les échantillons de plasma se sont révélés positifs au 25I-NBOMe avec des concentrations de 37 et 72 µg/L.

Un échantillon est positif au MDPV avec la concentration de 59 ng/mL.

Les concentrations observées dans ce cas sont nettement plus élevées que dans le cas rapporté par Kueppers *et al.* (2015) où la concentration plasmatique de 25I-NBOMe est de 28 µg/L.

Les concentrations toxiques sont donc difficiles à déterminer car il y a dans la plupart des cas une prise de plusieurs substances ou alors une méconnaissance de la composition.

3.5. Conclusion

Les laboratoires de toxicologie doivent élaborer des méthodes novatrices de dépistage pour identifier les phényléthylamines lorsque le contexte est évocateur. Cela implique un travail très important pour mettre à jour constamment les bases de données et pour développer des méthodes plus sensibles, puisque certaines molécules (NBOMes) sont actives à de très faibles doses.

DEUXIÈME PARTIE : LA PRÉVENTION

1. LÉGISLATION

1.1. Les textes

Loi du 19 Juillet 1845

Pour la France, les premiers textes juridiques ont été votés au début du XXème siècle. Notamment, le décret du 11 octobre 1908 dont l'objet est la loi du 19 juillet 1845 ; il porte sur « *la vente, l'achat, l'emploi d'opium ou de ses extraits* ».

La loi du 19 juillet est à l'origine de la première liste des substances vénéneuses qui seront classées selon trois tableaux (Frydman 1998) :

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

Loi du 31 décembre 1970

Cette loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 intitulée loi « *relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et à la répression du trafic et de l'usage illicite de substances vénéneuses* », parue au Journal Officiel de la République Française du 3 janvier 1971 est le pilier fondamental de la législation concernant les drogues et la toxicomanie.

Cette loi porte notamment sur (Angel 2005):

« - *L'interdiction de la consommation de drogue : l'usage de substances illicites doit être inacceptable socialement,*

- *L'injonction thérapeutique : avant d'être des délinquants, les usagers de drogues sont reconnus comme malades et à ce titre bénéficient d'une obligation de soins, alternative aux sanctions pénales,*

- *La limitation du trafic et l'interdiction de la publicité en faveur des drogues. »*

L'arrêté du 22 février 1990

Paru au Journal Officiel du 7 juin 1990, cet arrêté fixe la liste des substances classées comme stupéfiants en les groupant en 4 annexes :

- Les annexes I et II reprennent les tableaux I et VI de la Convention internationale sur les stupéfiants de 1961 avec la morphine, la méthadone, l'opium, l'héroïne, la codéine...
- L'annexe III regroupe plusieurs substances des différents tableaux de la Convention internationale sur les psychotropes (Convention de Vienne) de 1971 dont le LSD, les amphétamines,...
- L'annexe IV correspond au classement à titre français des substances non répertoriées au niveau international, c'est le cas en particulier des nouveaux produits de synthèse.

Législation internationale

- *La convention unique de 1961* : suite à la loi du 19 juillet 1945, les stupéfiants en droit français étaient classés au tableau B des substances vénéneuses avant que le décret du 29 décembre 1988 ne remplace cette classification en droit interne par la classification internationale.

Quatre listes de produits stupéfiants sont établies par cette convention unique, à savoir :

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

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

- *Liste III : médicaments contenant une ou plusieurs substances des listes I et II à doses suffisamment faibles pour ne pas induire de toxicomanie*

- *Liste IV : stupéfiants considérés comme toxiques et dénués d'intérêt thérapeutique selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Convention Unique sur les stupéfiants de 1961, 1972).*

- *La convention de Vienne de 1971 : rédigée par l'ONU classe toutes les substances psychotropes d'origine naturelle ou synthétique à usage industriel ou non. Elle fait référence aux psychotropes qui sont classées en quatre tableaux (Convention de Vienne du 21 février 1971, 1971) :*

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

Au niveau international, soumises au contrôle de l'Organisation des Nations Unies (ONU), les substances psychoactives sont réparties en deux groupes :

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

1.2. Procédures de classement comme stupéfiant

Généralement, chaque pays possède une liste de substances considérées comme stupéfiantes.

Cependant, une liste regroupée à la suite de la Convention Unique de 1961 a été proposée au niveau européen.

En pratique, il existe trois façons d'enregistrement d'une nouvelle substance en tant que stupéfiant (*Hugues 2009*) :

- La procédure standard qui est plus utilisée et la plus commune
- La procédure d'urgence, ou *emergency warning system* (EWS), qui comme son nom l'indique est une procédure accélérée qui permet d'effectuer un contrôle sur une substance pendant une période limitée. La procédure d'urgence expire sans confirmation du contrôle par une procédure standard durant un temps imparti.
- La procédure rapide est comparable à la procédure d'urgence sauf que le contrôle est permanent.

En droit français, le classement d'une substance comme stupéfiante suit un processus précis qui s'étalonne sur une durée de trois à six mois et se base sur les données de pharmacodépendance nationales et des appréciations de l'OMS.

L'ensemble des données recueillies est évalué par le Comité Technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) qui décide ou non de présenter le cas en Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNPS) (*ANSM 2013*).

Ensuite, le CNPS présente le dossier (expertises à l'appui) au Directeur Général de l'ANSM. Ce dernier rapportera les résultats au Ministère de la Santé dans le but de publier un décret ministériel (avec parution au Journal Officiel).

L'enregistrement simultané d'une substance dans tous les pays membres de l'UE peut être effectué par une procédure centralisée.

D'une durée moyenne d'une année, cette procédure (Mise en oeuvre par l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (OEDT), Europol et le réseau Early Warning System –EWS) se décompose en trois grands temps (EMCDDA a., 2011) :

- Alerte précoce
- Rapport de risque
- Décision finale

Le système générique inclut toutes les substances appartenant à la même famille chimique que la molécule de référence ainsi que des isomères, sels, éthers, esters et autres dérivés d'une substance parallèle (*Hugues 2009*). La Grande-Bretagne et l'Irlande, font partie des premiers États à avoir mis en place une législation visant à classer sur la liste des stupéfiants (sous une dénomination générique) l'ensemble des molécules de synthèse de certaines classes chimiques.

Toutefois, des mesures législatives incluant un grand nombre de molécules peuvent poser problème dans leur application (exemple de l'oléamide utilisé dans l'industrie cosmétique).

Le système « analogue » permet d'inclure, parallèlement à la déclaration d'une substance, les produits qui sont à l'origine d'un effet analogue à l'usage de la substance de référence (*Hugues 2009*).

En raison de l'augmentation des cas d'intoxication aux cathinones de synthèse, les autorités légifèrent pour tenter de contrôler ces substances néfastes à la santé humaine ; mais une mise en place d'un contrôle international de ces substances semble très difficile (*Smith 2015*). Les autorités à travers le monde réagissent souvent en interdisant les principales molécules dérivées de la cathinone responsables d'intoxications (*Baumann 2013*).

En Europe, la méphédrone est un des premiers dérivés de la cathinone à faire l'objet de contrôle au sein des pays européens, puis d'autres telles que la méthylone, la butylone, la MDPV ont fait l'objet de mesures de réglementation.

Depuis 2010 en France, la méphédrone est classée comme stupéfiant (Journal officiel du 11 juin 2010) et rejoint la liste des cathinones de synthèse interdites comprenant déjà la

cathinone, la methcathinone et la pyrovalérone. Pour contourner les législations et toujours proposer des cathinones de synthèse, les fabricants de drogues apportent des modifications à la structure de base des cathinones de synthèse. De ce fait, de nombreuses cathinones de synthèse échappant aux réglementations en vigueur sont disponibles et continuent à être des alternatives.

Les réglementations adoptées jusqu'à présent sont insuffisantes.

De nouvelles mesures visant à interdire la famille des dérivés de la cathinone ont été prises. En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a émis l'arrêté du 27 juillet 2012 publié au Journal officiel du 2 août 2012.

L'ensemble de la famille des cathinones de synthèse est inscrit sur la liste des stupéfiants (*Sastre 2014*).

2. RÔLE DU PHARMACIEN

Accueil du patient

L'accueil du patient, notamment « *le patient dépendant* » est différent dans le sens où il est victime de représentations véhiculées durant des années et qui perdurent encore actuellement.

De ce fait, dans la perception et l'approche de la personne, cet accueil spécifique se doit de tenir compte non pas du patient, mais de son produit, plaçant ainsi le patient comme « coacteur » de son diagnostic et de sa guérison (*Paul 2010*).

Il importe donc que le pharmacien prenne le temps d'établir un dialogue avec le patient. De plus, « Avec le pharmacien, le médecin généraliste est l'un des premiers professionnels de santé auquel un usager de drogues s'adresse quand il veut s'en sortir et qu'il n'y parvient pas seul, ni avec l'aide de son entourage » (*Carpentier 1994*).

Ceci suppose la nécessité de construire un lien paisible, entre le pharmacien et le patient, lien s'inscrivant dans un processus thérapeutique remplaçant « *le patient dépendant* » au cœur de sa prise en charge, dans une approche globale de soins.

Pour que le processus thérapeutique en officine soit optimal, l'empathie est une base essentielle dans la délivrance du traitement médicamenteux.

D'ailleurs, Carl Rogers (*1940*) met l'accent sur l'empathie dans la communication. Le pharmacien se doit d'identifier et de comprendre les besoins de son patient par une écoute attentive permettant ou non de proposer un conseil minimal, une information, ou d'approfondir les connaissances sur le patient et son environnement.

Il faut considérer le patient comme une personne « qui souffre de », dans son contexte de vie (incluant ses consommations, ses habitudes, ses souffrances psychologiques...)

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'émergence des NPS est un véritable problème de santé publique.

Bien que des mesures exceptionnelles aient été mises en place afin de canaliser le phénomène, les procédures restent complexes, permettant encore aux producteurs et consommateurs d'avoir une « *longueur d'avance* ».

Par ailleurs, l'accessibilité ainsi que l'universalité d'internet sont, en grande partie, responsables de la propagation de ce phénomène sociétal. D'ailleurs, l'achat ainsi que la publicité de ces produits, s'effectuent sur des sites spécialisés qui prônent leur caractère légal en masquant leur dangerosité aux yeux du grand public.

Il est très important de bien documenter les différentes drogues (voies d'administration, dépistage, quantification, effets toxiques) dans un but de mieux gérer les situations d'urgence d'intoxication ou dans un but de prévention. À l'heure actuelle, la prise en charge des patients est symptomatique mais elle évoluera sans doute vers une prise en charge plus spécifique.

ANNEXES

ANNEXE I

Techniques immunologiques

Les réactions immunologiques entre un antigène (exemple d'une drogue) et un anticorps constituent la base des techniques d'immunoanalyse. Les techniques immunologiques sont classées en fonction de la nature du signal, et selon la nécessité ou non de séparer les complexes antigène-anticorps avant mise en évidence du signal :

- techniques avec séparation : méthodes isotopiques (radioimmunoassay RIA) et méthodes non isotopiques (Elisa, enzyme linked immunosorbent assay)
- techniques sans séparation : Emit (enzyme multiplied immunoassay technique) et FPIA (fluorescence polarization immunoassay).

Elles permettent le dépistage par identification de familles de produits (opiacés, cocaïniques, cannabinoïdes, amphétaminiques). Il s'agit de méthodes rapides et simples. Les tests en phase hétérogène (avec séparation) de type ELISA peuvent être plus facilement adaptables aux différentes matrices biologiques.

Les anticorps utilisés sont dirigés contre l'une des substances appartenant à la famille considérée.

Enfin, des molécules de structure chimique plus ou moins proche (autres que celles à rechercher) peuvent être reconnues par les anticorps et être ainsi à l'origine de résultats faussement positifs (réactions croisées).

Pour conclure, l'immunoanalyse peut être un bon outil rapide de dépistage et de criblage de première intention. La confirmation d'un résultat positif devra être effectuée par une méthode séparative spécifique. L'immunoanalyse ne peut être utilisée en toxicologie qu'en tant que méthode de dépistage et d'orientation à l'usage du toxicologue (*Goullé 2009*).

ANNEXE II

Techniques séparatives

Les techniques séparatives comme la chromatographie en phase liquide (LC) ou la chromatographie en phase gazeuse (GC) couplées à divers détecteurs comme la spectrométrie de masse sont très utilisées pour l'analyse qualitative et quantitative des nouvelles drogues de synthèse.

Les principes généraux de la chromatographie

La chromatographie est une méthode analytique qui est largement utilisée pour la séparation, l'identification et le dosage des constituants chimiques dans des mélanges complexes.

Il s'agit d'une technique dans laquelle les constituants d'un mélange se séparent en fonction des vitesses auxquelles ils sont entraînés à travers une phase stationnaire par une phase mobile (gazeuse ou liquide).

Le principe général de la chromatographie consiste à séparer deux espèces A et B dans une colonne par le processus d'élution¹³. À l'instant initial, le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne où il se dilue dans la phase mobile qui l'entraîne à travers celle-ci. Dans la traversée de la colonne, les constituants A et B (les solutés) sont inégalement retenus par la phase stationnaire. Ce phénomène s'appelle « rétention » ce qui signifie que les constituants du mélange injecté se déplacent tous moins vite que la phase mobile et que leurs vitesses de déplacement sont en outre inégales. Ceci les conduit à sortir de la colonne les uns après les autres au sein de la phase mobile.

Si un détecteur qui répond à la concentration en soluté est placé à la sortie de la colonne et si son signal est enregistré en fonction du temps, on obtient une série de pics symétriques. Ce graphique, qu'on appelle un chromatogramme, est utilisé à la fois en analyse qualitative et quantitative. Les positions des pics sur l'axe du temps permettent d'identifier les constituants de l'échantillon tandis que les aires sous les pics mesurent leur quantité.

¹³ L'élution est l'entraînement d'un soluté à travers une colonne par addition continue de solvant frais.

Classification des méthodes chromatographiques

La chromatographie sur colonne comporte une phase stationnaire maintenue dans un tube étroit et une phase mobile qui progresse par gravité ou sous l'action d'une différence de pression.

Les méthodes chromatographiques se classent en deux catégories selon la nature de la phase mobile: liquide, gaz. La chromatographie en phase gazeuse (GC) de même que la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) sont expliquées ci-dessous :

A. Chromatographie en phase gazeuse (GC)

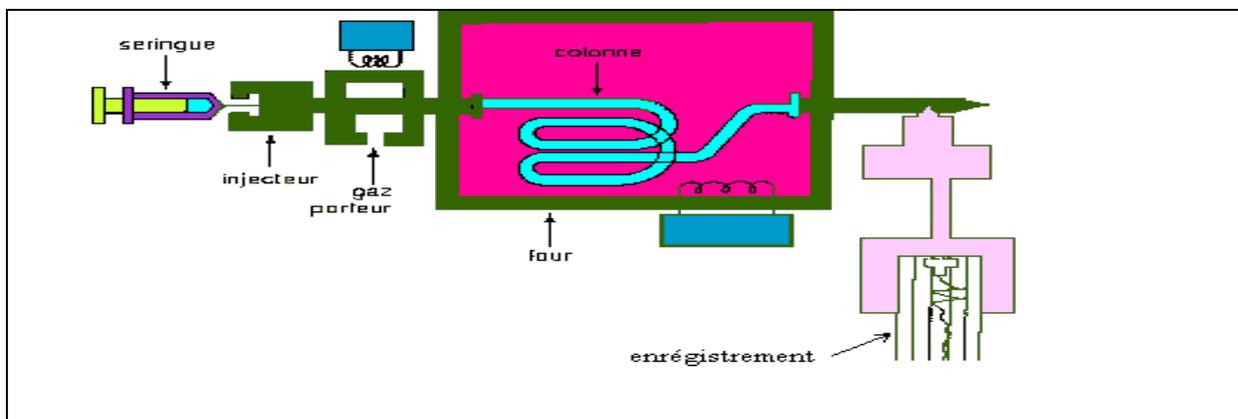


Figure 21 : Schéma de principe de la chromatographie en phase gazeuse (*Université de Rennes*)

Le schéma montre le principe de fonctionnement d'un appareil de chromatographie en phase gazeuse (Fig.21). Tout d'abord l'échantillon (un liquide volatil) est d'abord introduit en tête de colonne par l'intermédiaire d'une micro seringue qui va traverser une pastille souple, appelée septum, pour se retrouver dans une petite chambre en amont de la colonne appelée injecteur. L'injecteur est traversé par le gaz porteur et porté à une température appropriée à la volatilité de l'échantillon. Les quantités injectées peuvent varier de 0,2 à 5,0 μl . Ensuite, une fois rendus volatils, les différents composés de l'échantillon vont être emportés par le gaz porteur (ou gaz vecteur) à travers la colonne et vont se séparer les uns des autres en fonction de leur affinité avec la phase stationnaire. La phase stationnaire peut être un liquide non (ou peu) volatil (chromatographie gaz-liquide) ou un solide adsorbant (chromatographie gaz-solide). Dans les deux cas, la phase stationnaire va provoquer un phénomène de rétention chromatographique avec les différents composés (appelés solutés). Plus le composé a

d'affinité avec la phase stationnaire, plus il mettra de temps à sortir de la colonne. La grandeur expérimentale brute est appelée temps de rétention. Pour favoriser le transport de tous les composés à travers la colonne (élution), il faut déterminer la bonne température du four. En général, la température doit être légèrement supérieure à la température d'ébullition des composés (de manière que les composés ne sortent pas rapidement, ce qui aurait pour conséquence d'avoir leurs pics confondus avec celui du temps mort). On peut travailler en isotherme, c'est-à-dire avec une température fixe durant toute l'analyse ou avec un programme de température qui varie.

À la sortie de la colonne, les composés rencontrent un élément essentiel qui est appelé détecteur. Cet élément évalue en continu la quantité de chacun des constituants séparés au sein du gaz porteur grâce à la mesure de différentes propriétés physiques du mélange gazeux. Le détecteur envoie un signal électronique vers un enregistreur qui dessinera les courbes de chaque pic en fonction de leur intensité (courbe de type Gaussienne). L'ensemble des pics est appelé chromatogramme.

La chromatographie en phase gazeuse est habituellement employée pour séparer les composés vaporisables. Elle est également employée pour déterminer les différents composants dans un mélange. Bien que la volatilité d'un échantillon soit un préalable à l'analyse de la chromatographie en phase gazeuse, la modification du groupe fonctionnel d'une certaine molécule par un procédé connu sous le nom de dérivatisation active l'analyse des composés qui autrement ne pourraient pas être facilement détectés par la chromatographie en phase gazeuse.

B. Chromatographie en phase liquide

À l'origine la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est ce que l'on a appelé la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC). Très rapidement le P de pression est devenu le P de performance lorsque l'on a optimisé la technique (diminution de la taille de particules de la phase stationnaire...)

Principe : Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase stationnaire est un support plus ou moins poreux recouvert d'un gel (liquide greffé) qui possède les propriétés désirées pour retenir les molécules de solutés.

La phase mobile ou éluant est un liquide qui entraîne les solutés à travers la colonne, elle est poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par la formation d'un pic (Fig.22).

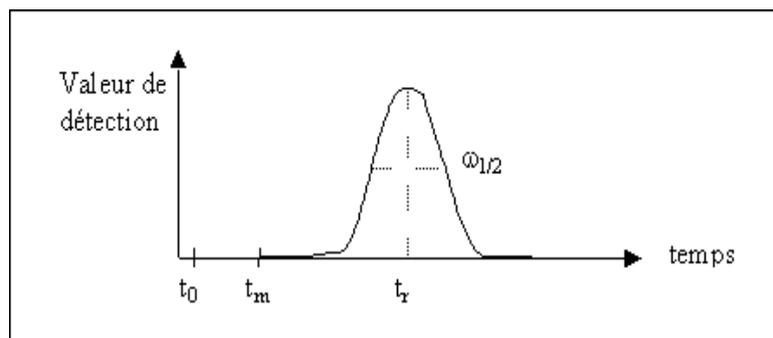


Figure 22 : Pic obtenu pour un soluté donné (Kazakevich 2007)

- t_0 est le temps du début de l'injection
- Le temps mort t_m est le temps mis par un composé non retenu par la phase stationnaire pour traverser la colonne (temps passé dans la phase mobile)
- Le temps de rétention t_r est le temps mis par un soluté pour traverser la colonne. C'est le temps passé dans la phase stationnaire et dans le volume mort de la colonne. Ce temps est caractéristique d'un soluté dans des conditions d'analyse donnée. La surface du pic est fonction de la quantité du constituant dont il est la trace.

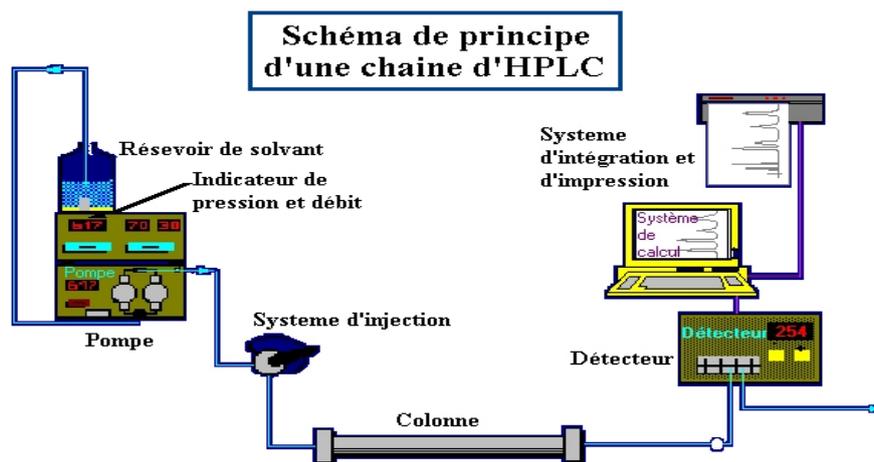


Figure 23 : Schéma d'une chaîne HPLC (Kazakevich 2007)

Le schéma illustre le principe d'un appareil de chromatographie en phase liquide (Fig.23). La phase mobile (solvant) est pompée à partir d'une bouteille et parcourt en permanence le chromatographe : l'injecteur, la colonne dans le four et le détecteur. La température du four est maintenue constante. Le signal du détecteur est amplifié et enregistré (Fig.23).

Réservoir de la phase mobile (solvant)

Le plus souvent ce réservoir est une bouteille en verre dans lequel plonge un tube avec une extrémité filtrante en téflon. S'il est nécessaire le dégazage peut se faire par agitation puis conservation du solvant sous atmosphère d'hélium.

Pompe

Elle délivre en continu la phase mobile. Elle est définie par la pression qu'elle permet d'atteindre dans la colonne, son débit, et la stabilité du flux.

Injecteur

Le type d'injecteur le plus couramment utilisé comporte une vanne à boucle d'échantillonnage d'une capacité fixe (10, 20, 50 μL ...). Cette boucle permet d'introduire l'échantillon sans modifier la pression dans la colonne.

Elle possède 2 positions. La première permet le remplissage de la boucle d'injection de volume fixe (load), la seconde permet la mise en circulation de l'échantillon dans le système chromatographique (inject).

Le remplissage de la boucle d'injection se fait à l'aide d'une seringue.

Détecteurs

Le détecteur suit en continu l'apparition des solutés. Pour détecter, on utilise différents phénomènes physico-chimiques. Le signal obtenu est enregistré en fonction du temps. Généralement, on compare le signal obtenu pour la phase mobile et le soluté à celui de la phase mobile seule.

On utilise souvent pour la détection des nouvelles drogues le couplage à la spectrométrie de masse et parfois le spectromètre UV à barrette de diodes.

C. La spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse est une méthode d'analyse à la fois quantitative et qualitative. En effet, après ionisation elle donne des renseignements sur la présence et la quantité relative des éléments présents dans l'échantillon à analyser. La méthode permet de séparer les différents ions et d'évaluer leur abondance respective.

Le spectromètre de masse est composé de 4 parties principales :

- une chambre d'ionisation : Elle transforme les espèces neutres de l'échantillon en espèces chargées positives ou négatives capables d'être accélérées par un champ électrique et déviées par un champ magnétique. L'ionisation est généralement obtenue par bombardement électronique : des électrons émis par un filament chauffé sont accélérés par un champ électrique et entrent en collision avec les molécules de l'échantillon donnant alors naissance à des ions.
- une chambre de focalisation et d'accélération : Les ions sont focalisés par une lentille électronique puis accélérés par un champ électrique. En effet, pour être dévié par le champ magnétique de l'analyseur, les ions doivent avoir de l'énergie cinétique.
- un analyseur : C'est la partie du spectromètre qui permet la séparation des ions. Il est soumis à un champ magnétique B uniforme et constant. Les ions pénétrants dans l'analyseur avec une vitesse v , une masse m et de charge q sont déviés en suivant une trajectoire circulaire de rayon r . Ainsi les ions ayant leur rapport m/q différent auront une trajectoire différente ce qui permet de les séparer.
- un détecteur : il transforme le faisceau d'ions émergent de l'analyseur en informations directement exploitables qui permettront de réaliser le spectre de masse de l'échantillon. Plus précisément, le détecteur appelé aussi collecteur reçoit les ions d'une même masse et évalue leur quantité. Ainsi sur un spectre de masse, on peut observer la présence d'ions dans l'échantillon grâce à des pics centrés sur leurs rapports m/z

respectifs et dont l'amplitude traduit leur quantité. Dans une dernière étape, on identifie les éléments présents dans l'échantillon à l'aide d'une banque de spectres (300000 spectres) non exhaustive mais suffisante pour la majorité des caractérisations.

Intérêts de la spectrométrie de masse :

- permet de réaliser des caractérisations rapides de tout type d'échantillon (liquide, solide ou gazeux) en modifiant pour certains produits uniquement la technique d'ionisation.
- permet de réaliser des détections d'une extrême sensibilité (le spectromètre de masse est capable de travailler sur des quantités d'échantillon de l'ordre du picogramme).

Les difficultés rencontrées lors de l'identification des nouvelles drogues de synthèse :

-la première difficulté à laquelle l'analyste est confronté lors du dépistage des NPS est qu'elles ne positivent pas toutes les tests immunochimiques actuellement commercialisés. En effet des réactions croisées ont pu être mises en évidence entre les drogues classiques et les nouvelles drogues de synthèse, mais le résultat n'est pas toujours positif et le recours à des méthodes chromatographiques et spectrométriques est donc nécessaire.

-la seconde difficulté est de disposer de substances de référence. Ces standards sont indispensables au recueil de données chromatographiques et spectrométriques. Or il existe toujours un temps de latence entre l'apparition des substances et la commercialisation des standards, les laboratoires les commercialisant ne pouvant les proposer qu'après le temps nécessaire à leur conception. Dans l'attente de leur commercialisation, et en première approche, l'emploi de bibliothèques de spectres telles que celle mise à disposition par le « Scientific Working Group Drug » de la Drug Enforcement Agency (DEA) est possible. Cette bibliothèque contient les spectres d'environ 1300 substances actives. En ce qui concerne les métabolites, leur disponibilité est moins grande.

BIBLIOGRAPHIE

- ❖ *Abbara et al. "2,5-Dimethoxy-4-Chloroamphetamine, a LSD-like Designer Drug: Clinical and Analytical Documentation of Non-Fatal Exposure in Five Patients." Toxicologie Analytique et Clinique, New Psychoactive Substances Analytical and Clinical Issues in 2017, 29, no. 1 (February 2017): 82–89.*
- ❖ *AIDES. Rapport SLAM. Première enquête qualitative en France; 2013*
- ❖ *Aknouche et al. "Presence of Mephedrone and Methylone in an Attempted Suicide: A Surprising Result Where Toxicological Analyses Have Changed the Initial Conclusions." Toxicologie Analytique et Clinique, New Psychoactive Substances Analytical and Clinical Issues in 2017, 29, no. 1 (February 2017): 130–33.*
- ❖ *Allibe et al. "Case Reports: Four Concomitant Non-Fatal Intoxications with AB-FUBINACA and MDMA." Toxicologie Analytique et Clinique, New Psychoactive Substances Analytical and Clinical Issues in 2017, 29, no. 1 (February 2017): 101–10.*
- ❖ *Ameline A. et al., Identification of 25I-NBOMe in two intoxications cases with severe hallucinations, Toxicologie Analytique et Clinique, Volume 29, February 2017 p 117-122*
- ❖ *Angel P., Richard D., Valleur M. et al. Toxicomanies. 2e éd. Paris : Masson, 2005. 336 p.*
- ❖ *ANSM. Classement des stupéfiants et des psychotropes au niveau international, [en ligne], [http://ansm.sante.fr/content/download/16057/187343/version/7/file/Classement-stup-psychotropes-avril2013+\(2\).pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/16057/187343/version/7/file/Classement-stup-psychotropes-avril2013+(2).pdf), 2013*
- ❖ *Asser A., Taba P. Psychostimulants and movement disorders. Frontiers in neurology, 6, 75, 1-13, 2015.*
- ❖ *Auwarter V et al. 'Spice' and other herbal blends : harmLess incense or cannabinoid designer drugs ? J Mass Spectrom 2009 ; 44 :832-7*
- ❖ *Balíková M. Nonfatal and fatal DOB (2,5-dimethoxy-4-bromoamphetamine) overdose. Forensic Sci Int 2005;153(1):85—91.*
- ❖ *Barnett et al. A fatal intoxication of 2,5-dimethoxy-4-chloroamphetamine: a case report. J Anal Toxicol 2014;38(8):589-91.*
- ❖ *Batisse et al., Réseau français des centres d'addictovigilance. Use of psychostimulants in asexual context: Analysis of cases reported to the French net-work of Addictovigilance Centers. Therapie 2016;71(5):447—55*
- ❖ *Batisse et al. "NRG-3': What's in This?" Toxicologie Analytique et Clinique, New Psychoactive Substances Analytical and Clinical Issues in 2017, 29, no. 1 (February 2017): 96–100.*

- ❖ *Baumann M H., Partilla J S., Lehner K R. Psychoactive « bath salts » : Not so soothing. European Journal of Pharmacology, 698, 1-5, 2012.*
- ❖ *Bodeau et al. "LSD instead of 25I-NBOMe: The Revival of LSD? A Case Report." Toxicologie Analytique et Clinique, New Psychoactive Substances Analytical and Clinical Issues in 2017, 29, no. 1 (February 2017): 139–43.*
- ❖ *Bouaboula M, Casellas P. Récepteurs cannabinoïdes. Douleur Analgésie. 1 déc 2001;14(4):207-11.*
- ❖ *Bottinelli et al. "A Fatal Case of 3-Methylmethcathinone (3-MMC) Poisoning." Toxicologie Analytique et Clinique, New Psychoactive Substances Analytical and Clinical Issues in 2017, 29, no. 1 (February 2017): 123–29.*
- ❖ *Burish et al. Hallu-cinogens causing seizures? A case report of the syntheticamphetamine 2,5-dimethoxy-4-chloroamphetamine. Neuro-hospitalist 2015;5(1):32—4.*
- ❖ *Carpentier J., (1994), « La toxicomanie à l'héroïne en médecine générale », éditions ellipses*
- ❖ *Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharma-codynamics, and clinical implications. Drug Alcohol Depend 2014;144:12—41.*
- ❖ *Caspar et al. Studies on the metabolism and toxicological detection of the new psychoactive designer drug 2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine(25I-NBOMe) in human and rat urine using GC-MS, LC-MS(n), and LC-HR-MS/MS. Anal Bioanal Chem 2015;407(22):6697—719.*
- ❖ *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use--multiple states, 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 15 févr 2013;62(6):93-8.*
- ❖ *Chavant F, Boucher A, Le Boisselier R, Deheul S, Debruyne D. New synthetic drugs in addictovigilance. Therapie 2015;70:179-89.*
- ❖ *Dargan PI, Albert S, Wood DM. Mephedrone use and associated adverse effects in school and college/university students before the UK legislation change. QJM 2010;103:875—9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). EMCDDA. European Drug Report 2016.*
- ❖ *Daveluy et al. "Poisoning by Synthetic Cathinones: Consumption Behaviour and Clinical Description from 11 Cases Recorded by the Addictovigilance Centre of Bordeaux." Toxicologie Analytique et Clinique, New Psychoactive Substances Analytical and Clinical Issues in 2017, 29, no. 1 (February 2017): 34–40.*
- ❖ *Dean B., Stellpflug S., Burnett A., et al. 2C or not 2C :phenethylamine designer drug review. Journal of Medical Toxicology ;2013, 9(2), 172-178*

- ❖ *EMCDDA. European Drug Report 2016: trends and developments. Luxembourg: Publications Office of the European Union;2016.*
- ❖ *www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones/fr*
- ❖ *Every-Palmer S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis : An explorative study. Drug alcohol Depend 2011 : 117 :152-7*
- ❖ *Forrester et al. Hum Exp Toxicol 2012*
- ❖ *Frydman N., Martineau H. La drogue : où en sommes-nous ? Paris : la Documentation française, 1998. 417 p.*
- ❖ *Ghysel-Laporte MH, Sibille P, Milan N. Amphétamines et dérivés. In: Kintz P, editor. Traité de toxicologie médico-judiciaire. 2nd ed. Elsevier Masson; 2012. p. 455—505.*
- ❖ *Goullé J-P et al. « Immunochimie : quelle place en 2008 ? Ann toxicol anal 2009 ;21 : 49-53.*
- ❖ *Griggs et al. A fatal poisoning with LSD. Forensic Sci Int1985;28:109—13.*
- ❖ *Hagel J., Krizevski R., Marsolais F. et al. Biosynthesis of amphetamine analogs in plants. Trends in Plant Science, 2012, 17(7), 404-412.*
- ❖ *Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. J Neurosci Off J Soc Neurosci. févr 1991;11(2):563-83*
- ❖ *Hill et al. Severe clinical toxicity associated with analytically confirmed recreational use of 25I-NBOMe: case series. Clin Toxicol (Phila)2013;51:487—92.*
- ❖ *Howlett AC, Shim J-Y. Cannabinoid Receptors and Signal Transduction [Internet]. 2000 [cité 3 août 2014]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6154/>*
- ❖ *Huffman JW et al. Synthesis and pharmacology of 1-deoxy analogs of CP47,497 and CP55,940. Bioorg Med Chem 2008 ; 16 : 322-65*
- ❖ *Hugues B., Blidaru T. Legal Responses to New Psychoactive Substances in Europe. Lisbonne : EMCDDA Legal Database on Drugs, 2009. 26 p.*
- ❖ *James D, Adams RD, Spears R, Cooper G, Lupton DJ, Thompson JP, Thomas SH. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the UK National Poisons Information Service. Emerg Med J 2010 Aug 25.*
- ❖ *Johnson RD, Botch-Jones SR, Flowers T, Lewis CA. An evaluation of 25B-, 25C-, 25D-, 25H-, 25I- and 25T2-NBOMe via LC-MS-MS: method validation and analyte stability. J Anal Toxicol2014;38(8):479—84.*
- ❖ *Karila L., Megarbane B., Cottencin O., Lejoyeux M. Synthetic Cathinones : A New Public Health Problem. Current Neuropharmacology, 13, 1, 12-20, 2015.*

- ❖ *Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic and Clinical Pharmacology, 11th Edition. McGraw-Hill Companies. 2009*
- ❖ *Kazakevich Y., McNair H., HPLC for Pharmaceutical scientists January 2007*
- ❖ *Kronstrand R, Brinkhagen L, Birath-Karlsson C, Roman M, Josefsson M. LC-QTOF- MS as a superior strategy to immunoassay for the comprehensive analysis of synthetic cannabinoids in urine. Anal Bioanal Chem. juin 2014;406(15):3599-609.*
- ❖ *Kueppers et al. 25I-NBOMe related death in Australia : A case report , Forensic Science International, Volume 249, Avril 2015, Pages e15-e18.*
- ❖ *Lindigkeit R, Boehme A, Eiserloh I, Luebbecke M, Wiggermann M, Ernst L, et al. Spice: A never ending story? Forensic Sci Int. 30 oct 2009;191(1-3):58-63.*
- ❖ *Marillier et al. "CHEMSEX, NPS & Risk Reduction Management: Preliminary Results of a Pilot Study." Toxicologie Analytique et Clinique, New Psychoactive Substances Analytical and Clinical Issues in 2017, 29, no. 1(February 2017): 47-56.*
- ❖ *Marinetti L J., Antonides H M. Analysis of Synthetic Cathinones Commonly Found in Bath Salts in Human Performance and Postmortem Toxicology. Method Development, Drug Distribution and Interpretation of Results. Journal of Analytical Toxicology, 1-12, 2013.*
- ❖ *Miotto K, Striebel J., Cho A K, Wang W. Clinical and pharmacological aspects of bath salt use : A review of the literature and case reports. Drug and Alcohol Dependence, 132, 1-12, 2013.*
- ❖ *Musshoff F, Padosch S, Steinborn S, Madea B. Fatal blood and tissue concentrations of more than 200 drugs. Forensic Sci Int 2004;142:161—210.[22]*
- ❖ *Nachon-Phanithavong et al. "New Psychoactive Substances in a Drugged Driving Population: Preliminary Results." Toxicologie Analytique et Clinique, New Psychoactive Substances Analytical and Clinical Issues in 2017, 29, no.1(February 2017): 41-46*
- ❖ *Namera A., Kawamura H., Nakamoto A., Saito T., Nagao M. Comprehensive review of the detection methods for synthetic cannabinoids and cathinones. Forensic Toxicology, 33, 2, 175-194, 2015.*
- ❖ *OMS. Assesment of khat (Catha edulis Forsk), [en ligne], http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4.4KhatCritReview.pdf, 2006, consulté le 13 octobre*
- ❖ *Paillet-Loilier M, Cesbron A, Le Boisselier R, Bourguine J, Debruyne D. Emerging drugs of abuse: current perspectives on substituted cathinones. Subst Abuse and Rehabilitation 2014;5:37—52.*

- ❖ Paul K., (08 janvier 2010), « Comment optimiser la dynamique relationnelle patient pharmacien pour assurer une alliance thérapeutique », Thèse Docteur en Pharmacie.
- ❖ Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino JP. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36(3):205—13.
- ❖ Poklis J.L et al. Postmortem detection of 25I-NBOMe [2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethenamine] in fluids and tissues determined by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry from a traumatic death, *Forensic Sci Int*, 234 (2014), pp. e14–e20
- ❖ Prosser J., Nelson L. The toxicology of bath salts : a review of synthetic cathinones. *Journal of Medical Toxicology*, 2012, 8(1), 33-42.
- ❖ Rajasekaran M, Brents LK, Franks LN, Moran JH, Prather PL. Human metabolites of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073 bind with high affinity and act as potent agonists at cannabinoid type-2 receptors. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1 juin 2013;269(2):100-8.
- ❖ Richeval et al. "Retrospective Identification of 25I-NBOMe Metabolites in an Intoxication Case." *Toxicologie Analytique et Clinique, New Psychoactive Substances Analytical and Clinical Issues in 2017*, 29, no. 1 (February 2017): 71–81.
- ❖ Rogers, Carl R. "The Process of Therapy." *Journal of Consulting Psychology* 4, no. 5 (1940): 161-164.
- ❖ Rose S.R, J.L. Poklis, A. Poklis, A case of 25I-NBOMe (25-I) intoxication: a new potent 5-HT_{2A} agonist designer drug *Clin. Toxicol.*, 51 (2013), pp. 174–177
- ❖ Roussel et al. Premiers cannabinoïdes de synthèse au centre antipoison et de toxicovigilance d'Angers : à propos de quatre cas, *Toxicologie Analytique et Clinique*, Volume 27, Issue 2, 2015 Page S63
- ❖ Roussel et al. "The Development of New Psychoactive Substances in France." *Toxicologie Analytique et Clinique, New Psychoactive Substances Analytical and Clinical Issues in 2017*, 29, no. 1 (February 2017): 90–95.
- ❖ Saleh et al. Limb-Threatening Ischemia in a Young Man with Cathinone "Bath Salt" Intoxication: A Case Report *Ann Vasc Surg*. 2016 Oct;36:294.e1-294.e5
- ❖ Sastre C., Mazoyer C., Mayer C., Grosjean J., Di Fazio V., Sausseureau E. Les cathinones : qu'en sait-on aujourd'hui ? *Toxicologie Analytique et Clinique*, 26, 148-155, 2014.
- ❖ Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: A review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 déc 2012;39(2):234-43.
- ❖ Smith J P., Sutcliffe O B., Banks C E. An overview of recent developments in the analytical detection of new psychoactive substances (NPSs). *The Royal Society of Chemistry*, 2015.

- ❖ *Simmons J, Cookman L, Kang C, Skinner C. Three cases of 'spice' exposure. Clin toxicol (phila) 2011 ; 49 : 431-3*
- ❖ *Suzuki et al. Toxicities associated with NBOMe ingestion a novel class of potent hallucinogens: a review of the literature. Psychosomatics 2015;56:129—39.*
- ❖ *Thorlacius K, Borna C, Personne M. Bromo-dragon-life threatening drug. Can cause tissue necrosis as demonstrated by the first described case. Läkartidningen, 2008, 105(16), 1199-1200.*
- ❖ *Toulet et al., La folie à 5 dollars : 2 cas d'intoxications au Flakka (α -PVP), Volume 72, Thérapie, February 2017, p 156.*
- ❖ *Tournebize et al, Acute effects of synthetic cannabinoids: Update 2015, Subst Abus. 2016 Aug 11:1-23*
- ❖ *TOXINZ [En ligne]. Nouvelle-Zélande : National Poisons Centre, c2016. Cathinone [cité le 2 avr 2016]. www.toxinz.com/Spec/2062690%23secrefID0E03AI*
- ❖ *Turcant et al. "A 6-Year Review of New Psychoactive Substances at the Centre Antipoison Grand-Ouest d'Angers: Clinical and Biological Data." Toxicologie Analytique et Clinique, New Psychoactive Substances Analytical and Clinical Issues in 2017, 29, no.1 (February 2017): 18–33*
- ❖ *Vaiano et al. A novel screening method for 64 new psychoactive substances and 5 amphetamines in blood by LC-MS/MS and application to real cases. J Pharm Biomed Anal 2016;129:441—9.*
- ❖ *Valente M., Guedes de Pinho P., de Lourdes Bastos M., et al. Khat and synthetic cathinones: a review. Archives of Toxicology, 2014, 88(1), 15-45.*
- ❖ *Valsalan et al., Multi-organ dysfunction due to bath salts: are we aware of this entity?. Intern Med J. 2017 Jan;47(1):109-111.*
- ❖ *Vandrey R., Dunn K., Fry J. et al. A survey to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). Drug and Alcohol Dependence, 2012, 120(1-3), 238-241*
- ❖ *Vikingsson et al. Identification of AB-FUBINACA metabolites in authentic urine samples suitable as urinary markers of drug intake using liquid chromatography quadrupole tandem time of flight mass spectrometry. Drug Test Anal 2016;8(9):950—6.*
- ❖ *Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, Button J, Archer R, Ovaska H, Ramsey J, Lee T, Holt DW, Dargan PI. Recreational Use of Mephedrone (4-Methylmethcathinone, 4-MMC) with Associated Sympathomimetic Toxicity. J Med Toxicol 2010 Sep;6(3):327-30.*

Umit ASLAN

Les nouvelles drogues de synthèse, rôle du pharmacien

Université de Picardie Jules Verne

2017

Mots clés : Nouvelles drogues de synthèse, NPS, cathinones de synthèse, cannabinoïdes de synthèse, phényléthylamines

RÉSUMÉ

Les nouvelles drogues de synthèse se propagent à une vitesse foudroyante. L'utilisation de ces substances, représente un phénomène d'une ampleur sociale inconcevable d'autant plus que ses substances psychoactives sont potentiellement addictives. En effet, la mondialisation, les modes de socialisation, le culte de la performance, l'offre généralisée, sont autant de facteurs qui contribuent à l'utilisation de drogues. De plus, ils sont de plus en plus présents sur la scène médiatique outre l'universalité d'internet qui leur offre une accessibilité illimitée qui vient justifier une certaine « légalité » tout en masquant les dangers et les risques.

Ces nouveaux produits de synthèse sont souvent consommés pour se procurer du plaisir dans le cadre d'un usage récréatif.

En effet, ces nouveaux produits sembleraient faciliter les rapports sociaux, l'augmentation de la confiance en soi ainsi que l'apparition d'une humeur euphorique tout en stimulant la vigilance.

La problématique majeure émergeant de ses nouveaux produits repose principalement sur l'absence de données précises quant à leur composition. De plus, en cas de situation d'urgence, leurs effets peuvent entraver la prise en charge.

Le pharmacien d'officine reste le vecteur en contact quotidien avec les patients et peut jouer un rôle non négligeable dans le domaine de la prévention.

SUMMARY

New synthetic drugs are spreading at blistering pace. The use of these substances represents a phenomenon of an inconceivable social magnitude, especially since its psychoactive substances are potentially addictive. Indeed, globalization, modes of socialization, the cult of performance, general offering, are so many factors that contribute to the use of drugs. Moreover, they are increasingly present on the media scene in addition to the universality of the internet which offers them unlimited accessibility that justifies a certain "legality" while masking the hazards and the risks.

These new synthetic products are often consumed to provide enjoyment for recreational use.

In fact, these new products would seem to facilitate social relationships, increase self-confidence and the appearance of euphoric mood by stimulating vigilance.

The major problem emerging from its new products is due primarily to the the lack of precise data on their composition. Moreover, in the event of an emergency, their effects may impede the treatment.

The pharmacist remains the vector in daily contact with patients and can play a non-negligible role in the field of prevention.