



**HAL**  
open science

# Les nouvelles substances psychoactives : une nouvelle matrice des addictions ? Revue de la littérature et étude de cas

Amandine Scocard

## ► To cite this version:

Amandine Scocard. Les nouvelles substances psychoactives : une nouvelle matrice des addictions ? Revue de la littérature et étude de cas. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02073315

**HAL Id: dumas-02073315**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02073315v1>**

Submitted on 19 Mar 2019

**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.

# Les nouvelles substances psychoactives : une nouvelle matrice des addictions ? Revue de la littérature et étude de cas

Amandine Scocard

► **To cite this version:**

Amandine Scocard. Les nouvelles substances psychoactives : une nouvelle matrice des addictions ? Revue de la littérature et étude de cas. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02073315>

**HAL Id: dumas-02073315**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02073315>**

Submitted on 19 Mar 2019

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

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

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018 Thèse n°3085

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
Le 08/10/2018 à Bordeaux  
Par Amandine SCOCARD  
Née le 22 Juillet 1988 à Nancy

**Les nouvelles substances psychoactives : une nouvelle matrice des  
addictions ?  
Revue de la littérature et étude de cas**

Directrice de thèse  
Madame le Docteur Méлина FATSEAS

Membres du jury

Monsieur le Professeur Marc AURIACOMBE Président et Juge  
Monsieur le Professeur Amine BENYAMINA Rapporteur et Juge  
Monsieur le Professeur Cédric GALERA Juge  
Monsieur le Professeur Michel SPODENKIEWICZ Juge  
Madame le Docteur Amélie DAVELUY Juge

## Remerciements

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse et notamment ma directrice le Docteur Mélina Fatséas, pour son intérêt et son soutien, sa disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Marc Auriacombe, d'avoir accepté de présider ce jury et d'en faire partie. Je le remercie d'avoir su comprendre mon intérêt pour l'Addictologie en m'accueillant au sein de son pôle et d'avoir pu me faire profiter de son expertise.

J'adresse aussi mes remerciements à Monsieur le Professeur Benyamina, de l'honneur qu'il me fait en acceptant d'être rapporteur ainsi que jury de cette thèse. Mon stage en tant qu'externe au Centre Hospitalier de Paul Brousse avait su éveiller mon intérêt pour l'Addictologie, celui en tant qu'interne a su le confirmer.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Cédric Galéra de faire partie de ce jury de thèse ainsi que Monsieur le Professeur Michel Spodenkiewicz qui m'accompagnera, en cette dernière année d'internat, dans mon retour au sein de la subdivision Océan Indien.

Je remercie également le Docteur Amélie Daveluy pour l'honneur qu'elle me fait d'être dans mon jury de thèse et pour son expertise.

Ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien du Docteur Laurent Karila qui, partageant ces thèmes de recherche, m'a permis de me lancer dans un tel projet et a su m'accompagner de ses conseils, de sa bienveillance et de son esprit rock.

Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui m'ont soutenu tout du long de mon parcours, de l'externat à l'internat, pour arriver à l'aboutissement de la thèse d'exercice.

J'ai une pensée toute particulière pour Clara et Jennifer qui suivent mes aventures depuis toutes ces années, ainsi que pour Claire pour son soutien indéfectible.

Un grand merci également à ma team de recherche cette année, en particulier à Francis, Imane et Bastien, qui ont su supporter mes plaintes ces derniers mois au sujet de la finalisation de ce texte.

Encore un grand merci à mes anciennes cheffes et amies Marie, Claire et May, aux équipes qui m'ont soutenu pendant mes stages, ... Un merci aussi à tous les autres : Edo, Margot, Em, Laeti, Mél, Ad, Laura, Julien, Maxime, Sid, ... et à tous ceux que je ne saurai citer tant la liste est longue.

Merci également à AEGEE et à toutes les personnes que j'y ai rencontré qui m'ont aussi permis de devenir celle que je suis aujourd'hui.

Enfin, je remercie mes parents, pour leur soutien moral et matériel au cours de ce long parcours.

# Table des matières

<b>Abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Introduction générale .....</b>	<b>5</b>
<b>Objectifs de la thèse .....</b>	<b>7</b>
<b>Publications en lien direct avec le projet de thèse .....</b>	<b>7</b>
<b>Partie 1 : Cannabinoïdes de synthèse .....</b>	<b>8</b>
1. Introduction .....	9
2. Article.....	9
<b>Partie 2 : Cathinones de synthèse .....</b>	<b>23</b>
1. Les cathinones de synthèse.....	24
2. MDPV et $\alpha$ -PVP, de nouveaux chefs de file à part entière.....	24
3. Article.....	25
<b>Partie 3 : Autres Nouveaux Produits de Synthèse.....</b>	<b>34</b>
1. D'autres substances pour de multiples effets.....	35
2. L'éthylphénidate, un médicament qui a mal tourné .....	35
3. Article.....	37
<b>Partie 4 : Evolution globale et perspectives .....</b>	<b>43</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>47</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>48</b>

## Abréviations

$\alpha$ -PVP :  $\alpha$ -pyrrolidinopentiophenone

ADHD : attention-deficit/hyperactivity disorder

CEIP : Pharmacodependence - Addictovigilance Center

CaS : cathinones de synthèse

CS : cannabinoïdes de synthèse

DAT : dopamine transporter

DP : Delusional Parasitosis

DSM-5 / DSM-V : Fifth Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EMCCDA : European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction

EPH : éthylphénidate

ER : Extended Release

EWS : Early Warning System

IV : intraveineuse

MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine

MDPV : 3,4-méthylènedioxypropylone

MIDELCA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives

MPH : méthylphénidate

NPS : nouveaux produits de synthèse / new psychoactive substances

NSP : nouvelles substances psychoactives

TDAH : trouble du déficit de l'attention et de l'hyperactivité

THC :  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol

UNODC : United Nations Office of Drugs and Crime

VIH : virus d'immunodéficience humaine

Les abréviations des autres nombreuses substances psychoactives (exemple : MXE, NBOMe, ...) apparaissant dans le texte peuvent être retrouvées dans la littérature référencée dans la bibliographie.

## Introduction générale

Les Nouvelles Substances Psychoactives (NSP) ont infiltré depuis plus d'une vingtaine d'années le marché des drogues. Toutes les substances dites « classiques » sont imitées. De 2010 à 2012, le nombre de nouveaux produits de synthèse (NPS) recensés auprès de l'European Monitoring Center for Drugs and Addiction (EMCDDA) est passé de 170 à 693 (1).

Les premières molécules identifiées en 1997 correspondaient aux phénéthylamines (MDMA et amphétamines-like) et aux tryptamines (hallucinogènes dont DMT) dont la synthèse a été décrite par Alexander Shulgin dans ses livres dès 1991 et 1997 (2) (3) (4). Les principales familles de NSP sont représentées par deux grands groupes : les cathinones de synthèse (CaS) et les cannabinoïdes de synthèse (CS). En 2016, ces deux groupes représentaient 80% des quantités de nouvelles substances saisies (5). Il existe également d'autres classes telles que les pipérazines (ecstasy-like), d'autres hallucinogènes (NBOMe, ...), et encore d'autres telles que de potentiels traitements détournés de leur usage (ethylphenidate, benzodiazépines de synthèse, opioïdes de synthèse, ...), ...

Près d'une NSP est déclarée chaque semaine au travers du système d'alerte précoce de l'Union Européenne (Early Warning System – EWS) (5).

Ce système, mis en place en 1997, joue un rôle central dans la détection de l'émergence d'une nouvelle substance à l'échelle européenne et dans l'information de l'ensemble des autres pays européens. Il implique la collaboration de l'EMCDDA, d'Europol et d'autres services locaux (6) (7).

Différentes définitions ont pu être retenues pour ces produits.

Selon l'EMCDDA, le terme de NPS désigne les substances synthétiques dont la formule chimique peut être constamment modifiée afin de contourner un cadre légal prohibitionniste vieillissant, instauré au début du siècle dernier afin de mener la « guerre contre les drogues » (8).

L'UNODC (United Nations Organization on Drugs and Crime) leur attribue une définition plus large en désignant comme NSP, toute substance naturelle ou synthétique aux effets psychoactifs mais non classée au niveau international en tant que stupéfiant (1961 Single Convention on Narcotic Drugs ; 1971 Convention on Psychotropic Substances) et pouvant présenter un risque en terme de santé publique (2). Nous prendrons en compte cette définition élargie.

L'utilisation de ces substances peut être motivée par la recherche de la modification des perceptions, par leur faible coût et leur forte disponibilité (2) (5).

Différents profils d'usagers en découlent. L'utilisation récréative en milieu festive peut concerner de jeunes adultes insérés tout comme des polyconsommateurs en situation précaire. Ces derniers peuvent également se tourner vers ces substances du fait de leur accessibilité et faible coût, bien qu'elles soient en général considérées comme de moindre qualité que les drogues « classiques ». Un troisième facteur peut rentrer en jeu dans la consommation des NSP : la curiosité (5) (9).

En milieu carcéral, les CS avaient déjà infiltré les murs étant difficilement détectables. Récemment la quantité saisie de benzodiazépines de synthèse ainsi que d'opioïdes de synthèse est en augmentation dans ce milieu (5) (9) (10).

Longtemps sous-estimées, les NSP posent un problème considérable en matière de santé publique. Au cours de ces dernières années, les rapports de cas ainsi que les notifications auprès de l'addictovigilance se sont multipliés. Ceux-ci rapportent à la fois des complications somatiques, psychiatriques mais également des cas de décès en lien avec les NSP (2) (5) (9).

Le manque de connaissances spécifiques pour chaque substance (puissance, pureté, ...), la fréquence des co-consommations, ainsi que la consommation de ces substances à l'insu de l'utilisateur contribuent à ce phénomène (2).

Si de nombreux effets secondaires ont été rapportés, l'accès aux soins pour ces substances reste pourtant minime (9).

La difficulté d'accès aux usagers ou le sous-repérage en lien avec la méconnaissance de ces substances, entraînent une sous-estimation des complications associées à leur usage, sur le plan sanitaire mais également en matière de trouble lié à l'usage. En effet, le potentiel addictif de ses substances reste peu étudié bien que régulièrement mis en exergue.

Il est donc capital de sensibiliser les professionnels de santé aux conséquences de l'usage de ces substances, tant en aigu qu'en chronique. Ces complications au long terme nécessitent un dépistage systématique en cas d'usage avéré. En particulier, le développement de questionnaires valides systématiques au sujet du trouble lié à l'usage permettrait une meilleure appréhension du phénomène addictif associé à ces substances. Le développement de techniques de détection et leur inclusion dans les dosages standards permettrait de faciliter le dépistage et donc d'améliorer la prise en charge des usagers, parfois eux-mêmes non informés sur la substance exacte ingérée (5). Les services d'addictovigilance sont des partenaires clé qui peuvent venir en aide au personnel confronté à cette problématique d'usage, ainsi qu'auprès de l'utilisateur. Sur le plan épidémiologique, ils participent ainsi également, sur le plan national et international, à une meilleure compréhension de ce phénomène (6) (11).



## **Objectifs de la thèse :**

La progression incessante du phénomène des NSP et ses conséquences potentiellement gravissimes ne permettent plus aux professionnels de santé d'ignorer leur existence. Il paraît donc essentiel d'étudier l'impact de ces substances sur le marché des drogues illicites et sur les consommateurs afin d'améliorer le repérage des complications aiguës, mais également chroniques, associées à leur consommation.

Les objectifs principaux de cette thèse étaient d'évaluer les complications médicales, psychiatriques et addictologiques associées aux NSP, au travers de revues de la littérature et d'étude de cas.

Une 1<sup>ère</sup> partie de mon travail porte sur une revue de la littérature sur les cannabinoïdes de synthèse (CS), un des deux groupes majoritaires des NSP.

Une 2<sup>ème</sup> partie de mon travail porte sur une revue de la littérature sur deux chefs de file des cathinones de synthèse (CaS), second groupe majoritaire : la MDPV et l' $\alpha$ -PVP.

Une 3<sup>ème</sup> partie de mon travail porte sur une étude de cas sur l'éthylphénidate (EPH), autre NSP moins répandue. L'opportunité d'étudier celle-ci s'est présentée dans l'Unité de Soins Complexes en Addictologie au Centre Hospitalier Haut Lévêque, service dirigé par le Dr Fatséas, suite à l'admission d'un patient souffrant d'un trouble lié à l'usage d'éthylphénidate (EPH).

Au cours de mon internat, de nombreux protocoles ont vu le jour au sujet de la prise en charge des complications en lien avec les NSP pour les services de santé.

Cependant, la persistance d'apparition de nouvelles substances chaque jour ainsi que les complications associées rendent indispensables la poursuite des investigations à leur sujet en vue d'améliorer les actions à mener en matière de santé, de santé publique et de prévention.

## **Publications en lien direct avec le projet de thèse :**

1/ Scocard A., Benyamina A., Coscas S., Karila L., Jan 2017. Cannabinoïdes de synthèse : une nouvelle matrice des addictions. *Presse Med* 46(1):11-22.

2/ Karila L., Lafaye G., Scocard A., Cottencin O., Benyamina A., May 2018. MDPV and  $\alpha$ -PVP use in humans: The twisted sisters. *Neuropharm* 134(Pt A):65-72.

3/ Scocard A., Daveluy A., Castaing N., Auriacombe M., Fatséas M., [under submission]. Addiction to Ethylphenidate with Ekblom syndrome: a case report.

## **Partie 1 : Cannabinoïdes de synthèse**

# Partie 1 : Cannabinoïdes de synthèse

## 1 – Introduction

Les CS représentent une des classes prédominantes du phénomène des NSP, et la popularité de ces produits ne cesse de progresser.

Souvent désignés sous le terme de « Spice », les CS miment des effets psychoactifs similaires à ceux du D9-tetrahydrocannabinol (D9-THC ou THC) retrouvé dans le cannabis (12).

La facilité d'accès et le manque de repérage de ces substances, les rendent d'autant plus désirables auprès de certaines populations, en particulier dans le milieu carcéral. (9)

Cependant l'affinité de ces agonistes des récepteurs endocannabinoïdes est telle, que de très nombreux effets secondaires sont associés à leur consommation, menant parfois jusqu'au décès de l'utilisateur.

Des cas de tolérance et de signes de sevrage ont été rapportés, ainsi que des épisodes de craving intense pour ces substances. Cependant le trouble lié à l'usage de CS reste peu étudié (13).

Le manque d'études sur les conséquences aiguës mais également chroniques – dont le trouble lié à l'usage, met en lumière les difficultés rencontrées lors de la prise en charge des patients.

## 2 – Article

<p><u>Correspond à :</u> Manuscrit 1 : Scocard A., Benyamina A., Coscas S., Karila L., Jan 2017. Cannabinoïdes de synthèse : une nouvelle matrice des addictions. Presse Med 46(1):11-22.</p>
---

### Résumé en anglais :

*Synthetic cannabinoids (SC) belong to the emergent market of new psychoactive substances, sold on the Internet or specialized shops. Since the 1970s, more than 160 new SC have invaded the drug market. These substances imitate the psychoactive effects of cannabis. Underestimated for too long, SC's market growth and consequences are no longer to be ignored, first of all in terms of public health. SC were first synthesized during researches on the endocannabinoid system. Though they are agonists of the cannabinoid receptors 1 and 2, as  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol in cannabis, they can also have a really high affinity with these receptors, rising up their potency. Each country in the world has chosen various ways how to deal with SC: scheduling, blanket ban, regulation... In order to contour the legal system, producers regularly modify the chemical formulas of those substances and hand out an attracting packaging looking harmless. However, the content of those small packets is extremely unstable and unreliable, including harmful compounds to health. Reports show an increasing number of non-fatal intoxications but also fatalities. Consequences on the body are numerous but there have been also reports of mental health imbalance and appearances of addiction-linked clinical signs. This review of literature aims at establishing a picture on SC in order to raise awareness among professionals in the health field on this new addiction matrix.*

### Résumé en français :

*Les cannabinoïdes de synthèse (CS) appartiennent au marché émergent des nouveaux produits de synthèse, vendus sur Internet ou dans des magasins spécialisés. Apparus depuis les années 1970, on en dénombre à ce jour plus de 160. Ces substances miment les effets psychoactifs du cannabis. Longtemps sous-estimé, ce marché prend de l'ampleur avec des conséquences que nous ne pouvons plus nous permettre d'ignorer en matière de santé publique. Créés dans le cadre de recherches sur le système endocannabinoïde, les CS sont des agonistes des récepteurs cannabinoïdes 1 et 2, comme le  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol retrouvé dans le cannabis, mais avec un potentiel de ligand de très forte affinité. Sur le plan international, les pays adoptent diverses techniques afin d'endiguer la propagation des CS : répertorier les substances, interdiction globale, régulation... Afin de contourner la réglementation en cours, les producteurs modifient régulièrement la formule chimique des substances et proposent un packaging attrayant d'apparence inoffensive. Cependant, le contenu des sachets utilisés est de composition extrêmement variable, avec des substances potentiellement dangereuses. Un nombre croissant d'intoxications non mortelles mais également de décès sont répertoriés. Les complications somatiques et psychiatriques sont nombreuses ainsi que l'apparition d'un tableau addictif chez certains consommateurs. Cette revue de la littérature a été réalisée dans le but de faire un état des lieux de la question des CS et de sensibiliser les acteurs du champ sanitaire sur ce nouveau marché des addictions.*

-



## Cannabinoïdes de synthèse : une nouvelle matrice des addictions

Amandine Scocard<sup>1</sup>, Amine Benyamina<sup>1</sup>, Sarah Coscas<sup>1</sup>, Laurent Karila<sup>2</sup>

Disponible sur internet le :  
4 janvier 2017

1. Université Paris Sud, AP-HP, hôpital Paul-Brousse, département d'addictologie, 94800 Villejuif, France
2. Inserm U1000, université Paris Sud, AP-HP, hôpital Paul-Brousse, département d'addictologie, 94800 Villejuif, France

### Correspondance :

Amandine Scocard. Université Paris Sud, AP-HP, hôpital Paul-Brousse, département d'addictologie, 12, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif, France.  
[amscoc@gmail.com](mailto:amscoc@gmail.com)

### ■ Résumé

Les cannabinoïdes de synthèse (CS) appartiennent au marché émergent des nouveaux produits de synthèse, vendus sur Internet ou dans des magasins spécialisés. Apparus depuis les années 1970, on en dénombre à ce jour plus de 160. Ces substances miment les effets psychoactifs du cannabis. Longtemps sous-estimé, ce marché prend de l'ampleur avec des conséquences que nous ne pouvons plus nous permettre d'ignorer en matière de santé publique. Créés dans le cadre de recherches sur le système endocannabinoïde, les CS sont des agonistes des récepteurs cannabinoïdes 1 et 2, comme le  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol retrouvé dans le cannabis, mais avec un potentiel de ligand de très forte affinité. Sur le plan international, les pays adoptent diverses techniques afin d'endiguer la propagation des CS : répertorier les substances, interdiction globale, régulation... Afin de contourner la réglementation en cours, les producteurs modifient régulièrement la formule chimique des substances et proposent un packaging attrayant d'apparence inoffensive. Cependant, le contenu des sachets utilisés est de composition extrêmement variable, avec des substances potentiellement dangereuses. Un nombre croissant d'intoxications non mortelles mais également de décès sont répertoriés. Les complications somatiques et psychiatriques sont nombreuses ainsi que l'apparition d'un tableau addictif chez certains consommateurs. Cette revue de la littérature a été réalisée dans le but de faire un état des lieux de la question des CS et de sensibiliser les acteurs du champ sanitaire sur ce nouveau marché des addictions.

### ■ Summary

#### Synthetic cannabinoids: A new addiction matrix

*Synthetic cannabinoids (SC) belong to the emergent market of new psychoactive substances, sold on the Internet or specialized shops. Since the 1970s, more than 160 new SC have invaded the drug market. These substances imitate the psychoactive effects of cannabis. Underestimated for too long, SC's market growth and consequences are no longer to be ignored, first of all in terms of*

*public health. SC were first synthesized during researches on the endocannabinoid system. Though they are agonists of the cannabinoid receptors 1 and 2, as  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in cannabis, they can also have a really high affinity with these receptors, rising up their potency. Each country in the world has chosen various ways how to deal with SC: scheduling, blanket ban, regulation... In order to contour the legal system, producers regularly modify the chemical formulas of those substances and hand out an attracting packaging looking harmless. However, the content of those small packets is extremely unstable and unreliable, including harmful compounds to health. Reports show an increasing number of non-fatal intoxications but also fatalities. Consequences on the body are numerous but there have been also reports of mental health imbalance and appearances of addiction-linked clinical signs. This review of literature aims at establishing a picture on SC in order to raise awareness among professionals in the health field on this new addiction matrix.*

## Introduction

Au sein du spectre des nouveaux produits de synthèse – aussi connus sous le nom de « legal highs », la popularité des herbes à fumer contenant des cannabinoïdes de synthèses (CS) progresse chaque année [1].

Souvent désignés sous le terme de « Spice », les CS miment des effets psychoactifs similaires à ceux du  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC ou THC) retrouvé dans le cannabis.

Le système légal prohibitionniste actuel est régulièrement contourné et débordé par ces nouvelles substances. L'étiquetage « impropre à l'ingestion », « ne pas avaler » [2], ainsi que la modification incessante des compositions chimiques des CS mettent à dur épreuve la législation des pays.

Récemment, un nombre non négligeable d'alertes sanitaires ont été lancées suites à de nombreuses intoxications non mortelles mais également de décès [3].

Ces intoxications mettent en lumière la nécessité d'une réorganisation des systèmes de soins en santé dans le monde, non préparés à l'arrivée de ces nouvelles substances. En terme de santé publique, il est urgent d'apporter une réponse appropriée quant à la surveillance et au contrôle de ses nouvelles drogues soit faite [4,5].

Cette revue de la littérature a pour but de regrouper les données actuelles concernant l'utilisation et les effets provoqués par les CS chez l'homme. Une meilleure compréhension de ce phénomène est indispensable pour sensibiliser les acteurs du champ sanitaire. Dans ce but, nous avons exploré trois bases de données représentatives (PubMed, ScienceDirect et Google Scholar), Erowid Center et divers sites gouvernementaux.

Les mots-clés utilisés étaient les suivants : « synthetic cannabinoids », « spice », « new psychoactive substances », « substance use disorder », « adverse effects », « fatalities ». La recherche a été limitée aux années 2005 à 2016.

Tous les articles ont initialement été identifiés au travers de leurs résumés afin de définir leur pertinence dans le cadre de cette revue.

Des informations complémentaires ont été recueillies via la plateforme de l'observatoire européen des drogues et de ses abus (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA], Lisbonne), les rapports du système d'alerte précoce de l'Union européenne (EU-EWS), du National Reitox, l'observation de marchés illégaux sur Internet connus aussi sous le nom de Darknet ou Darkweb, divers sites et forums spécialisés.

## Histoire et aspects législatifs des cannabinoïdes de synthèse

Dans les années 1970, les premiers CS étaient synthétisés dans l'espoir de comprendre le fonctionnement du système endocannabinoïde endogène et ainsi développer de nouveaux traitements dans la prise en charge de la douleur cancéreuse [6]. Dans les années 2003-2004, des substances désignées sous le nom de « Spice » ont fait leur première apparition en Grande-Bretagne, en Suisse et en Allemagne [7].

Cette dénomination serait inspirée de « l'épice » ou « mélange » qui est au centre de la nouvelle de Franck Herbert intitulée « Dune », permettant de prolonger la vie, renforçant les défenses immunitaires et permettant les voyages interstellaires [8]. Initialement peu populaires, l'usage de ces substances se limitait alors à un groupe restreint d'utilisateurs expérimentateurs.

Des équipes de recherche allemandes et autrichiennes ont identifié un premier agent psychoactif dans la composition de ces substances : l'aminoalkylindole JWH-018 [9]. Celui-ci a été retrouvé à la base de diverses compositions de « Spice », en quantité variables et à l'origine de nombreux dérivés [10-13]. Surveillés par l'EU-EWS, les CS doivent en fait leurs noms aux initiales des scientifiques les ayant en premier synthétisé (JWH pour John W. Huffman, AM pour Alexandros Makriyannis, CP pour Carl Pfizer), les composés HU correspondent en revanche aux travaux faits dans la Hebrew University (Université Hébraïque de Jérusalem, Israël) [11].

Dernièrement, une majorité de leurs noms proviennent des initiales de leurs composition chimique (ex. : APICA pour

TABLEAU I

## Noms de rue des cannabinoïdes de synthèse

A	Albino Rhino Buds, Aroma
B	Black Mamba, Bliss, Bombay Blue
C	Caneff 5 star, Chillin XXX
D	D-Raw, Dark Matter, (thid) Dream
E	Everlast ; Experience : Chill ; Experience : Ignite ; Experience : Red Ball
F	Fake marijuana, Fake weed
G	Galaxy, Genie, Gorilla
H	Herb Dream, Herbal incense Ice Bud Extra
K	(Cold) K2, Kronic, K3, K3 Legal, Krypto Buds
M	Magic Mojo, Moon Rocks
S	Spice, (Pep) Spice, Spice Arctic, Synergy Spice Tropical, Synergy Spice Diamond, Spice Gold, Spice Gold Spirit, Spice Silver, Spicey XXX, SpiceWorld420, Spice99 (Ultra), Spike99, Smoke Spice Platinum, Star Fire Syn (Red Magic) Sence Skunk, Smoke Solar, Flare Space, Space Truckin'
XYZ	Yucatan Fire, Zohai, Zohai SX

N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide ; CHMINACA pour N-[[1-(cyclohexylméthyl)-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-3-méthyl-L-valine [6]. En mai 2016, l'EMCDDA a décidé d'harmoniser ces dénominations en arrangeant la composition des CS désignés : groupe de liaison-liaison-noyau-queue, modifiant ainsi certaines d'entre elles (ex. : N-(1-carbamoyl-2-méthyl-propyl)-1-[(4-fluorophenyl)méthyl] indazole-3-carboxamide initialement AB-FUBINACA et devenant MABO-FUBINACA) [6].

Les CS regroupent de nombreuses dénominations sur le plan commercial et dans le marché de rue (tableau I).

Bien qu'étant vendus la plupart du temps sous forme d'un mélange de plantes, les CS peuvent également être vendus sous forme de comprimés, de gélules ou de poudres [14]. Ils sont ainsi le plus souvent consommés grâce à des pipes (« bong ») ou sous forme de joints [15]. Plus récemment, de nouvelles formes liquides apparaissent afin d'être consommées au moyen de cigarettes électroniques [16].

Actuellement, en Europe et aux États-Unis, un paquet de 3 grammes de « Spice » se vend aux alentours de 25 euros et 35 dollars respectivement [8].

La Chine se range au premier rang international dans la synthèse, production et distribution des nouveaux produits de synthèse (NPS), suivie par l'Inde. De récentes saisies suggèrent

une production intra-européenne nécessitant une surveillance rapprochée [2,4].

En 2014, de larges quantités du CS, cumyl-5F-PINACA, sous forme liquide ont été saisies dans un pays européen ainsi qu'une tonne de mélanges d'herbes provenant de deux autres pays européens et d'Australie, avant d'être transformées et mis en sachets – provenant quant à eux de Chine [7,17].

Dans le dernier rapport de l'EMCDDA, paru en 2016, 50 000 saisies les concernaient dont plus de 60 % correspondant à des CS (30 000 ; 1,3 tonnes, poudres, matériaux, plantes...) pour l'année 2014.

Les 5 CS les plus saisis en 2014 l'étaient sous forme de poudre : AM-2201 (70 kg), MDMB-CHMINACA (40 kg), AB-FUBINACA (35 kg), MAM-2201 (27 kg) et XLR-11 (5F-UR-144) (26 kg) [4]. Les CS sont le plus grand groupe de nouvelles drogues surveillé par l'EMCDDA.

Dès la fin 2008, début 2009, il est apparu que la consommation de « Spice » n'était pas sans conséquences [3], attirant ainsi l'attention de la communauté scientifique mais également des médias et des politiques [11,18].

Un souci majeur de la consommation de CS réside dans le fait que, malgré des produits de même marque et vendus sous le même nom, la composition de ceux-ci présente une forte variabilité en concentration et en composition de produits [1,19,20].

Ces 5 dernières années, 380 NPS ont été identifiés, portant leur nombre à plus de 560.

Depuis 2008, plus de 160 CS ont été détectés dans divers produits, dont 24 en 2015 [4].

Chaque composé de la famille des CS présente une durée de vie moyenne de 12 à 24 mois avant d'être remplacé par de nouveaux analogues [21].

La rapidité du « turn-over » des constituants de la famille des CS exige un renouvellement constant de la réglementation de ces NPS.

Aux États-Unis, afin d'optimiser la réglementation des CS, ceux-ci se voient regroupés par classe ou famille chimique, permettant ainsi de les référencer dans les textes législatifs des différents états ainsi qu'au niveau fédéral. Par exemple, MAB-CHMINACA [22], AB-CHMINACA, THJ-2201 [23] ont été ajoutés dans la partie « Schedule I », en plus des ajouts déjà existants de PB-22, 5F-PB-22, AB-FUBINACA et ADB-PINACA dans la même section du texte officiel « Controlled Substances Act » [24].

Les réglementations actuelles au sujet des NPS ont pour objectif de limiter la distribution des drogues déjà existantes et de leurs analogues [7,19,25].

Fin mai 2016, une nouvelle loi est entrée en vigueur au Royaume-Uni. Remplaçant l'habituel répertoire de chaque substance, la production et distribution de ceux-ci s'inscrivent dans la catégorie des « substances psychoactives illégales ». Technique connue sous le nom de « blanket ban », cette interdiction globale a permis la fermeture rapide de multiples points de

vente et la destruction d'un stock important de sachets contenant, entre autres, des CS [26].

Un nombre croissant de pays les rangent ainsi dans cette catégorie de « substances psychoactives illégales », dans l'idée de limiter leur distribution, restreindre leur utilisation, surveiller leur mise sur le marché et mettre en place une classification si elle est possible [27]. Des pays européens comme la France, la Suisse, l'Allemagne, les Pays-Bas, la Hongrie, la Pologne, le Luxembourg, la Lituanie, l'Estonie et la Suède possèdent un statut juridique adapté concernant certaines de ces drogues. Ceci témoigne à la fois de l'importance de la demande en cannabis en Europe, ainsi que de la capacité sans fin des organisations criminelles à inonder le marché de nouvelles substances analogues lorsque les produits existants sont soumis à des mesures de contrôle drastiques.

C'est en partie ce constat qui amène nombre de professionnels et politiques à reconsidérer le combat contre les drogues mené jusqu'à ce jour comme tel [28].

### Données épidémiologiques

Les CS sont en majorité vendus sur Internet en tant qu'alternative à d'autres substances psychoactives, contrôlées et réglementées. Ces produits sont également disponibles dans des magasins spécialisés dans la vente d'accessoires destinés à la consommation de cannabis.

Les raisons de consommer des CS sont variées : simple curiosité, aspect légal des substances, disponibilité du produit, effets, intérêt pour l'absence de détection lors d'analyses standards [29]. Certains les utilisent également pour diminuer leur consommation en cannabis ou pour diminuer certains symptômes de sevrage en cannabis.

Diverses enquêtes auprès d'étudiants ou personnes issues du milieu festif, attribuent une grande partie de la consommation de CS aux consommateurs habituels de cannabis [25,30].

La consommation des CS est, en effet, de plus en plus populaire au sein de la communauté d'usagers de tabac et de cannabis, et ce, malgré la politique de prohibition actuelle. Ceci semble s'expliquer en grande partie par la possibilité qu'offrent les CS de contourner les contrôles de police au vu de la difficulté voire de l'absence de détection du produit, et ce, tout en conservant une partie des effets recherchés dans la consommation de cannabis [29].

Ces agonistes des récepteurs cannabinoïdes, consommés à visée récréative, sont également de plus en plus populaire auprès des adolescents [31].

Les dernières publications de l'EMCDDA en 2015 et 2016 indiquent que le pourcentage d'utilisation des CS dans la population générale reste cependant faible [3]. Il est régulièrement réévalué au travers de nombreuses enquêtes épidémiologiques [11]. Il existe une variabilité importante selon les pays et populations concernées.

En 2012, en Grande-Bretagne, l'étude Global Drug Survey estimait à 5 % la consommation des personnes fréquentant régulièrement les boîtes de nuit ou des soirées similaires dans l'année [32]. Ce résultat est d'autant plus parlant qu'à la même période, une autre enquête évaluait la prévalence d'utilisation dans l'année – expérimentation ou usage – pour la tranche d'âge des 16 à 64 ans, à seulement 0,2 % pour la période 2010–2011 et à 0,1 % pour la période 2011–2012 [33,34].

En comparaison, en 2012, en Espagne, un faible pourcentage d'utilisation de « Spice » et de ses dérivés était noté chez les jeunes âgés de 14 à 18 ans. Celui-ci s'élevait à 1,4 % de façon globale. Une consommation dans l'année était estimée à 1 % et une consommation dans le mois à 0,6 % [35].

En 2013, en Allemagne, une enquête chez des élèves âgés de 15 à 18 ans déterminait un niveau d'expérimentation des mélanges d'herbes à 5 %.

En 2014, en France, un sondage de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) en population générale (concernant des adultes de 18 à 64 ans) démontrait un pourcentage d'expérimentation s'élevant à 1,7 %. Les personnes concernées étaient essentiellement des hommes (2,3 %) et 4 % d'entre eux avait moins de 35 ans [36].

La même année, lors de l'Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense (ESCAPAD) organisée par l'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT), 1,7 % des jeunes âgés de 17 ans déclaraient avoir déjà consommé des CS [37].

En 2014, aux États-Unis, le pourcentage d'usage dans l'année de ces substances chez les jeunes de 17 à 18 ans s'élevait à 5,8 % [38].

En 2016, le rapport ESPAD 2015 de l'EMCDDA a été publié. Celui-ci regroupe des données sur l'usage de substances psychoactives chez les jeunes de 15 à 16 ans, recueillies de 1995 à 2015 dans 35 pays européens. En France, 4 % de ces jeunes déclaraient avoir déjà consommé dans leur vie des NPS, ainsi que 4 % cette dernière année. Il existe peu de différence de consommation selon le sexe (5 % pour les garçons et 4 % pour les filles).

Bien qu'il n'y ait pas eu de discrimination faite entre les divers nouveaux produits de synthèse, il a été noté une augmentation du nombre de cas de consommation de CS [39,40].

Dans certains pays, on observe une consommation croissante de CS en prison, mettant en danger des personnes déjà vulnérables, se retrouvant ainsi entre consommation et répression [41].

### Pharmacologie

De nombreux travaux se sont intéressés au système endocannabinoïde, connu pour avoir une action sur l'appétit, l'humeur, la douleur et l'inflammation [42].

Dans les années 1990, un groupe de chercheurs a identifié la localisation de récepteurs cannabinoïdes. Le récepteur cannabinoïde type 1 (CB1R) a été identifié en 1990. Cette découverte



a été suivie en 1993, de celle du récepteur cannabinoïde type 2 (CB2R) [42].

Ces deux types de récepteurs endogènes appartiennent à la famille des récepteurs à 7 hélices transmembranaires couplés aux protéines G [43].

Les récepteurs CB1 se situent majoritairement au niveau du système nerveux central mais également au niveau du système nerveux périphérique et dans certains organes périphériques et tissus. Ces récepteurs sont fortement représentés dans le cortex cérébral, les noyaux gris centraux, le cervelet, le thalamus, l'amygdale, jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière – site privilégié d'une importante convergence synaptique. Ces récepteurs participent à l'inhibition de l'adénylate cyclase et de canaux ioniques. L'activité des récepteurs CB1 peut influencer sur l'activité motrice, la mémorisation ainsi que sur l'analgésie [42,43].

Les récepteurs CB2 se trouvent, quant à eux, majoritairement dans les cellules du système immunitaire ainsi que dans le système nerveux périphérique. Ces récepteurs ont un rôle d'activation de cascades kinases. Leur activité influe sur l'inflammation en agissant sur la migration de ces cellules ainsi que dans le relargage et la recapture de cytokine au niveau du cerveau [15,43].

Le système endocannabinoïde existant depuis des millions d'années, de fortes ressemblances dans l'encodage génétique existent entre de nombreuses espèces. Par exemple, la séquence codant le récepteur CB1 du singe *Macaca mulata* est identique à 100 % à celle de l'homme, celle des rats à 90 %. La séquence codant le récepteur CB2 des rats est identique à 81 % avec celle de l'homme. Rapidement,

ceux-ci ont pu être clonés et utilisés dans de nombreux travaux de recherche [42].

Les CS, molécules extrêmement lipophiles [15], agissent en tant qu'agonistes complets des récepteurs CB1 et CB2 [44].

Contrairement au  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol retrouvé dans le cannabis, nombre de CS présentent une forte affinité ligand et des activités intrinsèques similaires aux récepteurs CB1 et CB2 [45].

De fait, tandis que l'affinité du  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol au CB1R reste modeste (KI = 35–80 nmol), les CS présentent une meilleure affinité (KI = 27–29 nmol) et même la plus forte (KI = 0,1 nmol pour le composé AM-694) [15]. Cette forte affinité ligand est suspectée d'être à l'origine, en partie, des effets adverses plus sévères causés par les CS.

Par ailleurs, les CS ne contiennent pas de tabac ni de cannabis [46].

Il est intéressant de noter que, si les CS ont un fonctionnement similaire au  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, les diverses marques de CS ne contiennent pas de cannabidiol – retrouvé lui dans le cannabis et qui posséderait un potentiel neuroprotecteur [47,48].

Ces différences de propriétés pharmacologiques pourraient expliquer l'écart de toxicité entre le cannabis et les CS, en particulier en termes d'action pro-psychotique [49,50].

À la suite de stimuli créés par certaines substances, il a été établi que le circuit de la récompense était intimement lié à la neurotransmission de dopamine à l'échelle cérébrale. Les CS semblent être impliqués dans l'augmentation de la sécrétion de dopamine dans le noyau accumbens du rat et dans la diminution de décharges post-synaptiques GABA-dépendantes des neurones

TABLEAU II  
Une proposition de classification des cannabinoïdes de synthèse

Cannabinoïdes classiques	HU-210, AM-906, AM-411, O-1184
Cannabinoïdes atypiques	Cyclohexylphénols 3-arylcyclohexanols (ex. : CP-47,497-C8, CP-55,940, CP-55,244)
Cannabinoïdes hybrides	Combinaison entre une structure classique et atypique (ex. : AM-4030)
Aminoalkylindoles	Naphtoylindoles (ex. : JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-015, JWH-122, JWH-210, JWH-081, JWH-200, WIN-55,212) ; phénylacétylindoles (ex. : JWH-250, JWH-251) Naphthylméthylindoles Benzoylindoles (ex. : pravadoline, AM-694, RSC-4)
Eicosanoïdes	Anandamide Autres analogues synthétiques (ex. : méthanandamide)
Autres	Diarylpyrazoles (antagonistes sélectifs des CB1R) Naphtoylpyrroles (JWH-307) Naphthylméthylindènes Dérivés de naphthalène

dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. Ce mécanisme soupçonné d'être à l'origine de propriétés addictogènes, serait rendu possible grâce à l'activation de récepteurs CB1 [45].

Ces dernières années, de nettes avancées ont été réalisées dans l'identification et la quantification des CS.

On y retrouve des techniques telles que le tandem chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse, ainsi que la spectrométrie à temps de vol, etc...

Cependant, l'adaptation des analyses de contrôle restent un défi technique.

Au-delà de la rapidité d'apparition de nouveaux composés, et afin de compliquer un peu les choses, des agents naturels tels que la vitamine E sont souvent ajoutés aux mélanges d'herbe afin d'interférer avec la détection du produit [15,50].

Des propositions ont été faites par Howlett et al. [46,51] et Thakur et al. [52] afin de classer les différents cannabinoïdes de synthèse (tableau II).

## Effets recherchés et effets secondaires

### Effets recherchés

Les effets du « Spice » et de ses dérivés sont multiples, produit, dose et administration dépendants [53,54].

La plupart des effets psychoactifs documentés jusqu'ici sont comparables aux effets induits par le  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. Les principaux effets recherchés par les consommateurs sont la sensation de bien-être, l'euphorie et la désinhibition sociale [9]. Sont retrouvés également une sédation, une hyperesthésie, des distorsions perceptives et parfois un repli social [55].

Au-delà de ces effets communs, différentes marques de CS sont également à l'origine de modifications inconstantes des perceptions sensorielles, allant jusqu'aux hallucinations, et peuvent

aussi donner l'impression qu'il existe une distorsion temporelle [55].

Les signes physiques, également décrits, retrouvent une hyperhémie conjonctivale, un appétit augmenté, une sécheresse buccale, des épisodes d'hypertension artérielle, une tachycardie (la fréquence cardiaque pouvant augmenter de 20 à 50 % en quelques minutes à un quart d'heure, jusqu'à 3 heures maximum [11]) et des effets bronchodilatateurs aigus [55].

Après avoir fumé une cigarette contenant 0,3 grammes de Spice Diamond – un mélange d'analogues de diméthyl CP47,497, de trans-diaostomère de l'analogue de CP47,497 et du JWH-018 en faible quantité – les effets psychoactifs aigus s'observent en une dizaine de minutes. Ces effets incluait une altération de l'humeur, de la perception, des palpitations, une hyposialorrhée et une hyperhémie conjonctivale [56].

Il n'y a pas eu d'observation objective de déficit moteur, bien que certains consommateurs aient eu la sensation d'être limité dans leurs mouvements. Les effets observables se résorbaient en près de 6 heures. Pour certains, certains effets indésirables mineurs persistaient 24 heures plus tard [56].

Comparée au THC, la durée des effets est plus courte pour le JWH-018 (1-2 heures) et plus longue pour le CP47,497 et son homologue C8 (5-6 heures). La plupart des consommateurs décrivent que les effets persistent en moyenne 6 heures puis diminuent progressivement, jusqu'au lendemain parfois [15].

### Effets indésirables

Un certain nombre de complications somatiques, psychologiques voire psychiatriques, a été rapporté, sans que l'on observe pour autant une recherche d'aide active [15,57].

TABLEAU III

#### Effets indésirables somatiques liés à la consommation de cannabinoïdes de synthèse

Sur l'aspect général [60-62]	Hyperhémie conjonctivale, mydriase, pâleur, sueurs, nausées, dysarthrie, essoufflement, palpitations voire douleurs thoraciques, spasmes musculaires
Cardiovasculaires	Tachycardie [63], arythmies [64], cardiotoxicité [65], infarctus du myocarde [66], allongement du Qtc, torsades de pointe (cas d'interactions médicamenteuses), hypertension [68] ou hypotension [69], moins fréquemment bradycardie
Pulmonaire	Pneumopathies [73], lésions pulmonaires non spécifiques [42], infiltrats pulmonaires diffus [71,72], rendu noirâtre (« charbonné ») lors de lavages broncho-alvéolaires [74]
Digestif	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, hyperémèse cannabinoïde [75,76]
Rénal [77]	Insuffisance rénale aiguë [79-82], créatinémie augmentée [80], rhabdomyolyses [83-85]
Dermatologique [86]	Obscurcissement du sillon jugo-palpébral, joues creuses, vieillissement précoce de la peau, acné, calvitie précoce, canitie précoce
Neurologique [87]	Tremblements, sensation ébrieuse, ataxie, fasciculations, hypertonie ou spasticité, hyperflexion ou hyperréflexivité, hyperextensions, mydriase [55], nystagmus [55], discours ralenti [55], agitation, troubles de conscience, troubles de la mémoire, confusion [78], hémorragies [79], accidents vasculaires [77,90-92], embolies, crises d'épilepsies, troubles cognitifs non compatibles avec la conduite [55]

Une incidence importante d'effets secondaires associés à la consommation de CS a été documentée dans la littérature [8,58].

Uniquement sur la période de 2010 à 2011, une étude concernant le nombre de passages aux urgences aux États-Unis, en lien avec la consommation de CS, mettait en lumière un doublement de celui-ci en à peine un an. Quant aux consultations concernant les jeunes âgés de 18 à 20 ans dans le même contexte, elles ont été multipliées par quatre [59].

### Effets indésirables somatiques

Le *tableau III* les résume.

#### Sur l'état général

Les signes d'une intoxication aiguë par CS incluent une mydriase, une hyperhémie conjonctivale, des nausées et vomissements, une dysarthrie, un essoufflement, parfois même des palpitations voire des douleurs thoraciques, des spasmes musculaires, des sueurs et une pâleur [60-62].

#### Sur le plan cardiovasculaire

Les signes d'une intoxication aiguë par CS incluent une tachycardie [63], des arythmies [64], une cardiotoxicité [65] pouvant aller jusqu'à entraîner un infarctus du myocarde [66] et le décès. On peut également observer un allongement du segment QT corrigé à l'électrocardiogramme ainsi que des torsades de pointe, en particulier s'il existe une prise de médicaments à l'origine d'une interaction médicamenteuse [67]. Par moment, on peut observer des épisodes d'hypertension [68] ou d'hypotension [69]. Moins fréquemment, on retrouve des épisodes de bradycardie [70].

#### Sur le plan pulmonaire

De premiers résultats d'étude semblent indiquer un lien entre l'utilisation de CS et de lésions pulmonaires [42].

Dans des cas chroniques d'inhalation de multiples CS dont d'AM-2201 [71,72], on a pu observer des infiltrats pulmonaires diffus. Des pneumonies ont été décrites suite à l'utilisation d'ADB-PINACA [73]. Les CS seraient par ailleurs responsables d'un rendu noirâtre (« charbonné ») lors de lavages broncho-alvéolaires [74].

#### Sur le plan digestif

En dehors de possibles nausées et vomissements, Hopkins et Gilchrist ont décrit un cas de syndrome d'hyperémèse cannabinoïde [75] chez un consommateur régulier de CS (JWH-018, JWH-073, JWH-122, AM-2201 et AM-694) [76]. Ces effets ont uniquement été décrits dans un cas unique et doivent être confirmés par d'autres études.

#### Sur le plan rénal

Les reins peuvent être endommagés de diverses manières dans l'utilisation de CS [77].

Des insuffisances rénales aiguës ont été rapportées en lien avec la consommation de XLR-11 [78,79] et autres CS [80-82].

Les effets rapportés incluent également des vomissements, des douleurs abdominales, une créatininémie augmentée [80] et également des rhabdomyolyses [83-85].

#### Sur le plan dermatologique

Une étude a identifié que les plus grandes plaintes sur le plan dermatologique chez les consommateurs de CS étaient l'apparition de cernes, joues creuses et d'un vieillissement précoce de la peau, associé ou non à de l'acné. Ils se plaignaient également d'une perte et d'un grisonnement des cheveux [86].

#### Sur le plan neurologique

Les complications neurologiques associées à la consommation de CS nécessitent une attention toute particulière, en particulier de la part des médecins directement confrontés à ces usagers chroniques.

De nombreuses conséquences neurologiques ont été rapportées [87] incluant des tremblements, une ataxie, des fasciculations, une hypertonie ou spasticité, une hyperflexion ou hyperreflexivité, ainsi que des hyperextensions. La sensation ébrieuse, la mydriase, le nystagmus et un discours ralenti sont d'autres effets indésirables communément rapportés [55].

Des effets secondaires sévères ayant pour cible le système nerveux central existent également, tels que l'agitation, des troubles de conscience et de la mémoire, la confusion [88], des hémorragies [89], des accidents vasculaires et embolies [78,90-92].

Des crises d'épilepsies (JWH-018, JWH-122, JWH-210 et AM-2201) et d'importants troubles cognitifs, non compatibles avec la conduite, ont été décrits (par exemple, voir [55]).

#### Sur le plan psychiatrique et addictologique

##### Sur le plan psychiatrique

Les effets psychiatriques indésirables incluent des symptômes dépressifs comme maniaques [93]. On note également de l'insomnie, de l'hyperactivité, de l'agitation, de l'irritabilité, des ruminations, de l'anxiété, des attaques de panique, des atteintes sur la mémoire à court terme et d'autres troubles cognitifs, de la paranoïa, l'apparition de reviviscences et des idées suicidaires [60,78,94-96].

Des automutilations ont été rapportées dans le cadre d'une consommation de « Black Diamond », comprenant une brûlure auto-infligée aux membres supérieurs résultant en une amputation du bras droit et une procédure de greffe d'orteils après la perte de doigts de la main gauche [97].

Deux cas de catatonie secondaire à une consommation de CS ont également été décrits chez des patients sans antécédent d'épisode psychotique [98].

Il semble important de rappeler que les préparations contenant des CS ne contiennent pas de cannabidiol. De ce fait, il est probable que ces drogues soient d'autant plus susceptibles d'être à l'origine de pharmacopsychose [49,99]. Des symptômes délirants, des hallucinations acoustico-verbales et des éléments dissociatifs ont été décrits [100,101]. Les CS pourraient exacerber des symptômes psychotiques chez des patients stabilisés ou

déclencher des épisodes psychotiques brefs chez des personnes saines mais vulnérables [15].

#### Sur le plan addictologique

Le potentiel addictif des CS ne doit pas être négligé [1,8,27,102]. Un phénomène de tolérance et des symptômes de sevrage résultant d'un usage à long terme de « Spice » ont été décrits. [46,68,103]. Les admissions dans des services spécialisés en lien avec un syndrome de sevrage en CS représentaient le troisième groupe le plus important de patients admis à Auckland en Nouvelle Zélande, entre mai 2013 et mai 2014 [104]. Un certain nombre de symptômes rapportés par les patients à l'arrêt de la consommation sont similaires à ceux rapportés lors d'un syndrome de sevrage en cannabis : insomnie, cauchemars, anxiété, nausées, impatiences ou crampes, frissons [105]. Zimmermann et al. ont décrit un cas de syndrome de sevrage sévère après consommation de « Spice Gold », incluant des impatiences, des cauchemars, une tachycardie ainsi qu'une hypertension artérielle. Les symptômes se résorbaient en moins d'une semaine avec un traitement symptomatique [106].

Nacca et al. ont observé des signes de sevrage tels qu'une anxiété sévère, des rêves intenses, des céphalées, des crampes aux extrémités des membres, des sueurs, des frissons, une anorexie durant jusqu'à 6 jours après l'arrêt de la substance [107]. La présence d'un *craving* d'intensité sévère est constatée [106,107].

#### Cas rapportés de décès

Un certain nombre de cas documentés de décès en lien avec la consommation et l'abus de CS ont été rapportés [108]. Les résultats de bilans toxicologiques correspondant à chaque décès ont été publiés [3]. En 2012, les urgentistes aux États-Unis ont été confrontés à une multiplication de cas de décès en lien avec la consommation de CS.

En 2013, 4 morts associées à la consommation de F-PB-22 ont été rapportées aux États-Unis [88].

Fin 2014, une intoxication mortelle a été décrite en relation avec la consommation d'ADB-PINACA [109].

Un cas d'arrêt cardiorespiratoire en dehors de l'hôpital a été décrit quant à lui en lien avec l'utilisation de « K2 » [110,111]. Cette même année, les médias russes parlaient de deux importantes vagues d'effets indésirables en lien avec la consommation de « Spice » [6]. En 2015, Shanks et al. rapportent des décès en lien avec la consommation d'ADB-FUBINACA [112], de 5F-AMB [113] et de XLR-11 [114].

Dernièrement, des intoxications mortelles ont été attribuées au MDMB-CHMICA en combinaison avec une prise d'alcool [115] ou associées à de nouveaux produits détectés récemment sur le marché [4].

Il s'agit d'un CS apparu sur le marché européen en septembre 2014, retrouvé dans au moins 20 mélanges sur les 24 nouveaux composés découverts en 2015.

En 2015, en Pologne, dans le cadre d'un épisode d'intoxication massive aux CS, on avait dénombré non moins de 200 passages aux urgences en moins d'une semaine [116].

Le dernier rapport concernant cette substance regroupe 42 cas d'intoxications aiguës non mortelles et 29 décès, ayant eu lieu entre 2014 et 2016. MDMB-CHMICA était considéré comme seul élément à l'origine du décès dans 6 cas sur 29, les autres comprenant d'autres facteurs et/ou substances [117].

## Conclusion

Malgré les efforts internationaux effectués pour réglementer les CS, ceux-ci restent accessibles, principalement via Internet. Il existe des différences entre les marchés européens et américains mais leur rayon de diffusion ne cesse de croître.

Ces substances miment les effets psychoactifs du cannabis et sont, de fait, utilisés à ces fins. Cependant, les consommateurs s'exposent à des produits de composition et à des effets extrêmement variables. Les CS sont régulièrement à l'origine d'effets indésirables (somatiques, psychiatriques, psychologiques, addictologiques), plus nombreux et potentiellement plus sévères que ceux provoqués par le cannabis. Des conséquences pour la santé physique sévères voire mortelles ne peuvent être ignorées, ainsi que des conséquences psychiatriques chez les individus vulnérables.

Le développement de méthodes de détection rapide et en routine des divers constituants des CS dans les liquides biologiques est nécessaire.

Les professionnels de santé doivent prendre en compte les données scientifiques et cliniques actuelles concernant ces substances. Enfin, il est essentiel d'initier des études cliniques et thérapeutiques sur la question des NPS. Ces travaux sont nécessaires afin d'améliorer les différentes actions à mener en matière de santé publique ainsi qu'en politique de prévention.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs A. Scocard et S. Coscas, déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

L. Karila déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (conférences, actions de formations) pour les laboratoires BMS, Otsuka, Euthérapie, Astra Zeneca, Lundbeck, Gilead, DA Pharma, Bouchara-Recordati, Jansen Cilag, Reckitt et Ethypharm.

A. Benyamina déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (activités de conférences) pour Bristol-Myers-Squibb, Lundbeck, Merck-Serono et Mylan. Membre du board Indivior.

## Références

- [1] Cottencin O, Rolland B, Karila L. New designer drugs (synthetic cannabinoids and synthetic cathinones): review of literature. *Curr Pharm Des* 2014;20(25):4106-11, <http://www.emcdda.europa.eu/publications/pods/synthetic-cannabinoids>.
- [2] Mills B, Yepes A, Nugent K. Synthetic cannabinoids. *Am J Med Sci* 2015;350(1):59-62.
- [3] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report 2016: trends and developments. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2016, <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2637/TDAT16001ENN.pdf> [p. 12, p. 30, p. 47. ISBN: 978-92-9168-890-6. doi:10.2810/04312. Catalog Number: TD-AT-16-001-EN-N].
- [4] Johnson LA, Johnson RL, Portier RB. Current "legal highs". *J Emerg Med* 2013;44(6):1108-15.
- [5] Karila L. Emergency of synthetic drugs in the general landscape of addiction. *Rev Prat* 2012;62(5):661-3.
- [6] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Perspectives on drugs – synthetic cannabinoids. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2016.
- [7] Simolka K, Lindigkeit R, Schiebel HM, Papke U, Ernst L, Beuerle T. Analysis of synthetic cannabinoids in "spice-like" herbal highs: snapshot of the German market in summer 2011. *Anal Bioanal Chem* 2012;404(1):157-71.
- [8] Spaderna M, Addy PH, D'Souza DC. Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;228(4):525-40.
- [9] Gunderson EW, Haughey HM, Ait-Daoud N, Joshi AS, Hart CL. "Spice" and "K2" herbal highs: a case series and systematic review of the clinical effects and biosychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans. *Am J Addict* 2012;21(4):320-6.
- [10] Ernst L, Kruger K, Lindigkeit R, Schiebel HM, Beuerle T. Synthetic cannabinoids in "spice-like" herbal blends: first appearance of JWH-307 and recurrence of JWH-018 on the German market. *Forensic Sci Int* 2012;222(1-3):216-22.
- [11] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Thematic paper – Understanding the "Spice" phenomenon. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2009 [ISBN 978-92-9168-411-3 doi: 10.2810/27063 (37 pp. p. 3, p. 5, p. 10, p. 13, p. 16, p. 18, p. 22)].
- [12] Dresen S, Ferreiros N, Putz M, Westphal F, Zimmermann R, Auwarter V. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *J Mass Spectrom* 2010;45(10):1186-94.
- [13] Atwood BK, Lee D, Straiker A, Widlanski TS, Mackie K. CP47,497-C8 and JWH073, commonly found in "Spice" herbal blends, are potent and efficacious CB(1) cannabinoid receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 2011;659(2-3):139-45.
- [14] Seely KA, Patton AL, Moran CL, Womack ML, Prather PL, Fantegrossi WE, et al. Forensic investigation of K2, Spice, and "bath salt" commercial preparations: a three-year study of new designer drug products containing synthetic cannabinoid, stimulant, and hallucinogenic compounds. *Forensic Sci Int* 2013;233(1-3):416-22.
- [15] Fattore L. Synthetic cannabinoids-further evidence supporting the relationship between cannabinoids and psychosis. *Biol Psychiatry* 2016;79(7):539-48.
- [16] Castellanos D, Gralik LM. Synthetic cannabinoids 2015: an update for pediatricians in clinical practice. *World J Clin Pediatr* 2016;5(1):16-24.
- [17] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. New psychoactive substances in Europe. An update from the EU early warning system (March 2015). Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015, [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_235958\\_EN\\_TD0415135ENN.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_235958_EN_TD0415135ENN.pdf) [ISBN: 978-92-9168-764-0. doi:10.2810/372415].
- [18] Fattore L, Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci* 2011;5:60.
- [19] Debruyne D, Le Boisselier R. Emerging drugs of abuse: current perspectives on synthetic cannabinoids. *Subst Abus Rehabil* 2015;6:113-29.
- [20] Abdulrahim D, Bowden-Jones O, on behalf of the NEPTUNE Expert Group. Guidance on the management of acute and chronic harms of club drugs and novel psychoactive substances. London: Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE); 201511, <http://neptune-clinical-guidance.co.uk/wp-content/uploads/2015/03/NEPTUNE-Guidance-March-2015.pdf>.
- [21] Sarpong I, Jones F. A critical analysis of national policy relating to legal highs. *Nurs Stand* 2014;28(52):35-41.
- [22] Drug Enforcement Administration DoJ. Schedules of controlled substances: temporary placement of the synthetic cannabinoid MAB-CHMINACA into Schedule I. Final order. *Fed Regist* 2016;81(24):6171-5.
- [23] Drug Enforcement Administration DoJ. Schedules of controlled substances: temporary placement of three synthetic cannabinoids into Schedule I. Final order. *Fed Regist* 2015;80(20):5042-7.
- [24] Drug Enforcement Administration DoJ. Schedules of controlled substances: extension of temporary placement of PB-22, 5F-PB-22, AB-FUBINACA and ADB-PINACA in Schedule I of the controlled substances Act. Final order. *Fed Regist* 2016;81(24):6175-7.
- [25] Mouteney J, Griffiths P, Sedefov R, Noor A, Vicente J, Simon R. The drug situation in Europe: an overview of data available on illicit drugs and new psychoactive substances from European monitoring in 2015. *Addiction* 2016;111(1):34-48.
- [26] Rt Hon Karen Bradley MP, Home Office. Landmark law to tackle legal highs commences later this month; 2016, <https://www.gov.uk/government/news/landmark-law-to-tackle-legal-highs-commences-later-this-month>.
- [27] Chavant F, Boucher A, Le Boisselier R, Deheul S, Debruyne D. New synthetic drugs in addic-tovigilance. *Therapie* 2015;70(2):167-89.
- [28] Csete J, Kamarulzaman A, Kazatchkine M, Altice F, Balicki M, Buxton J, et al. Public health and international drug policy. *Lancet* 2016;387(10026):1427-80. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00619-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00619-X) [Epub 2016 Mar 24].
- [29] Gunderson EW, Haughey HM, Ait-Daoud N, Joshi AS, Hart CL. A survey of synthetic cannabinoid consumption by current cannabis users. *Subst Abus* 2014;35(2):184-9.
- [30] Archer JR, Dargan PI, Lee HM, Hudson S, Wood DM. Trend analysis of anonymised pooled urine from portable street urinals in central London identifies variation in the use of novel psychoactive substances. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52(3):160-5.
- [31] Nelson ME, Bryant SM, Aks SE. Emerging drugs of abuse. *Emerg Med Clin North Am* 2014;32(1):1-28.
- [32] Survey GD. Global Drug Survey; [accès le 1<sup>er</sup> avril 2016] [http://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/DRUG\\_SURVEY\\_FINAL\\_1.pdf](http://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/DRUG_SURVEY_FINAL_1.pdf).
- [33] Smith K, Flatley J. Drug misuse declared: findings from the 2010/11 British crime survey. London: England and Wales, Home Office; 2011p. 11-23, [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/116333/hosb1211.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/116333/hosb1211.pdf) [ISSN 1759 7005. ISBN 978 1 84987 482 3].
- [34] Statistics OfN. Drug misuse declared: findings from the 2011/12 Crime Survey for England and Wales. London: Statistics OfN, Home Office; 2012.
- [35] Spanish Observatory on Drugs (SOOD). Survey on alcohol and drugs in Spain (EDADES); 2013, [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_228526\\_EN EMCDDA\\_NR2013\\_Spain.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228526_EN EMCDDA_NR2013_Spain.pdf).
- [36] Inpes. Usages de psychoactifs illicites en France : les résultats du baromètre santé Inpes 2014; [accès le 1<sup>er</sup> avril 2014] <http://www.inpes.sante.fr/30000/actus2015/023-drogues-illicites.asp>.
- [37] Spilka S, Le Nezet O, Ngantcha M, Beck F. Drug use among 17-year-olds: results of the ESCAPAD 2014 survey. *Tendances* 2015;100:1-8.

- [38] Johnston LD, O'Malley PM, Miech RA, Bachman JG, Schulenberg JE. Monitoring the Future national survey results on drug use: 1975-2014: overview, key findings on adolescent drug use. Ann Arbor: Institute for Social Research, The University of Michigan; 2015. <http://www.monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtf-overview2014.pdf>.
- [39] ESPAD Group, EMCDDA. ESPAD Report 2015 - results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs; 2015. [http://www.espad.org/sites/espad.org/files/ESPAD\\_report\\_2015.pdf](http://www.espad.org/sites/espad.org/files/ESPAD_report_2015.pdf) [p. 41, 62, 84].
- [40] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Hospital emergency presentations and acute drug toxicity in Europe: update from the Euro-DEN Plus research group and the EMCDDA. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2016;14. [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2973/TD0216713ENN-1\\_Final%20pdf.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2973/TD0216713ENN-1_Final%20pdf.pdf) [ISBN 978-92-9168-932-3. doi:10.2810/894142].
- [41] Drugs in Prison<sup>®</sup> The Centre for Social Justice. Centre for Social Justice; 2015 [ISBN: 978 0 9930570 5 2] [http://www.centreforsocialjustice.org.uk/core/wp-content/uploads/2016/08/CSJ3090\\_Drugs\\_in\\_Prison.pdf](http://www.centreforsocialjustice.org.uk/core/wp-content/uploads/2016/08/CSJ3090_Drugs_in_Prison.pdf).
- [42] Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005;4(5):507-30.
- [43] Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB(1) and CB(2). *Pharmacol Rev* 2010;62(4):588-631.
- [44] Fantegrossi WE, Moran JH, Radomska-Pandya A, Prather PL. Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to Delta(9)-THC: mechanism underlying greater toxicity? *Life Sci* 2014;97(1):45-54.
- [45] De Luca MA, Bimpisidis Z, Melis M, Marti M, Caboni P, Valentini V, et al. Stimulation of in vivo dopamine transmission and intravenous self-administration in rats and mice by JWH-018, a Spice cannabinoid. *Neuropharmacology* 2015;99:705-14.
- [46] Tai S, Fantegrossi WE. Synthetic cannabinoids: pharmacology, behavioral effects, and abuse potential. *Curr Addict Rep* 2014;1(2):129-36.
- [47] Van Amsterdam J, Brunt T, Van Den Brink W. The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *J Psychopharmacol* 2015;29(3):254-63. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881114565142> [Epub 2015 Jan 13].
- [48] Morgan CJ, Schäfer G, Freeman TP, Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study. *Br J Psychiatry* 2010;197(4):285-90. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.110.077503>.
- [49] Van Amsterdam J, Brunt T, van den Brink W. The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *J Psychopharmacol* 2015;29(3):254-63.
- [50] Breitenbach S, Rowe WF, McCord B, Lurie IS. Assessment of ultra high performance supercritical fluid chromatography as a separation technique for the analysis of seized drugs: applicability to synthetic cannabinoids. *J Chromatogr A* 2016;1440:201-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2016.02.047> [Epub 2016 Feb 17].
- [51] Howlett AC, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54(2):161-202.
- [52] Thakur GA, Nikas SP, Duclos Jr RI, Makriyannis A. Methods for the synthesis of cannabinergic ligands. *Methods Mol Med* 2006;123:113-48.
- [53] Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol* 2012;8(1):33-42.
- [54] Petit A, Karila L, Sananes M, Lejoyeux M. Mephedrone: a new synthetic drug. *Presse Med* 2013;42(10):1310-6.
- [55] Gurney SM, Scott KS, Kacinko SL, Presley BC, Logan BK. Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Sci Rev* 2014;26(1):53-78.
- [56] Auwarter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferreirós N. Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom* 2009;44(5):832-7.
- [57] Barratt MJ1, Kacic V, Lenton S. Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug Alcohol Rev* 2013;32(2):141-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1465-3362.2012.00519.x>.
- [58] Aoun EG, Christopher PP, Ingraham JW. Emerging drugs of abuse: clinical and legal considerations. *Med Health R I* 2014;97(6):41-5.
- [59] Bush DM, Woodwell DA. Update: drug-related emergency department visits involving synthetic cannabinoids. The CBHSQ Report. Rockville (MD): substance abuse and mental health services administration (US). *Int J Drug Policy* 2013-2014;32:77-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2016.03.007>. [PMID: 27030867] <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/SR-1378/SR-1378.pdf>.
- [60] Weaver MF, Hopper JA, Gunderson EW. Designer drugs 2015: assessment and management. *Addict Clin Pract* 2015;10:8.
- [61] Heath TS, Burroughs Z, Thompson AJ, Tecklenburg FW. Acute intoxication caused by a synthetic cannabinoid in two adolescents. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17(2):177-81.
- [62] Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Hutter M, Szabo B, Auwarter V. Acute intoxication by synthetic cannabinoids - four case reports. *Drug Test Anal* 2013;5(9-10):790-4.
- [63] Atik SU, Dedeoglu R, Varol F, Cam H, Eroglu AG, Saltik L. Cardiovascular side effects related with use of synthetic cannabinoids "bonzai": two case reports. *Turk Pediatri Ars* 2015;50(1):61-4.
- [64] Lapoint J, James LP, Moran CL, Nelson LS, Hoffman RS, Moran JH. Severe toxicity following synthetic cannabinoid ingestion. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49(8):760-4.
- [65] Young AC, Schwarz E, Medina G, Obafemi A, Feng SY, Kane C, et al. Cardiotoxicity associated with the synthetic cannabinoid, K9, with laboratory confirmation. *Am J Emerg Med* 2012;30(7):1320e5-0e7.
- [66] McLroy G, Ford L, Khan JM. Acute myocardial infarction, associated with the use of a synthetic adamantyl-cannabinoid: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol* 2016;17(1):2.
- [67] Von Der Haar J, Talebi S, Ghobadi F, Singh S, Chirugi R, Rajeswari P, et al. Synthetic cannabinoids and their effects on the cardiovascular system. *J Emerg Med* 2016;50(2):258-62.
- [68] Wells DL, Ott CA. The "new" marijuana. *Ann Pharmacother* 2011;45(3):414-7.
- [69] Pacher P, Batkai S, Kunos G. Cardiovascular pharmacology of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 2005;168:599-625.
- [70] Kane EM, Hinson JS, Jordan CD, Paziana K, Sauber NJ, Rothman RE, et al. Bradycardia and hypotension after synthetic cannabinoid use: a case series. *Am J Emerg Med* 2016;34(10):2055.e1-5.e. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2016.03.007> [Epub 2016 Mar 4 (PMID: 27037136)].
- [71] Alhadi S, Tiwari A, Vohra R, Gerona R, Acharya J, Bilello K. High times, low sats: diffuse pulmonary infiltrates associated with chronic synthetic cannabinoid use. *J Med Toxicol* 2013;9(2):199-206.
- [72] Loschner A, Cihla A, Jalali F, Ghamande S. Diffuse alveolar hemorrhage: add "greenhouse effect" to the growing list. *Chest* 2011;140:149A [<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1088295> (accédé le 1<sup>er</sup> avril 2016)].
- [73] Drenzek C, Geller R, Steck A, Arnold J, Lopez G, Gerona R, et al. Notes from the field: severe illness associated with synthetic cannabinoid use - Brunswick, Georgia, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013 [<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6246a7.htm> (accédé le 1<sup>er</sup> avril 2016)].
- [74] Biswas A, Patel V, Jantz M, Mehta HJ. Synthetic cannabinoids as a cause for black carbonaceous bronchoalveolar lavage. *BMJ Case Rep* 2015;2015. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2015-211391> [PMID: 26220985. pii: bcr2015211391].
- [75] Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, Reynaud M, Aubin HJ, et al. Acute and long-

- term effects of cannabis use: a review. *Curr Pharm Des* 2014;20(25):4112-8.
- [76] Hopkins CY, Gilchrist BL. A case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids. *J Emerg Med* 2013;45(4):544-6.
- [77] Pendergraft 3rd WF, Herlitz LC, Thornley-Brown D, Rosner M, Niles JL. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(11):1996-2005.
- [78] Tait RJ, Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54(1):1-13.
- [79] Park M, Yeon S, Lee J, In S. Determination of XLR-11 and its metabolites in hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2015;114:184-9.
- [80] Centers for Disease C. Prevention. Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use—multiple states, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(6):93-8.
- [81] Thornton SL, Wood C, Friesen MW, Gerona RR. Synthetic cannabinoid use associated with acute kidney injury. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51(3):189-90.
- [82] Kamel M, Thajudeen B. A case of acute kidney injury and calcium oxalate deposition associated with synthetic cannabinoids. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015;26(4):802-3.
- [83] Zhao A, Tan M, Maung A, Salifu M, Mallappallil M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury requiring dialysis as a result of concomitant use of atypical neuroleptics and synthetic cannabinoids. *Case reports in nephrology* 2015;2015:235982.
- [84] Durand D, Delgado LL, de la Parra-Pellot DM, Nichols-Vinueza D. Psychosis and severe rhabdomyolysis associated with synthetic cannabinoid use: a case report. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2015;8(4):205-8.
- [85] Sweeney B, Talebi S, Toro D, Gonzalez K, Menoscal JP, Shaw R, et al. Hyperthermia and severe rhabdomyolysis from synthetic cannabinoids. *Am J Emerg Med* 2016;34(1):121e1-2e.
- [86] Inci R, Kelekci KH, Oguz N, Karaca S, Karadas B, Bayrakci A. Dermatological aspects of synthetic cannabinoid addiction. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;1-7. <http://dx.doi.org/10.3109/15569527.2016.1169541> [PMID: 27028361].
- [87] Cha HJ, Seong YH, Song MJ, Jeong HS, Shin J, Yun J, et al. Neurotoxicity of synthetic cannabinoids JWH-081 and JWH-210. *Biomol Ther (Seoul)* 2015;23(6):597-603.
- [88] Behonick G, Shanks KG, Firchau DJ, Mathur G, Lynch CF, Nashelsky M, et al. Four post-mortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22. *J Anal Toxicol* 2014;38(8):559-62.
- [89] Rose DZ, Guerrero WR, Mokin MV, Gooch CL, Bozeman AC, Pearson JM, et al. Hemorrhagic stroke following use of the synthetic marijuana "spice". *Neurology* 2015;85(13):1177-9.
- [90] Takematsu M, Hoffman RS, Nelson LS, Schechter JM, Moran JH, Wiener SW. A case of acute cerebral ischemia following inhalation of a synthetic cannabinoid. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52(9):973-5.
- [91] Bernson-Leung ME, Leung LY, Kumar S. Synthetic cannabis and acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23(5):1239-41.
- [92] Freeman MJ, Rose DZ, Myers MA, Gooch CL, Bozeman AC, Burgin WS. Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana "spice". *Neurology* 2013;81(24):2090-3.
- [93] Ustundag MF, Ozhan Ibis E, Yucel A, Ozcan H. Synthetic cannabis-induced mania. *Case reports in psychiatry* 2015;2015:310930.
- [94] Müller HH, Kornhuber J, Sperling W. The behavioral profile of spice and synthetic cannabinoids in humans. *Brain Res Bull* 2016;126(Pt 1):3-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.10.013> [Epub 2015 Nov 6. PMID: 26548494].
- [95] Peglow S, Buchner J, Briscoe G. Synthetic cannabinoid induced psychosis in a previously nonpsychotic patient. *Am J Addict* 2012;21(3):287-8.
- [96] Klavz J, Gorenjak M, Marinsek M. Suicide attempt with a mix of synthetic cannabinoids and synthetic cathinones: Case report of non-fatal intoxication with AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, alpha-PHP, alpha-PVP and 4-CMC. *Forensic Sci Int* 2016;265:121-4.
- [97] Meijer KA, Russo RR, Adhvaryu DV. Smoking synthetic marijuana leads to self-mutilation requiring bilateral amputations. *Orthopedics* 2014;37(4):e391-4.
- [98] Khan M, Pace L, Truong A, Gordon M, Moukaddam N. Catatonia secondary to synthetic cannabinoid use in two patients with no previous psychosis. *Am J Addict* 2016;25(1):25-7.
- [99] Zurova M, Hoffman RS, Vlahov D, Manini AF. Clinical effects of synthetic cannabinoid receptor agonists compared with marijuana in emergency department patients with acute drug overdose. *J Med Toxicol* 2016;12(4):335-40. <http://dx.doi.org/10.1007/s13181-016-0558-4> [Available on 2017-12-01. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27255136. PMCID: PMC5135672].
- [100] Tyndall JA, Gerona R, DePortu G, Trecki J, Elie MC, Lucas J, et al. An outbreak of acute delirium from exposure to the synthetic cannabinoid AB-CHMINACA. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53(10):950-6.
- [101] Morkl S, Blesl C, Wurm WE, Tmava A. Acute psychosis after consumption of synthetic cannabinoids. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2016;84(3):150-4.
- [102] Miliano C, Serpelloni G, Rimondo C, Mereu M, Marti M, De Luca MA. Neuropharmacology of new psychoactive substances (NPS): focus on the rewarding and reinforcing properties of cannabimimetics and amphetamine-like stimulants. *Front Neurosci* 2016;10:153.
- [103] Sampson CS, Bedy SM, Carlisle T. Withdrawal seizures seen in the setting of synthetic cannabinoid abuse. *Am J Emerg Med* 2015;33(11):1712e3.
- [104] Macfarlane V, Christie G. Synthetic cannabinoid withdrawal: a new demand on detoxification services. *Drug Alcohol Rev* 2015;34(2):147-53.
- [105] Andrabi S, Greene S, Moukaddam N, Li B. New drugs of abuse and withdrawal syndromes. *Emerg Med Clin North Am* 2015;33(4):779-95.
- [106] Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold". *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(27):464-7.
- [107] Nacca N, Vatti D, Sullivan R, Sud P, Su M, Marraffa J. The synthetic cannabinoid withdrawal syndrome. *J Addict Med* 2013;7(4):296-8.
- [108] Labay LM, Caruso JL, Gilson TP, Phipps RJ, Knight LD, Lemos NP, et al. Synthetic cannabinoid drug use as a cause or contributory cause of death. *Forensic Sci Int* 2016;260:31-9.
- [109] Hasegawa K, Wurita A, Minakata K, Gonmori K, Nozawa H, Yamagishi I, et al. Post-mortem distribution of MAB-CHMINACA in body fluids and solid tissues of a human cadaver. *Forensic Toxicol* 2015;33(2):380-7.
- [110] Ibrahim S, Al-Saffar F, Wannenburg T. A unique case of cardiac arrest following K2 abuse. *Case Rep Cardiol* 2014;2014:120607.
- [111] Davis C, Boddington D. Teenage cardiac arrest following abuse of synthetic cannabis. *Heart Lung Circ* 2015;24(10):e162-3.
- [112] Shanks KG, Clark W, Behonick G. Death associated with the use of the synthetic cannabinoid ADB-FUBINACA. *J Anal Toxicol* 2016;40(3):236-9.
- [113] Shanks KG, Behonick GS. Death after use of the synthetic cannabinoid 5F-AMB. *Forensic Sci Int* 2016;262:e21-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.03.004> [Epub 2016 Mar 16. PMID: 27017174].
- [114] Shanks KG, Winston D, Heidingsfelder J, Behonick G. Case reports of synthetic cannabinoid XLR-11 associated fatalities. *Forensic Sci Int* 2015;252:e6-9.
- [115] Adamowicz P. Fatal intoxication with synthetic cannabinoid MDMB-CHMICA. *Forensic Sci Int* 2016;261:e5-10.
- [116] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report 2014: trends and developments. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 201436, <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/963/TDAT14001ENN.pdf> [ISBN: 978-92-9168-694-0. doi:10.2810/32306].

A. Scocard, A. Benyamina, S. Coscas, L. Karila

[117] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance: methyl 2-[[1-(cyclohexylmethyl)

indole-3-carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoate (MDMB-CHMICA), Joint Reports. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 201611, <http://emcdda.europa.eu/>

[system/files/publications/2873/2016.4528\\_WEB.pdf](http://system/files/publications/2873/2016.4528_WEB.pdf) [doi:10.2810/08132 1; ISBN 978-92-9168-925-5].

## Pour en savoir plus

Wiley JL, Marusich JA, Huffman JW, Balster RL, Thomas BF. Hijacking of basic research: the case of synthetic cannabinoids. *Methods Report* 2011;2011.

UNDOC. Synthetic cannabinoids in herbal products. [https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic\\_Cannabinoids.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf). 2011 [accédé le 15 avril 2016].

Werse B, Morgenstern C, Sarvari L, MoSyD, Jahresbericht 2013, Drogentrends in Frankfurt am Main, Centre for Drug Research. 2014.

Dart RC, Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Seifert SA, Heard SE, et al. Poisoning in the United States: 2012 emergency medicine report of the National Poison Data System. *Ann Emerg Med* 2015;65(4):416-22.

Johnson LA, Johnson RL, Portier RB. Current "legal highs". *J Emerg Med* 2013;44(6):1108-15. Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug Alcohol Depend* 2012;120:238-241.

Helander A, Backberg M. Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: results from the Swedish STRIDA project – 10.10.2016. *Forensic Sci Int* 2014.

Howlett AC, Reggio PH, Childers SR, Hampson RE, Ulloa NM, Deutsch DG. Endocannabinoid tone versus constitutive activity of cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol* 2011;163(7):1329-43.



## **Partie 2 : Cathinones de synthèse**

## Partie 2 : Cathinones de synthèse

### 1 – Les cathinones de synthèse

La structure chimique des CaS est inspirée de l'agent psychoactif retrouvé dans une plante, le "khat", utilisée depuis des siècles en Afrique et en Moyen-Orient pour ses propriétés psychostimulantes (2) (5).

La grande majorité de ces substances sont produites en Asie mais également en Europe. Elles sont aisément distribuées au travers du darknet, en plus du marché des drogues habituel (14).

Le cadre légal traditionnel est mis à mal par ces nouveaux modes de distribution. De nombreux pays ont choisi de classer, grâce à leur formule chimique commune, les nouvelles substances quotidiennement repérées, plutôt que de le classer un produit à la fois (5).

Cependant, à ce jour, les CaS représentent encore le second plus large groupe de NSP surveillées par l'EMCDDA. On en comptabilisait 130 en 2017 et leur nombre ne cesse de croître (5).

Les CaS peuvent être utilisées à des fins récréationnelles, à visée de remplacement des drogues "classiques". Une utilisation plus problématique de ces drogues est celle qui en est faite au cours de réunions en groupes pour de véritables marathons sexuels. La pratique de « chem sex », voire de « slam » si injectées, est associée à une réaugmentation de maladies sexuellement transmissibles et transmissibles par le sang (9).

La première CaS déclarée auprès de l'EMCDDA correspondait à la méthylone en 2005, suivie de la méphédrone en 2007 (malgré sa synthèse datant probablement de 1929) (2). Depuis, de très nombreuses molécules ont rejoint les rangs de cette classe de NSP.

### 2 – MDPV et $\alpha$ -PVP, de nouveaux chefs de file à part entière

La MDPV, synthétisée dès 1969, a été ajoutée à la liste des NSP en 2007 (2).

Suite au classement de celle-ci sur la liste des produits illicites, des composés secondaires ont fait leur apparition. En 2016, les CaS les plus communément saisies comprenaient l'  $\alpha$ -PVP, nouveau chef de file de ce grand groupe de NPS (5) (15).

La MDPV, ainsi que l'  $\alpha$ -PVP, se distinguent des autres CaS, étant plus proches, en termes d'effets, de la cocaïne plutôt que des amphétamines. Les cas rapportés d'intoxications non mortelles voire de décès en lien avec ces deux substances s'accumulent. De même que pour les CS, le potentiel addictif et les complications chroniques associées à l'usage restent nettement sous-évalués.

Il est essentiel d'informer les acteurs de santé et la population des risques potentiels que présentent ces substances.

**Correspond à :** Karila L., Lafaye G., Scocard A., Cottencin O., Benyamina A., May 2018. MDPV and  $\alpha$ -PVP use in humans: The twisted sisters. *Neuropharm* 134(Pt A):65-72.

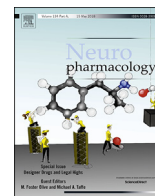
**Résumé en anglais :**

*The new psychoactive substances phenomenon continues to represent a considerable public health challenge. Synthetic cathinones are  $\beta$ -keto amphetamine analogues, also known as legal highs, research chemicals, bath salts. These drugs have surfaced as a popular alternative to other illicit drugs of abuse, such as cocaine, MDMA, and methamphetamine, due to their potent psychostimulant and empathogenic effects. Pyrovalerone cathinones ( $\alpha$ -pyrrolidinophenones) form a distinct group of designer cathinones, such as MDPV.*

*After being listed as an illegal product, "second generation" compounds such as  $\alpha$ -PVP, sharing a very similar chemical structure with MDPV, were developed. Clinical effects of these compounds are individual, dose- and route of administration-dependent. Both of them have been involved in an increased number of, not only acute intoxications but also fatalities over the past few years, raising concerns in the medical field. In this paper, we will review the available data regarding the use and effects of MDPV and  $\alpha$ -PVP in humans in order to highlight their impact on public health. Health actors and general population need to be clearly informed of potential risks and consequences of these 2 novel psychoactive substances spread and use. The literature search conducted led to the identification of potentially 83 relevant articles. All articles were screened from their abstracts to determine their relevance in the framework of the current review. This article is part of the Special Issue entitled 'Designer Drugs and Legal Highs.'*

**Résumé en français :**

*Le phénomène des nouveaux produits de synthèse (NPS) continue à représenter un challenge de taille en matière de santé publique. Les cathinones de synthèse sont des analogues des  $\beta$ -keto amphétamines, connues aussi sous le nom des « legal highs », « research chemicals », sels de bain, ... Ces drogues ont fait surface sur le marché des drogues illicites, représentant une alternative intéressante à la cocaïne, MDMA ou méthamphétamine, du fait de leur fort potentiel psychostimulant et empathogène. Les cathinones pyrovalerone ( $\alpha$ -pyrrolidinophenones) forment un groupe distinct des autres cathinones de synthèse, telles que la MDPV. Suite au classement de celle-ci comme substance illégale, des composés de « seconde génération » tel que l'  $\alpha$ -PVP, possédant une structure analogue très proche du composé d'origine, ont fait leur apparition. Les effets de ces substances sont individu-, voie d'administration-, dose-dépendant. La MDPV et l'  $\alpha$ -PVP sont impliqués dans un nombre croissant d'intoxications aiguës mais aussi de décès, source d'inquiétudes dans le champ médical. Dans ce papier, nous avons réuni les connaissances actuelles au sujet de l'usage et des effets de ces deux substances afin d'informer les acteurs de santé et la population des effets potentiels et conséquences en lien avec leur propagation et consommation. La revue de la littérature actuelle a permis d'identifier 83 articles potentiellement pertinents. Dans un premier temps, tous les articles lus ont été sélectionnés en fonction de leur résumé qui semblait faire penser que le papier pouvait contribuer de façon significative à la revue actuelle. Cet article fait partie d'un numéro spécial nommé « Designer Drugs and Legal Highs ».*



## Invited review

MDPV and  $\alpha$ -PVP use in humans: The twisted sisters

Laurent Karila<sup>a, b, \*</sup>, Geneviève Lafaye<sup>a</sup>, Amandine Scocard<sup>c</sup>, Olivier Cottencin<sup>d</sup>,  
Amine Benyamina<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Addiction Research and Treatment Center, Paul Brousse Hospital, Paris-Sud University, F-94800 Villejuif, France

<sup>b</sup> INSERM U1000, Orsay, France

<sup>c</sup> Service de psychiatrie et d'addictologie, F-33000 Bordeaux, France

<sup>d</sup> Univ. Lille, CNRS, CHU Lille, UMR 9193 — Psychiatry and Addiction Medicine Department, F-59000 Lille, France

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 19 June 2017

Received in revised form

1 October 2017

Accepted 6 October 2017

Available online 10 October 2017

## Keywords:

Alpha-PVP

MDPV

Synthetic cathinones

New psychoactive substances

Adverse effects

Fatalities

## ABSTRACT

The new psychoactive substances phenomenon continues to represent a considerable public health challenge. Synthetic cathinones are  $\beta$ -keto amphetamine analogues, also known as legal highs, research chemicals, bath salts. These drugs have surfaced as a popular alternative to other illicit drugs of abuse, such as cocaine, MDMA, and methamphetamine, due to their potent psychostimulant and empathogenic effects. Pyrovalerone cathinones ( $\alpha$ -pyrrolidinophenones) form a distinct group of designer cathinones, such as MDPV. After being listed as an illegal product, “second generation” compounds such as  $\alpha$ -PVP, sharing a very similar chemical structure with MDPV, were developed. Clinical effects of these compounds are individual, dose- and route of administration-dependent. Both of them have been involved in an increased number of, not only acute intoxications but also fatalities over the past few years, raising concerns in the medical field. In this paper, we will review the available data regarding the use and effects of MDPV and  $\alpha$ -PVP in humans in order to highlight their impact on public health. Health actors and general population need to be clearly informed of potential risks and consequences of these 2 novel psychoactive substances spread and use. The literature search conducted led to the identification of potentially 83 relevant articles. All articles were screened from their abstracts to determine their relevance in the framework of the current review.

This article is part of the Special Issue entitled ‘Designer Drugs and Legal Highs.’

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Contents

1. Introduction	66
2. MDPV (3,4-methylenedioxypropylvalerone)	67
2.1. Description of the substituted cathinone	67
2.2. Route of administration	67
2.3. Epidemiological data	68
2.4. Clinical data	68
2.5. Adverse effects	68
2.5.1. General effects	68
2.5.2. Cardiovascular effects	68
2.5.3. Neurological effects	68
2.5.4. Infectious diseases	68
2.5.5. Psychiatric effects	68
2.5.6. Others	68
2.6. Addictive potential	69

\* Corresponding author. Addiction Research and Treatment Center, Paul Brousse Hospital, Paris-Sud University, F-94800 Villejuif, France.

E-mail address: [laurent.karila@aphp.fr](mailto:laurent.karila@aphp.fr) (L. Karila).

2.7. Fatalities .....	69
3. $\alpha$ -PVP ( $\alpha$ -pyrrolidinopentiophenone) .....	69
3.1. Description of the substituted cathinone .....	69
3.2. Route of administration .....	69
3.3. Epidemiological data .....	69
3.4. Clinical data .....	70
3.5. Adverse effects .....	70
3.5.1. General effects .....	70
3.5.2. Cardiovascular effects .....	70
3.5.3. Neurological effects .....	70
3.5.4. Infectious diseases .....	70
3.5.5. Psychiatric effects .....	70
3.6. Addictive potential .....	70
3.7. Fatalities .....	70
4. Conclusion .....	70
Conflict of interest .....	71
References .....	71

## 1. Introduction

The new psychoactive substances phenomenon continues to represent a considerable public health challenge (EMCDDA, 2017). Named as designer drugs, they include, among others, synthetic cathinones, synthetic cannabinoids, phenethylamines, tryptamines and phencyclidine-type substances, aminoindanes (Karila et al., 2015a) (Karila et al., 2016; Salomone et al., 2016; Scocard et al., 2017). Synthetic cathinones are one class structurally related to the cathinone, a psychoactive alkaloid found in khat plant (*Catha Edulis*). This plant has been used for hundreds of years for its mild stimulant properties in East African and Middle Eastern regions and known by Europeans in the late 18th century. These  $\beta$ -keto amphetamine analogues are also known as legal highs, research chemicals, bath salts, plant food or glass cleaner and labeled « not for human use » (Cottencin et al., 2014). They have surfaced as a popular alternative to other illicit drugs of abuse, such as cocaine, MDMA, and methamphetamine, due to their potent psychostimulant and empathogenic effects (Ellefson et al., 2016). Mephedrone (4-methylmethcathinone), methylone (3,4-methylenedioxy-methcathinone), 3,4-methylenedioxypropylone (MDPV), methylethcathinone (4-MEC), 3-fluoromethcathinone (3-FMC), 4-fluoromethcathinone (4-FMC), buphedrone ( $\alpha$ -methylamino-butylphenone), butylone ( $\beta$ -keto-*N*-methyl-3,4-benzodioxolylbutanamine), methedrone (4-methoxymethcathinone), pentedrone ( $\alpha$ -methylaminovalerophenone) and naphyrone (naphthylpyrovalerone) are some of the most well-known synthetic cathinones (Karila and Reynaud, 2011) (German et al., 2014). The overwhelming majority of them is produced in China and South East Asian countries (German et al., 2014) but also in Europe (Poland, Netherlands) (EMCDDA, 2017). Constant modification of the chemical structure by covert laboratories allows manufacturers to stay one step ahead of the legal process. During the last decade, the development of online marketplaces (i.e. same characteristics as legitimate online marketplaces such as eBay and Amazon or darknet), facilitated by the emergence of new internet technologies, has been seen. It exists in parallel with the physical drugs market. Various strategies are used to conceal both transactions and the physical locations of servers (anonymisation services, cryptocurrencies for making relatively untraceable payments, encrypted communication between market participants) (EMCDDA, 2017).

In 2015, almost 80 000 seizures of new psychoactive substances were reported through the European Early Warning System.

Together, the SC and synthetic cannabinoids accounted for over 60% of all seizures of new substances in 2015 (EMCDDA, 2017). The five most commonly seized cathinones in 2015 were  $\alpha$ -pyrrolidinoverophenone ( $\alpha$ -PVP), 3-MMC, ethylone, 4-CMC and pentedrone (EMCDDA, 2017). Other groups included non-controlled benzodiazepines and potent narcotic analgesics, such as fentanyl, which may be sold as heroin (EMCDDA, 2016a).

An increasing number of countries are including NPS in their general population surveys. In a 2010 national survey, 0.7% of the Spanish students declared the use of legal high during their lifetime and 0.4% mephedrone. In the same year, about 20% of 14–20 year-old United Kingdom subjects reported mephedrone use. Since 2011, 11 European countries have reported national estimates of the NPS use. Last year prevalence of NPS use in young adults, aged 15–24, ranged from 0.0% in Poland to 9.7% in Ireland. In France, MDPV and 4-MEC were among the 10 most popular NPS sold online during 2010–2011. In 2014, a survey in Finland estimated last year use of synthetic cathinones to be 0.2% among young people aged 15 to 24, while in France an estimated 4% of 18- to 34-year-olds reported having ever smoked synthetic cannabinoids. In 2014–2015, last year use of mephedrone among young people aged 16 to 24 was estimated at 1.9% (For review, see (EMCDDA, 2016a)). At the end of 2015, a total of 644 NPS were registered to the United Nations Office of Drugs and Crime (UNODC) Early Warning Advisory on NPS by 102 different countries (UNODC, 2016). For the first time in history, the number of unregulated NPS on international drug markets now exceeds those under international control (UNODC, 2016). The rapid spread of NPS forces member countries of the European Union to adapt their response to the potential new dangers that may cause (EMCDDA, 2016a). In July 2012, synthetic cathinones and derivatives were classified as illicit substances by the Agence Nationale de Sécurité du Médicament in France (JO, 2012). The Drug Enforcement Administration (DEA) places 10 synthetic cathinones (4-MEC; 4-methyl- $\alpha$ -pyrrolidinopropiophenone (4-MePPP);  $\alpha$ -pyrrolidinopentiophenone ([ $\alpha$ ]-PVP); butylone (bk-MBDB); pentylone (bk-MBDP); 4-FMC; 3-FMC; naphyrone;  $\alpha$ -pyrrolidinobutiophenone ([ $\alpha$ ]-PBP)) and their optical, positional, and geometric isomers, salts and salts of isomers, into schedule I of the Controlled Substances Act (DEA, 2017). In the United Kingdom, MDPV was first classified as a Class B drug under The Misuse of Drugs Act 1971 (Amendment) Order 2010 and has been now placed under the New Psychoactive Act 2016 (PSA, 2016). In March 2015, MDPV was included in Schedule II of the Convention on Psychotropic Substances of 1971 by the UNODC (UNODC, 2015).

Pyrovalerone cathinones ( $\alpha$ -pyrrolidinophenones), such as MDPV, form a distinct group of designer cathinones (Cameron et al., 2013). After being listed as an illegal product, “second generation” compounds such as  $\alpha$ -PVP, sharing a very similar chemical structure with MDPV, were developed (Glennon, 2014). While synthetic cathinones are known to be amphetamine-like compounds, MDPV and  $\alpha$ -PVP act more specifically as cocaine-like compounds (in reference to transporter inhibition without release) (Smith et al., 2017b). Clinical effects of MDPV and  $\alpha$ -PVP, as other NPS, are individual, dose- and route of administration-dependent (Prosser and Nelson, 2012). Both of them have been involved in an increased number of, not only acute intoxications but also fatalities over the past few years, raising concerns in the medical field over the past few years (EMCDDA, 2015).

Health actors and general population need to be clearly informed of potential risks and consequences of NPS spread and use. In this paper, we will review the available data regarding the use and effects of MDPV and  $\alpha$ -PVP in humans in order to highlight their impact on public health. A literature search was limited to years 2006–2017 based on PubMed, Google Scholar, Erowid, and governmental websites, the European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA, Lisbon), Early Warning Reports from European Union (EU-EWS), National Reitox, United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), using the following keywords alone or in combination “new psychoactive substances”, “synthetic cathinones”, “substituted cathinones”, “MDPV”, “ $\alpha$ -PVP”, “methylenedioxypropylvalerone”, “ $\alpha$ -pyrrolidinopentiophenone”, “adverse effects”, “fatalities” and “substance use disorder”. The literature search conducted led to the identification of potentially 83 relevant articles. All articles were screened from their abstracts to determine their relevance in the framework of the current review.

## 2. MDPV (3,4-methylenedioxypropylvalerone)

### 2.1. Description of the substituted cathinone

In 1969, MDPV (see Fig. 1) was initially developed as a treatment for chronic fatigue and as an appetite suppressant by Boehringer Ingelheim (EMCDDA, 2015). MDPV (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>; molecular weight: 275.3 g/mol) has a pyrrolidine ring and a tertiary amino-group. The systematic chemical name is (*RS*)-1-(benzo[d]furan-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one. Its lipophilic properties allows it to cross easily the blood brain barrier (Coppola and Mondola, 2012). Its molecular arrangement contributes to an increased affinity for the dopamine transporter (DAT).

MDPV is a highly selective and potent uptake blocker at monoamine transporters such as DAT and norepinephrine (NET)

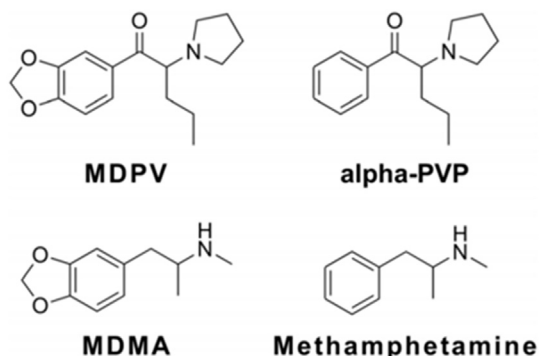


Fig. 1. Molecular structures of MDPV,  $\alpha$ -PVP, MDMA and Methamphetamine.

when compared to cocaine (Baumann et al., 2013a). This drug does not act as a transporter substrate like mephedrone and methylone (Marusich et al., 2014). When compared to cocaine, MDPV is 50-fold more potent at DAT and 10-fold more potent at NET. Taken together, the in vitro results indicate that MDPV is a pure catecholamine-selective transporter blocker (Baumann et al., 2013b). The robust stimulation of dopamine transmission by MDPV predicts serious potential for abuse. It also may provide a mechanism to explain the adverse effects observed in humans taking high doses of this drug (Baumann et al., 2013a). MDPV also downregulates glutamate transporter subtype I (GLT-1) and produces rewarding and locomotor-activating effects that are reduced by a GLT-1 activator (Gregg et al., 2016).

Detected for the first time in 2006 in Japan, then in 2007 in Germany, in 2008 in Finland, in the United Kingdom and in Poland, this NPS was the most popular of all pyrovalerone derivatives in Europe, the USA and Japan (EMCDDA, 2015). The freebase form of MDPV is a brown or yellow-green powder, while the hydrochloride salt is a tan-white crystalline powder. Tablets, powder-filled capsules or liquids sold throughout Europe containing MDPV are marketed as Energy One, Super Coke ... (Zawilska and Wojcieszak, 2017). This drug has also other street names (see Table 1). Paper doses, also known as blotters, have been described in Finland and Poland. MDPV has also been sold as ecstasy, cocaine, mephedrone for example (EMCDDA, 2015).

### 2.2. Route of administration

MDPV is primarily used orally, by snorting (insufflation) and by smoking. Less common routes of administration include intravenous injection (« slam »), buccal, sublingual and rectal application (Stanciu et al., 2017). Effects of MDPV occur with a dose as low as 3–5 mg and the average dose ranges from 5 to 20 mg (insufflation 5–11 mg; oral 8–15 mg; rectal 6–12 mg) (EMCDDA, 2015). The risk of overdose is high, since packages usually contain as much as 500 mg and some labels suggest escalating the dose to more than 50 mg. Redosing in a single session is very common. Its short duration of action leads users to consume numerous doses in succession (EMCDDA, 2015), to counteract the unpleasant comedown effects. Furthermore, some users mix routes, e.g., intravenous with oral, or nasal with oral. Accumulating evidence

Table 1  
Street names of MDPV and  $\alpha$ -PVP.

Street names of MDPV	Street names of $\alpha$ -PVP
• Ivory Wave NRG-1	• Flakka
• MDPK	• Gravel
• Magic	• PVP
• Super Coke	• Grind
• Blow, Snowblow	• Crystal love
• Cloud 9	• Pure NRG
• Ocean charge plus	• Snow Blow
• White lightning	• Vanilla Sky
• Scarface	
• Hurricane Charlie	
• Doves red	
• Eight ballz,	
• Dogs Bollix	
• Kamikadze	
• Extreme Stardust	
• Coco Jumbo	
• Xtacy, Sextasy	
• Generation 2012	
• El Padrino	
• Sunrise	
• TechnoGreenway speedway	
• Dana, Olga, Lena, Eva, Clara, Marketa, Jana, ...	

indicate that mephedrone and MDPV were combined with several other drugs in order to reduce the harmful effects or to enhance the desired ones (Karila et al., 2015b). Popular combinations are between mephedrone/MDPV and alcohol, propranolol or another  $\beta$ -blocker to counteract tachycardia (Zawilska, 2014).

### 2.3. Epidemiological data

Various populations of psychoactive drug users use NPS such as MDPV. Typical cathinone users are males in their thirties. They are seldom drug naïve and regularly co-ingest illicit drugs (Romanek et al., 2017). MDPV use rapidly increased in the festival scene (Ashrafoun et al., 2016). Concerns arise about MDPV being used in men having sex with men parties or Chem Sex Parties (Karila et al., 2015b) (EMCDDA, 2014). There is also the emergence of a population of young adults attending alternative parties. Opioid and cocaine users may switch their drug consumption to cathinones or include them in their drug-using repertoire (Karila et al., 2015b).

According to the EMCDDA reports, MDPV has been available on the EU drugs market since 2008 (EMCDDA, 2014). Based on information available on the Internet, MDPV, mephedrone and naphyrone were among the 30 most common substances or products out of 414 identified between January 2008 and December 2009 based on their increasing popularity across forums, websites and other online resources in 8 languages, i.e., English, Finnish, Norwegian, Dutch, Italian, German, Spanish and Swedish (EMCDDA, 2014). In 2009, the most widely abused cathinones in the US were MDPV and methylone while in the European countries it was mephedrone (German et al., 2014). Twenty-seven Member States, Norway and Turkey reported detections of MDPV. More than 4500 individual cases of MDPV powder have been reported (amounting to an excess of 200 kg of seized MDPV). The vast majority of these are small cases. However, 45 of them were in excess of 500 g. In Hungary, seizures of MDPV tablets increased from 551 tablets in 2009–8522 tablets in 2012. According to German authorities, no links between the involvement of organised crime groups in the production, trafficking and/or distribution of MDPV were suggested (EMCDDA, 2014).

MDPV is usually purchased on the Internet but may also be found in head shops or bought from street-level dealers. On the Internet, MDPV is often marketed as plant food or bath salts (Kyle et al., 2011). By 2011, the average price ranged from approximately 25–35 dollars per half gram package while in Europe prices ranged between 18 and 25 Euros per gram (Zawilska and Wojcieszak, 2013). In 2015, France reported that MDPV was sold at between 2 and 15 euros per gram. In Italy, prices were from 14.95 euros for 0.5 g to 169 euros for 10 g. Spain reported that when MDPV was sold as cocaine, the price was 50–60 euros per gram. When it was sold as MDPV, the price was 20 euros per gram (EMCDDA, 2014).

### 2.4. Clinical data

Total duration of effects for MDPV is 2–3.5 h (insufflation) (EMCDDA, 2014). MDPV used intranasally elicits rapid and short lasting effects which appear within 5–20 min, reach the peak in 30–100 min, and last for an hour. Orally ingested MDPV (both in the form of powder and tablet) exerts its psychoactive effects after 30 min to 3 h which then last for 0.5–3 h. The decrease of psychoactive effects may be found from 2 to 48 h (oral) or 1–7 days (intranasal) (Adamowicz et al., 2013) (Baumann et al., 2017).

MDPV-related psychoactive effects resembling those of cocaine. Positive subjective effects are empathy, euphoria, elevated mood, increased self-esteem, talkativeness, increased concentration, increased sociability, increased productivity, increased motivation,

alertness, motor excitation, sexual arousal, and increased libido (Stanciu et al., 2017).

### 2.5. Adverse effects

Reported adverse effects do not only concern acute toxicity but also chronic toxicity, and its abuse liability and addictive potential. Negative side effects increase with higher doses (White, 2016). Up to 107 non-fatal MDPV intoxications, with the symptoms listed below, were reported in Europe (EMCDDA, 2014).

#### 2.5.1. General effects

MDPV has been shown to induce hyperthermia, dehydration, sweating, reduced enjoyment of eating, loss of appetite and disturbed sleep patterns (EMCDDA, 2014).

#### 2.5.2. Cardiovascular effects

Cardiovascular effects, such as tachycardia, arrhythmias and hypertensive episodes, have been described. MDPV has been shown to be cardiotoxic, leading to severe cardiomyopathy, Acute coronary syndrome (Schindler et al., 2016) (Sivagnanam et al., 2013; Abbott and Smith, 2015).

#### 2.5.3. Neurological effects

Numerous secondary neurological side effects have been reported: restlessness, consciousness alterations, involuntary body movements, nystagmus, mydriasis, blurred vision, headache, myoclonus, tightened jaw muscles, grinding teeth (trismus and bruxia), confusion, cerebral vasoconstriction leading to several possible neurological and severe outcomes (Cottencin et al., 2014) (Prosser and Nelson, 2012; EMCDDA, 2014).

#### 2.5.4. Infectious diseases

Due to route of administration and sexual risk-taking, HIV, hepatitis B, hepatitis C, and other sexually transmitted diseases are on the rise (Cottencin et al., 2014).

#### 2.5.5. Psychiatric effects

Agitation, paranoia, residual depressed mood, excessive excitation/hyperactivity, tachypsychadelusions, disorganized thoughts, suicidality or anxiety may be observed (Stanciu et al., 2017) (Froberg et al., 2015) (Weaver et al., 2015). Psychotic symptoms (Vallersnes et al., 2016) and behavioral patterns are source of numerous admissions at the emergency department. Excited delirium syndrome has been described. Its symptoms include delirium, agitation, hyperthermia, tachycardia, a period of conceding defeat, and cardiac arrest (Murray et al., 2012) (Penders et al., 2012). MDPV was found to have a strong association with hallucinations, psychosis, higher than what it is with mephedrone for example (Vallersnes et al., 2016). Excessive sympathetic activation due to MDPV is accompanied by erratic behaviors (EMCDDA, 2014). Extreme agitations may lead to restraining the patient, asking a specific vigilance due to risk of rhabdomyolysis and previous known death by multiorgan failure (Valsalan et al., 2017). Like cocaine, cognitive alterations may exist (Karila et al., 2012) but specific studies should be conducted.

#### 2.5.6. Others

MDPV may be source of respiratory arrest, renal failure, CPK elevation, hypovolemia, bone pain, necrotizing fasciitis, hepatotoxicity (Valente et al., 2016), nausea, emesis, ischemic colitis (Gavriilidis et al., 2015), disseminated intravascular coagulation (EMCDDA, 2014). Serotonin syndrome is a consequence of MDPV use, since it hardly acts serotonergic (Mugele et al., 2012).

Overdosing on MDPV will lead to violence, homicidal combative

behavior, self-mutilation, coma, and death (Cottencin et al., 2014; EMCDDA, 2014) (Banks et al., 2014).

### 2.6. Addictive potential

There is a lack of hard evidence on human addictive potential. However, MDPV has reinforcing properties and activates brain reward circuitry, suggesting a potential for addiction in humans (Gannon et al., 2017). The development of craving, tolerance, dependence and withdrawal syndrome was reported after the frequent use of high doses of MDPV (Andrabi et al., 2015). More studies are needed to identify the potential of abuse in humans.

### 2.7. Fatalities

MDPV intoxication has been reported as a cause of death in a few cases. In 2014, in Europe, a total of 99 fatalities associated with MDPV were analytically confirmed. These were reported by Finland (40), the United Kingdom (UK) (32), Sweden (21), Poland (3), France, Austria, Norway (one for each country) (EMCDDA, 2014). The first death due to MDPV use was reported by Murray and colleagues (Murray et al., Beuhler).

Forty deaths occurred in Finland between September 2009 and August 2013. MDPV was reported in 20 cases. Other substances were associated in the 20 other cases (benzodiazepines, ethanol, amphetamine, buprenorphine, morphine and pregabalin). Causes of death reported were accidental poisoning, suicidal poisoning, suicide (from crush injuries, by hanging, by carbon monoxide poisoning), unspecified intoxication, unspecified death and cirrhosis of liver, accidental injury to thoracic aorta, accidental death due to multiple rib fractures, infective myocarditis disease and homicide (EMCDDA, 2014). Thirty two deaths were reported in the UK between January 2010 and 2013. MDPV was not the sole cause noted in any of the cases. Other reported substances were mephedrone, 4-fluoromethcathinone, cocaine, amphetamine, MDMA and other controlled drugs (EMCDDA, 2014). In 2012, in Austria, a young man died from butylone overdose in combination with MDPV, methylone and 4-MEC. The cause of the French death, which occurred in October 2012, was drowning. MDPV, PVP, pentedrone, hydroxyzine, benzodiazepines, cannabinoic acid and ethanol were reported (EMCDDA, 2014).

In a German retrospective single-center study of patients treated for acute cathinone intoxication and complications of cathinone use between January 2010 and January 2016, two deaths may be due to MDPV use in 2014–15 (Romanek et al., 2017). A case of a fatal intoxication in Cyprus related to MDPV and pentedrone intake combined with antipsychotic and antidepressant substances was reported. A 42-year old man with a history of serious psychiatric illness was found unresponsive in his bed. Seized materials were also found close to his body. The forensic autopsy reported myocardial infarction due to multidrug intoxication (Liveri et al., 2016). In the United States, postmortem toxicological analysis identified MDPV in 15 out of 23 cases (Marinetti and Antonides, 2013).

Several cases of death linked to MDPV were reported in the United States (hyperthermia, rhabdomyolysis, coagulopathy, anemia, thrombocytopenia, acidosis, anoxic brain injury, disseminated intravascular coagulation (Young et al., 2013), suicide, homicide, car accident, multiorgan failure).

## 3. $\alpha$ -PVP ( $\alpha$ -pyrrolidinopentiophenone)

### 3.1. Description of the substituted cathinone

$\alpha$ -PVP was first described in 1963 in the  $\alpha$ -pyrrolidino

valerophenones (Wander, 1963) and the  $\alpha$ -pyrrolidino ketones literature (Thomae, 1963). The synthesis of  $\alpha$ -PVP was also described in 1967 in a patent on  $\alpha$ -pyrrolidino ketones by Boehringer Ingelheim (Boehringer Ingelheim, 1967).  $\alpha$ -PVP is known as 1-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl) pentan-1-one (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO; molecular weight: 231.34 g/mol) (EMCDDA, 2015). The presence of the lipophilic pyrrolidinyl group increases the ability to cross the blood-brain barrier. As MDPV,  $\alpha$ -PVP acts as a monoamine transporter inhibitor and does not induce transporter-mediated efflux (Marusich et al., 2014) (Zawilska and Wojcieszak, 2017) (Glennon and Young, 2016) (Meltzer et al., 2006) (Rickli et al., 2015). The stimulatory effect of  $\alpha$ -PVP on the central nervous system is mediated, at least in part, by the D1 and D2 receptors (Kaizaki et al., 2014). With  $\alpha$ -PVP, full substitution for the discriminative stimulus effects of cocaine are detected (Smith et al., 2017a).

MDPV and  $\alpha$ -PVP have been shown to be highly potent and efficacious reinforcers (Nguyen et al., 2016).  $\alpha$ -PVP, despite being known as a second-generation bath salt, is actually the structural parent of the first generation synthetic cathinone MDPV and has many characteristics in common (Glennon and Young, 2016) (Marusich et al., 2014).

$\alpha$ -PVP is a white or off-white odorless crystalline powder form. It has been detected in tablets, powder-filled capsules, liquids, blotters and jelly gums (Zawilska and Wojcieszak, 2017). It has been detected as an active component of herbal highs in Poland between 2013 and 2015 (Byrska et al., 2017).

In France, it was reported that  $\alpha$ -PVP was sold as MDMA, cocaine and amphetamine. In Ireland, it was sold as cocaine or methamphetamine. It has also been reported as being sold by its own name, in small quantities (grams) or in wholesale quantities (kilograms) on the internet (EMCDDA, 2016b).

$\alpha$ -PVP can be found on the clandestine market as « grind » (Belgium), « flakka » (Croatia, Cyprus, the United Kingdom and Turkey), « gravel » (Cyprus and Turkey) (EMCDDA, 2015) (see Table 1). Other products labeled as legal highs have been reported to contain  $\alpha$ -PVP: i.e. NRG3 (France, UK), Pure NRG (Germany), A-1 PUP (Italy), 1NRG (Belgium), Ocean Breath, (Cyprus), Guarana Coco jumbo (Czech Republic), ... (EMCDDA, 2015).

### 3.2. Route of administration

Routes of administration include snorting, smoking/inhalation, injection, oral (ingestion), sub-lingual, rectal and mixed routes (oral and injection) (Zawilska and Wojcieszak, 2017). Another route of administration that needs to be addressed consists in vaporizing drugs in e-cigarettes (Marusich et al., 2016). The minimal dose required to induce a psychoactive effect may occur with oral doses of 1–2 mg, and strong effects were reported with oral doses of 20–25 mg. Some users reported intakes up to 100 mg (Erowid, 2017) (EMCDDA, 2015).

### 3.3. Epidemiological data

There are no available prevalence surveys concerning  $\alpha$ -PVP use in the general population. This drug is usually purchased by the user himself, through various sources on the internet and street level drug dealers. Based on the available data, it appears that it is used in the same environment as other psychostimulants, typically home environments and the nightlife scenery (EMCDDA, 2016b).

$\alpha$ -PVP users are most likely to be recreational users and problem drug users, including people who inject drugs and polydrug users. Another group of users are the ones unaware that they used this drug, sold on the illicit drug market as MDPV or ecstasy (Zawilska and Wojcieszak, 2017).

The first official notification of  $\alpha$ -PVP to the EMCDDA–Europol



dates from April 2011, from the French National Focal Point. Approximately, 5 kg of white powder containing  $\alpha$ -PVP and pentedrone was seized by French customs authorities in February 2011 (EMCDDA, 2015). It has been detected in 28 European Member States, Turkey and Norway. Multi-kilogram quantities of  $\alpha$ -PVP have been seized at European borders, which usually originate from China (EMCDDA, 2015). It was classified as a U.S. Schedule I substance in March of 2014 (DEA, 2017).

In addition to importation, 2 illicit production sites synthesizing  $\alpha$ -PVP (being intended for the domestic market and export) have been seized in Poland. It demonstrates that the capability to manufacture  $\alpha$ -PVP exists within the EU.  $\alpha$ -PVP was also found in drug trafficking production sites, along with other substances in Hungary, Turkey, Latvia and Norway (EMCDDA, 2016b).

In 2015,  $\alpha$ -PVP was typically sold, on the internet, as a research chemical. The mean price for 1 g was 17.50 euros. The higher the amount of drugs was, the lower the price was. The mean price for 10 g (26 sites) was 134.50 euros (63–180 euros; 13.45 euros/g); for 100 g, it was 594.50 euros (270–1200 euros; 5.94 euros/g); for 1 kg, it was 2490 euros (1260–3600 euros; 2.49 euros/g) (EMCDDA, 2016b). In the USA, doses are typically sold on the street for 4 or 5 dollars (Zawilska and Wojcieszak, 2017).

### 3.4. Clinical data

$\alpha$ -PVP delivers a rapid high that can last 1–3 h, symptoms last from hours to days with lingering effects for weeks after it has been consumed. Though rapid, the peak may be reached in 10–40 min, putting up at risk unexperienced users that may ingest more product and overdose (Stanciu et al., 2017). Re-dosing after 30–120 min has been reported. People can use  $\alpha$ -PVP 2 or 3 times in a short period of time. It leads to impulsive behavior which results in continuous re-dosing (EMCDDA, 2015). Main positive subjective effects are enhanced energy, euphoria, empathy, openness, and increased libido (Marusich et al., 2016) (Zawilska and Wojcieszak, 2017).

### 3.5. Adverse effects

A number of negative effects have been described (Erowid, 2017) (Fratantonio et al., 2015) (Crespi, 2016) (Giese et al., 2015) (Grapp et al., 2016). The main clinical manifestations are tachycardia, agitation, hypertension, hallucinations, and delirium (EMCDDA, 2016b). Although people use  $\alpha$ -PVP for its potential euphoric high, symptoms are known to easily escalate into extreme agitation, paranoia, aggression, insomnia, and delusions (Crespi, 2016). These adverse effects can persist for several days (Rojek et al., 2016).

#### 3.5.1. General effects

Sympathomimetic toxicity such as mydriasis, tremor, hyperthermia, sweat and diaphoresis (EMCDDA, 2016b); lack of appetite, dehydration and irritation burns (if vaporized) (Marusich et al., 2016) have been reported.

#### 3.5.2. Cardiovascular effects

Cardiovascular effects, such as chest pain, tachycardia, hypertensive episodes, visible superficial vasoconstriction have been described (Marusich et al., 2014).

#### 3.5.3. Neurological effects

Numerous secondary neurological side effects have been reported: restlessness, myoclonus, convulsions, seizures, confusion, loss of consciousness (EMCDDA, 2016b).

#### 3.5.4. Infectious diseases

Due to route of administration and sexual risk-taking, Hepatitis B, hepatitis C, HIV, STDs are possible (EMCDDA, 2016b).

#### 3.5.5. Psychiatric effects

Transient or residual symptoms have been reported (Marusich et al., 2014): agitation, anxiety, insomnia, delusions, bizarre behaviors, paranoid psychosis (Crespi, 2016), violent outbursts, agitated delirium, psychomotor agitation, cognitive deficits (EMCDDA, 2016b).

### 3.6. Addictive potential

$\alpha$ -PVP has a high risk for abuse in human users (Aarde et al., 2015). This drug seems to possess a potential for compulsive abuse similar to that of methamphetamine and MDPV but much greater than that of 4-MEC and MDMA self-reported experiences from users account for extreme craving and risk for binge consumption (EMCDDA, 2015) (Cheong et al., 2017).

### 3.7. Fatalities

Numerous deaths have been reported and associated with the appearance of  $\alpha$ -PVP on the new drugs market (Simonsen et al., 2015) (EMCDDA, 2016b). In animal studies, the median lethal dose of  $\alpha$ -PVP hydrochloride administered intravenously to mice was 38.5 mg/kg but no correlation has been determined between side effects and  $\alpha$ -PVP concentrations in humans (EMCDDA, 2016b).

From 2012 to 2015, a total of 115 deaths - in which  $\alpha$ -PVP was analytically confirmed - were reported by eight Member States in Europe. In 23 cases, it was reported as the cause of death or as a contributing factor. In 5 cases,  $\alpha$ -PVP was the only substance detected (EMCDDA, 2015). From 2012 to 2015, 21 cases involving alpha-PVP were submitted to the Virginia Western Department of Forensic Science Laboratory in the USA. Three fatalities during this period were determined to be linked with  $\alpha$ -PVP (Wright and Harris, 2016). The cause of death varied and included suicides or accidents.

Cardiac arrest secondary to intoxication with  $\alpha$ -PVP was determined as the direct cause of a patient's death (Potocka-Banas et al., 2017). A fatal case of combined  $\alpha$ -PVP and pentedrone poisoning has been described in a 28-year-old man taken to hospital in asystole. The forensic autopsy showed pulmonary edema and moderately advanced atherosclerotic lesions of the arteries (Sykutera et al., 2015). Sudden death after sustained restraint following self-administration of  $\alpha$ -PVP has been reported. It puts into light the danger of sustained restraint of excited persons with hallucinations resulting from  $\alpha$ -PVP or other stimulants. Sedation and adrenergic blockade would be more suitable for such patients. Dissemination of this information is important for prevention (Nagai et al., 2014).

Knoy et al. reported the first case of  $\alpha$ -pyrrolidinovalerophenone ( $\alpha$ -PVP), methylone and ethylone use in a suspected impaired driving case in the state of Washington (Knoy et al., 2014). In another report,  $\alpha$ -PVP was involved in impaired driving (Rojek et al., 2016).

## 4. Conclusion

The addiction landscape has been modified by the appearance of substituted cathinones. Pyrovalerone cathinones ( $\alpha$ -pyrrolidino-phenones), such as MDPV and alpha-PVP, form a distinct group of designer cathinones. These psychostimulatory compounds increase the extracellular level of dopamine and norepinephrine in the brain. They are devoid of empathogenic, entactogenic properties.

Important health-related issues have emerged in relation to the somatic, psychiatric, and addictive consequences of their use. A number of non-fatal cases of intoxication and deaths analytically confirmed have been associated with MDPV and alpha-PVP. The potential chronic health effects of their prolonged use remain to date unknown. Developing clinical research and improving management of addiction and poisonings attributed to these drugs must be a public health priority. No treatments are currently available to antagonize or to prevent MDPV or alpha-PVP use.

### Conflict of interest

- Amandine Scocard and Genevieve Lafaye declares no conflict of interest.
- Dr Laurent Karila receives consulting fees from BMS Otsuka, Lundbeck, Gilead, Shering Plough, Euthérapie, Merck/Serono, Astra Zeneca, Janssen-Cilag, Bouchara Recordati Pharmaceuticals.
- Pr Olivier Cottencin receives consulting fees from Lundbeck, Shire, Indivior, Bouchara Recordati Pharmaceuticals.
- Pr Amine Benyamina receives consulting fees from Bristol-Myers-Squibb, Euthérapie, Lundbeck and Merck-Serono Pharmaceuticals. He is clinical investigator for Euthérapie Pharmaceuticals and member of Reckitt-Benckiser Board

### References

- Aarde, S.M., et al., 2015. In vivo potency and efficacy of the novel cathinone alpha-pyrrolidinopentiophenone and 3,4-methylenedioxypropylvalerone: self-administration and locomotor stimulation in male rats. *Psychopharmacol. Berl.* 232 (16), 3045–3055.
- Abbott, R., Smith, D.E., 2015. The new designer drug wave: a clinical, toxicological, and legal analysis. *J. Psychoact. Drugs* 47 (5), 368–371.
- Adamowicz, P., et al., 2013. Analysis of MDPV in blood—determination and interpretation. *J. Anal. Toxicol.* 37 (5), 308–312.
- Andrabi, S., et al., 2015. New drugs of abuse and withdrawal syndromes. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 33 (4), 779–795.
- Ashrafouf, L., et al., 2016. Patterns of use, acute subjective experiences, and motivations for using synthetic cathinones (“Bath salts”) in recreational users. *J. Psychoact. Drugs* 48 (5), 336–343.
- Banks, M.L., et al., 2014. Synthetic cathinones (“bath salts”). *J. Emerg. Med.* 46 (5), 632–642.
- Baumann, M.H., Partilla, J.S., Lehner, K.R., Thorndike, E.B., Hoffman, A.F., Holy, M., Rothman, R.B., Goldberg, S.R., Lupica, C.R., Sitte, H.H., Brandt, S.D., Tella, S.R., Cozzi, N.V., Schindler, C.W., 2013a. Powerful cocaine-like actions of 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV), a principal constituent of psychoactive ‘bath salts’ products. *Neuropsychopharmacology* 38 (4), 552–562.
- Baumann, M.H., Partilla, J.S., Lehner, K.R., 2013b. Psychoactive “bath salts”: not so soothing. *Eur. J. Pharmacol.* 698 (1–3), 1–5.
- Baumann, M.H., et al., 2017. Neuropharmacology of 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV), its metabolites, and related analogs. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 32, 93–117.
- Boehringer Ingelheim, G., 1967. Pyrrolidino Ketones. United States Patent Office, 3314970 A.
- Byrska, B., Stanaszek, R., Zuba, D., 2017 Aug. Alpha-PVP as an active component of herbal highs in Poland between 2013 and 2015. *Drug Test. Anal.* 9 (8), 1267–1274.
- Cameron, K., et al., 2013. Mephedrone and methylenedioxypropylvalerone (MDPV), major constituents of “bath salts,” produce opposite effects at the human dopamine transporter. *Psychopharmacol. Berl.* 227 (3), 493–499.
- Cheong, J.H., et al., 2017. Behavioral evidence for the abuse potential of the novel synthetic cathinone alpha-pyrrolidinopentiophenone (PVT) in rodents. *Psychopharmacol. Berl.* 234 (5), 857–867.
- Coppola, M., Mondola, R., 2012. 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV): chemistry, pharmacology and toxicology of a new designer drug of abuse marketed online. *Toxicol. Lett.* 208 (1), 12–15.
- Cottencin, O., Rolland, B., Karila, L., 2014. New designer drugs (synthetic cannabinoids and synthetic cathinones): review of literature. *Curr. Pharm. Des.* 20 (25), 4106–4111.
- Crespi, C., 2016. Flakka-induced Prolonged Psychosis. *Case Rep Psychiatry* 2016, 3460849.
- DEA, 2017. Schedules of Controlled Substances: Placement of 10 Synthetic Cathinones into Schedule I in. <https://www.federalregister.gov/documents/2017/03/01/2017-03974/schedules-of-controlled-substances-placement-of-10-synthetic-cathinones-into-schedule-i> (last Accessed May 2017).
- Ellefsen, K.N., Concheiro, M., Huestis, M.A., 2016. Synthetic cathinone pharmacokinetics, analytical methods, and toxicological findings from human performance and postmortem cases. *Drug Metab. Rev.* 48 (2), 237–265.
- EMCDDA, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2014. EMCDDA—europol Joint Report on a New Psychoactive Substance: MDPV (3,4-methylenedioxypropylvalerone), Joint Reports. Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- EMCDDA, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2015. EMCDDA—europol Joint Report on a New Psychoactive Substance: 1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone ( $\alpha$ -PVP), Joint Reports. Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- EMCDDA, Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, 2016. Rapport européen sur les drogues 2016. Tendances et évolutions. Office des publications de l’Union européenne, Luxembourg.
- EMCDDA, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2016. Europol (July 2016). Report on the Risk Assessment of 1-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one ( $\alpha$ -pyrrolidinoveralphenone,  $\alpha$ -PVP).
- EMCDDA, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2017. European Drug Report 2017: Trends and Developments. Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- Erowid, 2017. Any Reports with Alpha-PVP. [Online] Erowid Experience Vault [Last viewed on the 22/02/2017]. [https://erowid.org/experiences/subs/exp\\_aPVP.shtml](https://erowid.org/experiences/subs/exp_aPVP.shtml).
- Fratantonio, J., Andrade, L., Febo, M., 2015. Designer drugs: a synthetic catastrophe. *J. Reward Defic. Syndr.* 1 (2), 82–86.
- Froberg, B.A., et al., 2015. Acute methylenedioxypropylvalerone toxicity. *J. Med. Toxicol.* 11 (2), 185–194.
- Gannon, B.M., Rice, K.C., Collins, G.T., 2017 Oct. Reinforcing effects of abused ‘bath salts’ constituents 3,4-methylenedioxypropylvalerone and alpha-pyrrolidinopentiophenone and their enantiomers. *Behav. Pharmacol.* 28 (7), 578–581.
- Gavriilidis, G., et al., 2015. “Bath Salts” intoxication with multiorgan failure and left-sided ischemic colitis: a case report. *Hippokratia* 19 (4), 363–365.
- German, C.L., Fleckenstein, A.E., Hanson, G.R., 2014. Bath salts and synthetic cathinones: an emerging designer drug phenomenon. *Life Sci.* 97 (1), 2–8.
- Giese, C., et al., 2015. Injection of new psychoactive substance snow blow associated with recently acquired HIV infections among homeless people who inject drugs in Dublin, Ireland, 2015. *Euro Surveill.* 20, 40.
- Glennon, R.A., 2014. Bath salts, mephedrone, and methylenedioxypropylvalerone as emerging illicit drugs that will need targeted therapeutic intervention. *Adv. Pharmacol.* 69, 581–620.
- Glennon, R.A., Young, R., 2016. Neurobiology of 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV) and alpha-pyrrolidinoveralphenone (alpha-PVP). *Brain Res. Bull.* 126 (Pt 1), 111–126.
- Grapp, M., et al., 2016. GC-MS analysis of the designer drug alpha-pyrrolidinoveralphenone and its metabolites in urine and blood in an acute poisoning case. *Forensic Sci. Int.* 259 e14–9.
- Gregg, R.A., et al., 2016. Synthetic cathinone MDPV downregulates glutamate transporter subtype I (GLT-1) and produces rewarding and locomotor-activating effects that are reduced by a GLT-1 activator. *Neuropharmacology* 108, 111–119.
- JO, 2012. Arree’ té du 27 juillet 2012 modifiant les arrê’tés du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants et la liste des substances psychotropes.
- Kaizaki, A., Tanaka, S., Numazawa, S., 2014. New recreational drug 1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone (alpha-PVP) activates central nervous system via dopaminergic neuron. *J. Toxicol. Sci.* 39 (1), 1–6.
- Karila, L., Reynaud, M., 2011. GHB and synthetic cathinones: clinical effects and potential consequences. *Drug Test. Anal.* 3 (9), 552–559.
- Karila, L., et al., 2012. Diagnosis and consequences of cocaine addiction. *Curr. Med. Chem.* 19 (33), 5612–5618.
- Karila, L., et al., 2015. Novel psychoactive substances: a review. *Presse Med.* 44 (4 Pt 1), 383–391.
- Karila, L., et al., 2015. Synthetic cathinones: a new public health problem. *Curr. Neuropharmacol.* 13 (1), 12–20.
- Karila, L., et al., 2016. The synthetic cannabinoids phenomenon. *Curr. Pharm. Des.* 22 (42), 6420–6425.
- Knoy, J., Peterson, B., Couper, F., 2014. Suspected impaired driving case involving  $\alpha$ -pyrrolidinoveralphenone, methylone and ethylone. *J. Anal. Toxicol.* 38 (8), 615–617.
- Kyle, P.B., et al., 2011. Illicit bath salts: not for bathing. *J. Miss State Med. Assoc.* 52 (12), 375–377.
- Liveri, K., et al., 2016. A fatal intoxication related to MDPV and pentedrone combined with antipsychotic and antidepressant substances in Cyprus. *Forensic Sci. Int.* 265, 160–165.
- Marinetti, L.J., Antonides, H.M., 2013. Analysis of synthetic cathinones commonly found in bath salts in human performance and postmortem toxicology: method development, drug distribution and interpretation of results. *J. Anal. Toxicol.* 37 (3), 135–146.
- Marusich, J.A., et al., 2014. Pharmacology of novel synthetic stimulants structurally related to the “bath salts” constituent 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *Neuropharmacology* 87, 206–213.
- Marusich, J.A., et al., 2016. Pharmacological effects of methamphetamine and alpha-PVP vapor and injection. *Neurotoxicology* 55, 83–91.
- Meltzer, P., et al., 2006. 1-(4-Methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-one (Pyrovalerone) analogues: a promising class of monoamine uptake inhibitors. *J. Med. Chem.* 49 (4), 1420–1432.

- Mugele, J., Nanagas, K., Tormoehlen, L., 2012. Serotonin syndrome associated with MDPV use: a case report. *Ann. Emerg. Med.* 60, 100–103.
- Murray, B.L., Murphy, C.M., Beuhler, M.C., 2012. Death following recreational use of designer drug “bath salts” containing 3,4-Methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *J. Med. Toxicol.* 8 (1), 69–75.
- Murray, B., Murphy, C. and Beuhler, M., Death following recreational use of designer drug “bath salts” containing 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *J. Med. Toxicol.* 8: p. 69–75.
- Nagai, H., et al., 2014. Sudden death after sustained restraint following self-administration of the designer drug alpha-pyrrolidinoverphenone. *Int. J. Cardiol.* 172 (1), 263–265.
- Nguyen, J.D., et al., 2016. Locomotor stimulant and rewarding effects of inhaling methamphetamine, MDPV, and mephedrone via electronic cigarette-type technology. *Neuropsychopharmacology* 41 (11), 2759–2771.
- Penders, T.M., Gestring, R.E., Vilensky, D.A., 2012. Excited delirium following use of synthetic cathinones (bath salts). *Gen. Hosp. Psychiatry* 34 (6), 647–650.
- Potocka-Banas, B., et al., 2017. Fatal intoxication with alpha-PVP, a synthetic cathinone derivative. *J. Forensic Sci.* 62 (2), 553–556.
- Prosser, J.M., Nelson, L.S., 2012. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J. Med. Toxicol.* 8 (1), 33–42.
- PSA, 2016. Psychoactive Substances Act 2016 in. <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2016/2/contents/enacted> (last updated 29 May 2016).
- Rickli, A., Hoener, M., Liechi, M., 2015. Monoamine transporter and receptor interaction profiles of novel psychoactive substances: para-halogenated amphetamines and pyrovalerone cathinones. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25 (3), 365–376.
- Rojek, S., et al., 2016. New psychoactive substance alpha-PVP in a traffic accident case. *Forensic Toxicol.* 34, 403–410.
- Romanek, K., et al., 2017. Synthetic cathinones in Southern Germany - characteristics of users, substance-patterns, co-ingestions, and complications. *Clin. Toxicol. (Phila)* 55 (6), 573–578.
- Salomone, A., et al., 2016. Determination of cathinones and other stimulant, psychedelic, and dissociative designer drugs in real hair samples. *Anal. Bioanal. Chem.* 408 (8), 2035–2042.
- Schindler, C.W., et al., 2016. Pharmacological mechanisms underlying the cardiovascular effects of the “bath salt” constituent 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *Br. J. Pharmacol.* 173 (24), 3492–3501.
- Scocard, A., et al., 2017. Synthetic cannabinoids: a new addiction matrix. *Presse Med.* 46 (1), 11–22.
- Simonsen, K.W., et al., 2015. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2012. *Forensic Sci. Int.* 248, 172–180.
- Sivagnanam, K., et al., 2013. “Bath salts” induced severe reversible cardiomyopathy. *Am. J. Case Rep.* 14, 288–291.
- Smith, D.A., et al., 2017a Sep. Cocaine-like discriminative stimulus effects of alpha-pyrrolidinoverphenone, methcathinone and their 3,4-methylenedioxy or 4-methyl analogs in rhesus monkeys. *Addict. Biol.* 22 (5), 1169–1178.
- Smith, D.A., Blough, B.E., Banks, M.L., 2017b. Cocaine-like discriminative stimulus effects of amphetamine, cathinone, methamphetamine, and their 3,4-methylenedioxy analogs in male rhesus monkeys. *Psychopharmacol. Berl.* 234 (1), 117–127.
- Stanciu, C.N., et al., 2017 Mar 21. The behavioral profile of methylenedioxypropylvalerone (MDPV) and alpha-pyrrolidinopentiophenone (PVP) - a systematic review. *Curr. Drug Abuse Rev.* <https://doi.org/10.2174/1874473710666170321122226>.
- Sykutera, M., Cychowska, M., Bloch-Boguslaska, E., 2015. A fatal case of pentadrone and alpha-pyrrolidinoverphenone poisoning. *J. Anal. Toxicol.* 39 (4), 324–329.
- Thomae, K., 1963.  $\alpha$ -pyrrolidinoketones. patent specification 933507.
- UNODC, 2015. Decision 58/12-Inclusion of 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV) in Schedule II of the Convention on Psychotropic Substances of 1971.74. [https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/CND\\_Sessions/CND\\_58/2015\\_Desicions/Desicion\\_58\\_12.pdf](https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/CND_Sessions/CND_58/2015_Desicions/Desicion_58_12.pdf).
- UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime, 2016. World Drug Report 2016. United Nations publication. Sales No. E.16.XI.7.
- Valente, M.J., et al., 2016. 3,4-Methylenedioxypropylvalerone (MDPV): in vitro mechanisms of hepatotoxicity under normothermic and hyperthermic conditions. *Arch. Toxicol.* 90 (8), 1959–1973.
- Vallersnes, O.M., et al., 2016. Psychosis associated with acute recreational drug toxicity: a European case series. *BMC Psychiatry* 16, 293.
- Valsalan, R., et al., 2017. Multi-organ dysfunction due to bath salts: are we aware of this entity? *Intern Med. J.* 47 (1), 109–111.
- Wander, A., 1963.  $\alpha$ -Pyrrolidinoverphenones. patent specification 927475.
- Weaver, M.F., Hopper, J.A., Gunderson, E.W., 2015. Designer drugs 2015: assessment and management. *Addict. Sci. Clin. Pract.* 10, 8.
- White, C.M., 2016. Mephedrone and 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV): synthetic cathinones with serious health implications. *J. Clin. Pharmacol.* 56 (11), 1319–1325.
- Wright, T.H., Harris, C., 2016. Twenty-one cases involving alpha-pyrrolidinoverphenone (alpha-PVP). *J. Anal. Toxicol.* 40 (5), 396–402.
- Young, A., et al., 2013. Two cases of disseminated intravascular coagulation due to “bath salts” resulting in fatalities, with laboratory confirmation. *Am. J. Emerg. Med.* 31, 445e3–445e5.
- Zawilska, J.B., 2014. Mephedrone and other cathinones. *Curr. Opin. Psychiatry* 27 (4), 256–262.
- Zawilska, J.B., Wojcieszak, J., 2013. Designer cathinones—an emerging class of novel recreational drugs. *Forensic Sci. Int.* 231 (1–3), 42–53.
- Zawilska, J., Wojcieszak, J., 2017.  $\alpha$ -Pyrrolidinoverphenones: a new wave of designer cathinones. *Forensic Toxicol.* 35 (2), 201–216.

## **Partie 3 : Stimulants de synthèse et éthylphénidate**

## Partie 3 : Stimulants de synthèse et éthylphénidate

### 1 – D'autres substances pour de multiples effets

En 1991, Alexander Shulgin, pharmacologue et chimiste américain, publiait un livre entier, nommé « Pihkal, a chemical love story », sur la fabrication de 179 nouvelles substances psychostimulantes et entactogènes, inspirées de la formule chimique de la MDMA, appartenant ainsi à la classe des phénéthylamines. Cependant, ces substances peuvent être à l'origine d'hallucinations effrayantes (2) (3) (11).

Depuis, de très nombreuses autres substances psychoactives ont vu le jour, étoffant la liste des différentes classes composant le spectre des NSP.

Les pipérazines s'apparentent à l'ecstasy. Sources d'états dissociatifs, de crises de fous rires, elles peuvent aussi provoquer des épisodes d'écholalies (11).

Les arylcyclohexylamines, classe à laquelle appartiennent, entre autres, la kétamine ou le MXE, sont sources d'états dissociatifs, d'oublis de type « trou noir » (« k-hole ») et d'effets hallucinogènes, pouvant aller jusqu'à des hallucinations effrayantes, bien au-delà de leurs effets anesthésiants (11).

Le second livre d'Alexander Shulgin, nommé « Tihkal », paru en 1997, décrivait quant à lui la synthèse de 55 substances psychédéliques, ouvrant la voie à une énième classe d'hallucinogènes : les tryptamines (4). Celles-ci peuvent causer une paralysie cataleptique ou, au long terme, des écholalies, voire un trouble délirant chronique avec flashback (« remontées d'acide ») (11).

Il est essentiel de ne pas négliger une nouvelle classe prenant de l'ampleur récemment. Il s'agit des dérivés opiacés qui s'inscrivent dans un contexte d'épidémie opiacée américaine, mettant en jeu des équivalents de fentanyl, sources d'un danger considérable du fait de leur variabilité en terme de qualité, quantités à utiliser et puissance du produit dont les consommateurs n'ont pas toujours idée (9) (11).

Par ailleurs, des médicaments ont également été détournés de leur usage initial. Si les benzodiazépines de synthèse rencontrent un succès certain en milieu carcéral, les dérivés du méthylphénidate (MPH), tel que l'EPH, touchent un public en général plus jeune, à la recherche d'amélioration de leurs performances cognitives (9) (11).

### 2 – L'éthylphénidate, un médicament qui a mal tourné

Cité dans la littérature depuis 1961, l'EPH fut breveté en 2003 en tant que traitement potentiel du TDAH. Il visait initialement à remplacer le MPH, avec l'espoir de réduire les abus en lien avec cette thérapeutique (16) (17).

En effet, le MPH était alors déjà considéré comme une substance contrôlée dans les traités internationaux des Nations Unies (Schedule II of the Convention on Psychotropic Substance 1971) pour ces raisons.

L'EPH est un métabolite connu du MPH en présence d'alcool (18).

C'est en 2011, au Royaume-Uni, que son utilisation en tant que NSP est rapportée à l'EMCDDA pour la première fois. Il sera alors, à son tour, classé dans la même catégorie que son analogue, le MPH, en Mars 2017 (Schedule II of the 1971 Convention) (19).

Inhibiteur sélectif des transporteurs monoaminergiques, l'EPH agit, sur le plan neurobiologique, de façon similaire à la cocaïne. Sa puissante inhibition de la recapture à la dopamine, entre autres, en fait un candidat non négligeable au risque de mésusage et de trouble lié à l'usage associé (16).

L'EPH, également connu sous les noms de Gogaine, Ching, Blue, ..., peut être vendu sous forme de tablettes ou de cristaux blancs ou translucides. Comme tout NPS, celui-ci peut être également vendu en tant que cocaïne, méthylphénidate ou autre psychostimulant (16).

Bien que consommé majoritairement par voie orale ou par inhalation nasale, certains usagers le fument. Il se dissout facilement dans les liquides, permettant ainsi l'accès à la voie d'administration IV (15) (20).

Essentiellement acheté sur internet, le prix de l'EPH varie en fonction de la quantité achetée. Il peut ainsi varier de £28.20 le gramme pour un achat de 500 grammes à £2.64 pour un achat de 1 kg (16).

Les doses moyennes de consommations vont de 25 à 70 mg, 70 mg étant considérée comme une forte dose. Cependant, il n'est pas rare que, du fait d'une tolérance rapidement acquise, les usagers répètent leur usage dans une même session ou journée, jusqu'à consommer plusieurs grammes par jour (21) (22).

La durée de l'effet est donc d'autant plus difficile à mesurer, des sources diverses estimant celle-ci entre 15min et 300min selon les voies d'administration (21) (22).

Les effets psychostimulants recherchés et les plus communément rapportés sont l'euphorie, de meilleures performances cognitives (concentration et attention) et sexuelles, et une plus grande confiance en soi. Certains utilisent également l'EPH afin de perdre du poids ou comme substitutif d'un autre produit (21).

De par la multitude de ses effets, son usage touche de très nombreux publics. Il peut ainsi concerner de jeunes adultes en recherche d'amélioration de leur performance cognitive, des usagers plus expérimentés à la recherche de produits de substitution plus aisément accessible ou de nouvelles expériences, des pratiquants de chem-sex ou slam, ... Depuis 2014, en Ecosse, un attrait pour cette substance a été identifié au sein de la population des injecteurs, allant jusqu'à s'injecter de très hauts dosages plusieurs fois par jour d'EPH (20) (21).

Si les effets recherchés sont multiples, le nombre d'effets secondaires rapportés ne cesse également de croître. Ceci concerne les intoxications aiguës liées à l'usage mais également les complications chroniques – dont l'apparition de dépendance, et pouvant mener jusqu'au décès d'usagers.

Sur le plan somatique, on retrouve avant tout les effets secondaires classiquement associés à la consommation de psychostimulants (palpitations, douleurs thoraciques, céphalées, impatiences, confusion, bruxisme, douleurs abdominales, ...). L'utilisation de la voie IV est préoccupante du fait de l'augmentation du nombre de cas d'infections transmissibles par le sang : infections bactériennes et myocardites, VIH, hépatites, ... Certaines de ces complications, parfois liées à un co-usage avec d'autres substances, ont entraîné le décès du sujet (20) (23) (24) (25).

Sur le plan psychiatrique, au-delà des manifestations sympathomimétiques, des tableaux neuro-psychiatriques transitoires peuvent apparaître, pouvant s'échelonner d'une insomnie isolée à des manifestations d'anxiété, jusqu'à des délires paranoïaques, des agitations psycho-motrices, ... Bien que peu connus, des troubles psychiatriques

chroniques consécutifs à l'usage d'EPH commencent à être rapportés (26) (27) (28). Sur le plan addictologique, le caractère compulsif de réutilisation de la substance et la tolérance rapide décrite par les usagers au travers de forums dédiés, ont attiré l'attention des spécialistes (29) (30). Cependant, la littérature reste mince, comprenant seulement deux cas rapportés de trouble lié à l'usage d'EPH, selon les critères du DSM-V - dont celui rapporté dans le cadre de la thèse.

L'admission d'un patient à l'Unité de Soins Complexes en Addictologie au Centre Hospitalier Haut Lévêque, service dirigé par le Dr Fatséas, a en effet permis l'analyse d'un cas de trouble lié à l'usage d'EPH et de ses autres complications associées. Ces complications ont été peu étudiées jusqu'ici et demeurent peu connues. Cet article a pour but de les mettre en lumière en vue d'améliorer la prise en charge de ses usagers.

### 3 - Article

**Correspond à : Scocard A., Daveluy A., Castaing N., Auriacombe M., Fatseas M., [under submission]. Addiction to Ethylphenidate with Ekblom syndrome: a case report.**

#### Résumé en anglais :

*New psychoactive substances (NPS) have significantly infiltrated the illicit drug markets for more than ten years now and may be sold on the Internet or specialized shops. Legislative systems all around the world have been trying to adapt to these new forms of drugs.*

*Ethylphenidate is a structural analog of methylphenidate, a well-known medication for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Due to its stimulant effects, ethylphenidate is often used as a substitute for cocaine, as it is easily accessible and cheaper, but may also be used in order to self-medicate ADHD symptoms. The number of case reports or studies listing up non-fatal or fatal intoxications due to ethylphenidate is increasing, although addictive and psychiatric consequences need to be further investigated.*

*This paper reports the first case of Ekblom syndrome - or delusional parasitosis linked to ethylphenidate consumption and confirms its addictive liability based on DSM-5 criteria. A better awareness of psychiatric and addictive consequences of this NPS among health care professionals is needed to enhance addiction screening and increase health care access and intervention.*

#### Résumé en français :

*Depuis une dizaine d'années, les nouveaux produits de synthèse (NPS) ont infiltrés le marché des drogues illicites. Disponibles sur internet ou des magasins spécialisés, le système législatif peine à s'adapter à ces nouvelles formes de drogues.*

*L'éthylphénidate est un analogue structurel du méthylphénidate, médicament communément utilisé dans le traitement du trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). Du fait de ces effets stimulants, l'éthylphénidate est souvent utilisé comme substitut à la cocaïne, étant aisément accessible et moins cher, bien qu'il puisse également être utilisé dans le cadre d'une automédication du TDAH. Le nombre de cas rapportés d'intoxications, létales ou non, est en augmentation. Cependant, les conséquences addictologiques et psychiatriques ont besoin d'être plus étudiées.*

*Ce papier rapporte pour la première fois un syndrome d'Ekblom en lien avec la consommation d'éthylphénidate et confirme son potentiel addictif selon les critères du DSM-5. Il est nécessaire que les professionnels de santé prennent conscience des conséquences addictologiques et psychiatriques inhérentes à la consommation des NPS en terme de santé publique afin d'améliorer le dépistage des troubles liés à l'usage et faciliter l'accès aux soins.*

## Addiction to Ethylphenidate with Ekbohm syndrome: a case report

Amandine Scocard MD <sup>a,d</sup>, Amélie Daveluy MD, PhD <sup>e</sup>, Nadège Castaing MD <sup>e</sup>, Marc Auriacombe MD <sup>a,b,d</sup>,  
Mélina Fatseas MD, PhD <sup>a,b,c</sup>

### Affiliations

<sup>a</sup> University of Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>b</sup> Addiction team, SANPSY Laboratory, CNRS USR 3413, University of Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>c</sup> Unité de Soins Complexes en Addictologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>d</sup> Pôle Addictologie, CH Charles Perrens and CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>e</sup> CHU de Bordeaux, Pharmacodependence/Addictovigilance Center (CEIP) of Bordeaux, Bordeaux Population Health Research Center team pharmacoepidemiology, UMR 1219, Inserm, Bordeaux, France

### \*Corresponding author

Melina Fatseas

e-mail: melina.fatseas@u-bordeaux.fr

Unité d'addictologie, Hopital Haut Léveque, CHU de Bordeaux, Avenue de Magellan, 33 604 Pessac, France

Tel: +33 556 561 738

Fax: +33 556 561 727

### Keywords:

ethylphenidate, new psychoactive substances, addiction, craving, Ekbohm syndrome

### Conflicts of Interest and Source of Funding:

The authors declare no conflict of interest

### To the Editors :

New psychoactive substances (NPS) have significantly infiltrated the illegal drug markets for more than ten years and may be sold on the Internet or specialized shops<sup>1</sup>. Legislative systems all around the world have been trying to adapt to these new drugs.

Ethylphenidate (EPH) is a NPS stimulant drug that was first mentioned in the literature in 1961 and was patented in 2003 for the potential treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)<sup>2,3</sup>. It has been known as a close structural metabolite resulting from the encounter of methylphenidate (MPH) with alcohol, with greater dopaminergic selectivity and thereby potential increased addictive liability<sup>3,4</sup>. EPH is a selective and potent reuptake inhibitor at monoamine transporters, with cocaine-like effects<sup>3,5,6</sup>. Though online drug community users describe its positive reinforcing stimulant effects, they also describe EPH to be causing a range of aversive unwanted effects. As MPH, EPH has been involved in an increased number of acute intoxications and fatalities, raising concerns in the medical field<sup>3, 5-14</sup>. EPH use is monitored since 2011 by the European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) and classified as a "designer medicine" (substances designed to



mimic the effects of known medicines by slightly altering their chemical structure)<sup>15</sup>. However, there is to date limited literature available on cases of EPH use disorder (addiction) or EPH-induced medical and/or psychiatric symptoms<sup>2,16</sup>. In this case study, we report an individual with severe EPH use disorder and EPH-induced Ekblom syndrome.

## Case report

A 38-year-old white male was admitted in our addiction inpatient unit in 2017. He met the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-5) substance use disorder criteria for tobacco and alcohol since the age of 14 years (1991), for cannabis from the age of 14 to 25 years (1991-2002) and for opiates from the age of 26 (2003). After an accident at work at age 26 years (2003), he started intra-nasal heroin use during 2 years and switched at age 28 years (2005) to over-the-counter codeine use, successfully treated by outpatient buprenorphine-naloxone (16 mg per day) at age 37 years (2016). After self-tapering of buprenorphine-naloxone, the patient relapsed to opiate use and started to divert-IV Extended-Release morphine one month prior inpatient admission in 2017.

He reported lifetime occasional cocaine use with no loss of control. Psychiatric evaluation paired with screening tools (the Adult Self-Report Scale (ASRS) and the Wender Utah Rating Scale; WURS) confirmed an ADHD diagnosis during childhood and adulthood (combined subtype).

Before seeking buprenorphine-naloxone treatment in 2016, the patient had started using EPH for three years (at age 37 years in 2014) by purchasing it legally on the Internet as a detergent. EPH presented itself as a crystal translucent form, dissolving rapidly in water without heating. The patient started using about 100 to 200 milligrams per day orally. Retrospectively, the initial motivation for use was to enhance attention and increase efficiency at work as an electrician. He gained in self-confidence and felt more organized. Initially, withdrawal from EPH felt more progressive and mild compared to what he had experienced with cocaine withdrawal, without what he described a « crash ». He developed tolerance to the rewarding and stimulant effects of EPH and rapidly used larger amounts, up to 500 milligrams in multiple nasal intakes. The first negative effects reported were that withdrawal was harder to recover from and that positive reinforcing effects began to disappear. He also experienced being too stimulated, unfocused, presenting with asthenia and major anxiety. In spite of negative physical and psychological consequences, the patient maintained EPH use and switched to the intravenous (IV) route, quickly developing severe loss of control, and drug cravings described as urges to re-use even though he did not want to use. As a consequence of major anxiety during withdrawals and cravings, he increased intakes up to 2 grams per day (200 milligrams per IV at least 5 times a day), with increased benzodiazepines and alcohol use to counterbalance EPH induced side effects. The social, work and financial domains of his life were affected by this use with an estimated cost of 600 euros per month. In August 2016, a few months before inpatient admission, the patient complained of a parasitic infestation. He reported feeling parasites moving under his skin all over his body or located in pimples and self-inflicted scratches. These tactile hallucinations became more intense as quantity of EPH used increased. The patient sought help from ophthalmologists and dermatologists and send photographs of what he considered as bugs on his skin ("matchbox sign"). Although the patient was informed that all medical assessments were negative, he persisted being convinced that bugs infested him. Uncritical of these hallucinations of parasites, the patient did not accept

anti-psychotic medications. During the same period, he had seizures at work and MRI and EEG were found to be normal. At that time, the patient provided a sample of the powder he used for analysis by liquid chromatography-mass spectrometry's technique (laboratory of Pharmacology/Toxicology, CHU Bordeaux, France) that confirmed EPH.<sup>7</sup>

One month before inpatient admission, he acutely stopped EPH use. He experienced intense craving, increased alcohol use and started injecting ER-morphine. He also exhibited seizures during the first days after stopping EPH use.

At time of inpatient admission, the patient exhibited sad mood, asthenia, and an intense craving for EPH use. The patient stayed uncritical about his previous parasite delusions. Additional tests, including a routine blood test (comprising thyroid-stimulating hormone and B12 vitamin levels), were found to be in the normal range. The patient displayed all eleven DSM-5 criteria for substance use disorder.

Sublingual buprenorphine-naloxone was re-introduced on inpatient admission to manage opiate craving. After cardiovascular exploration, ER-MPH (72 milligrams daily) was prescribed for the treatment of persistent adult ADHD symptoms. The patient was responsive to medications and psychosocial inpatient support and discharged after 28 days. After inpatient discharge, a community nurse dispensed medications daily at the patient's home and provided counseling. The patient remained abstinent from opiates and stimulants over the next 6 months, and reported reduced alcohol use.

The patient gave written informed consent to publish his case. In compliance with European regulations, this case was also declared to the Pharmacodependence/Addictovigilance Center (CEIP) of Bordeaux.

## Discussion

We documented a severe EPH use disorder based on DSM5 diagnostic criteria. The United Kingdom first reported EPH to the EMCDDA in 2011, that was then placed under international control (Schedule II of the 1971 Convention) by the Commission on Narcotic Drugs in March 2017<sup>15</sup>. Before that date, EPH was easier to buy and cheaper on the Internet than cocaine or MPH, which was placed under international control since 1971<sup>3</sup>. The only article reporting clinical potential of EPH for addiction, using DSM-5 criteria, was published in 2015<sup>10</sup>. Also named Gogaine, Ching or Nopaine, major concerns were already brought up in grey literature about EPH: users reported tolerance and the rapid appearance of a "persistent urge to re-dose"<sup>5,11,18</sup>. As assessed in this case, EPH use induced intense craving and loss of control that may have been reinforced by the intravenous route of administration. Its high selectivity to the dopamine transporter (DAT), as cocaine, may play a role in its addictive potential<sup>10</sup>. This article also highlights the fact that EPH use was associated with increased risk of relapse for other co-occurring substance use disorders.

An increasing number of admissions at the emergency department have shown that long-term use of EPH might be harmful in many ways. For instance, in order to control compulsion to re-dose or withdrawal symptoms, benzodiazepines or even heroin may be used, increasing the likelihood of overdosing<sup>3,6,9</sup>. While the most common transient clinical expression include intense anxiety, insomnia, and paranoia, important agitation and delusions may also be observed<sup>5,8,10,12-14,18</sup>. For our patient, seizures appeared in the first days of acute self-detoxification, although no cases of seizure induced by EPH have been previously reported. On the other hand, as is the case for MPH, EPH might reduce the seizure threshold, especially in individuals with a history of

seizures, but also in combination with alcohol and/or benzodiazepines. Further studies to assess EPH causal role on increased seizure risk are needed.

Also called delusional parasitosis (DP), Ekbom syndrome is a rare chronic psychiatric disorder. Described since the end of the 19th century, it is characterized by the false believe of or perceived hallucinations of bugs or vermin living under the skin<sup>19</sup>. Organic, psychiatric or substance-induced origins may be found. Stimulants like cocaine are known to induce Ekbom syndrome<sup>19</sup>. However, to date, no case of such syndrome had been described after EPH use. In 2012, a spanish-written article assessed that such delusional disorder might also occur after MPH use<sup>20</sup>. Some theories of delusional parasites involve DAT-functioning, that plays a major role in EPH use<sup>19,20</sup>. Dopamine antagonists are therefore often used but relapse frequently occurs when treatment is stopped<sup>19</sup>. Although reports on long-term psychiatric disorders due to EPH consumption are piling up, further investigations are warranted to better know and understand such clinical consequences.

## Conclusion

EPH, is widely available over the Internet for recreational use, “intellectual doping” or ADHD self-medication. A growing number of severe side effects and fatalities have been reported in recent years. This case reports a severe EPH use disorder with co-occurred substance addictions and psychiatric disorder. The addictive liability of EPH should be better acknowledged among health care professionals to increase screening of EPH use disorder and enhance health care access and interventions for those in need. This is also the first case to assess EPH potential in causing a chronic and disabling disease such as Ekbom syndrome. Specific care and medications need to be developed. Further research is needed to assess EPH’s full harm potential.

## References

1. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2017 Available at: [https://www.unodc.org/wdr2017/field/booklet\\_4\\_atnsp.pdf](https://www.unodc.org/wdr2017/field/booklet_4_atnsp.pdf). Accessed June 2017.
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, European Drug Report 2017: Trends and Developments, Publications Office of the European Union, Luxembourg. Available at: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001ENN.pdf\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001ENN.pdf_en)
3. Maskell PD, Smith PR, Cole R et al. Seven fatalities associated with ethylphenydate. *Forensic Sci Int.* 2016; 265: 70-74.
4. Zhu HJ, Patrick KS, Straughn, AB et al. Ethanol Interactions With Dexmethylphenidate and dl-Methylphenidate Spheroidal Oral Drug Absorption Systems in Healthy Volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* 2017; 37(4):419-428
5. Bailey GP, Ho J.H, Hudson S et al. Nopaine no gain: Recreational ethylphenidate toxicity. *ClinToxicol.* 2015; 53: 498-499.
6. Parks C, McKeown, D, Torrance, HJ. A review of ethylphenidate in deaths in east and west Scotland. *Forensic Sci Int.* 2015; 257:203-208.
7. Barcelo B, Gomila, I, Rotolo MC. et al. Intoxication caused by new psychostimulants: analytical methods to disclose acute and chronic use of benzofurans and ethylphenidate. *Int J Legal Med.* 2017; 131(6):1543-1553.
8. Lafferty C., Smith, L, Coull A et al. The experience of an increase in the injection of ethylphenidate in

Lothian April 2014- March 2015, Scott Med Journal. 2016; 61: 74-83.

9. Krueger J, Sachs H, Musshoff et al. First detection of ethylphenidate in human fatalities after ethylphenidate intake. *Forensic Sci Int.* 2014; 243:126-9.

10. Pignon B, Muysen A, Deheul S et al. Dependence on Internet-Purchased Ethylphenidate. *J Clin Psychopharmacol.* 2015; 35(4):472-3.

11. Soussan C, Kjellgren A. "Chasing the High" – Experiences of Ethylphenidate as Described on International Internet Forums. *Subst Abuse* 2015; 9: 9-16.

12. Bennett KH, Hare HM, Waller RM et al. Characteristics of NPS use in patients admitted to acute psychiatric services in Southeast Scotland: a retrospective cross-sectional analysis following public health interventions. *BMJ Open.* 2017; 7: e015716.

13. Robertson R. Prolonged mental health effects of ethylphenidate beyond cessation of use. *Addiction* 2017; 112 : 183-184.

14. Anderson C, Morrell C, Marchevsky, D. A novel psychoactive substance poses a new challenge in the management of paranoid schizophrenia. *BMJ Case Rep* 2015 doi: [10.1136 / bcr-2015-209573](https://doi.org/10.1136/bcr-2015-209573).

15. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. EMCDDA-Europol 2011 Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA, p22. Available at : [http://www.emcdda.europa.eu/publications/implementation-reports/2011\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/publications/implementation-reports/2011_en).

16. Official Journal of the European Union. Council decision (EU) 2017/449 of 7 March 2017. Available at : <http://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2017/449/oj>

17. Ethylphenidate's report [last checked 2018/05/19] Access on : <https://erowid.org/chemicals/ethylphenidate/>

18. Ho JH, Wood DM et al. Ethylphenidate: availability, patterns of use, and acute effects of this novel psychoactive substance. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71:1185-96.

19. Huber M, Kirchler E., Karner M. et al. Delusional parasitosis and the dopamine transporter. A new insight of etiology? *Med Hypotheses.* 2007; 68:1351-8.

20. Gomez P, César and al. Síndrome de Ekbohm en consumidor de metilfenidato intravenoso. *Adicciones.* 2012; 24:301-7.

## **Partie 4 : Discussion et perspectives**

## Partie 4 : Discussion et perspectives

L'arrivée constante sur le marché de NSP a fait évoluer la clinique de l'usage de produits illicites. Elle demande une forte adaptabilité au monde médical et au personnel soignant confronté à cette problématique. Le développement ces dernières années d'internet et de la politique du libre-échange a permis à ces substances d'infiltrer le marché international des drogues illicites et ce à une vitesse extraordinaire (12) (31).

Les deux groupes majoritaires des NSP sont représentés par les CS et les CaS (31) (32).

Les CS ont su trouver leur place au sein d'une société déjà consommatrice de cannabis. Le cadre légal et la modification des comportements de consommation – par exemple, la recherche d'une « défonce » plutôt qu'une légère désinhibition, ont pu favoriser le recours, par certains usagers, à des produits plus puissants, faciles d'accès et difficilement détectables (12) (13).

Les complications associées à ces nouvelles consommations restent méconnues, autant des usagers que des professionnels, résultant en une probable sous-estimation de l'impact de celles-ci sur la santé des patients. Si les signes d'intoxications aiguës commencent à être connus et ont pu ainsi donner naissance à des protocoles de soins aux urgences, les complications chroniques restent de grandes oubliées de la prise en charge (11) (33). Celles-ci sont le plus souvent rapportées via des cas cliniques isolés, lorsqu'un professionnel a su identifier le problème et est parvenu à suivre le patient sur la durée. L'hypothèse de l'existence d'un trouble lié à l'usage de CS repose sur de nombreux éléments cliniques mais insuffisamment recherchés. Sur le plan pharmacologique, il existe une très forte affinité de ces agonistes pour les récepteurs cannabinoïdes - en particulier pour le récepteur CB1, comparativement au  $\Delta^9$ -THC. Ces récepteurs sont, entre autres, situés dans des aires cérébrales participant aux fonctions cognitives, au circuit de la récompense, et donc au développement potentiel d'un trouble lié à l'usage des CS. Lors de l'utilisation de modèles animaux, des molécules, comme le JWH-018 ou le BB-22, ont entraîné une majoration de la transmission dopaminergique méso limbique et une modification de certains comportements (conditionnement de place, auto-administration, conditionnement opérant et renforcement, ...), en faveur du potentiel addictif de ces substances (34). Un dépistage systématique auprès des usagers - d'autant plus auprès des patients reçus dans le cadre d'intoxications aiguës, permettrait d'appréhender de façon globale les troubles dont peuvent souffrir les patients afin d'y apporter une réponse adéquate.

Les CaS représentent à elles seules un spectre large d'effets recherchés et touchent par conséquent un public très hétérogène. La plupart de ces substances ont des propriétés empathogènes et entactogènes (12) (35).

Ces produits ont vu leur formule chimique dériver avec les interdictions successives des molécules princeps, avec l'apparition de nouveaux chefs de file tels que la MDPV et l'alpha-PVP qui, dépourvus de ces propriétés, ont un profil d'action similaire à la cocaïne. Ceux-ci peuvent être utilisés via plusieurs voies d'administration dont la voie IV ou rectale, utilisées en particulier lors d'orgies sexuelles sous produits, source d'une inquiétante recrudescence des maladies sexuellement transmissibles ou transmissibles par le sang, telles que le VIH ou les hépatites (15).

De la même façon que pour les CS, le MDPV et l'alpha-PVP peuvent rapidement mettre en difficulté les services d'urgences dans le cadre d'intoxications aiguës, pouvant mener

jusqu'au décès de l'utilisateur. La difficulté de détection de ces produits peut rendre difficile la certitude diagnostique devant des tableaux cliniques atypiques et donc la prise en charge adaptée de ceux-ci (15).

De la même façon également que les CS, ces substances présentent un potentiel de complications chroniques et addictives souvent sous-estimé. Lors de l'utilisation de modèles animaux, les cathinones ont démontré leur potentiel récompensant et renforçant. La méphédronne, la MDPV et la méthylone augmentent l'activité locomotrice des rongeurs, majorent leurs comportements d'auto-administration et peuvent être sources d'un conditionnement de place, et ce de façon plus importante qu'en cas d'administration d'amphétamines. L'action de ces substances au niveau des différents neurotransmetteurs - dont la dopamine mais également la noradrénaline et la sérotonine, peut en partie expliquer le potentiel addictif majeur de ces drogues. Les données cliniques actuelles regroupent des symptômes de tolérance, de craving, de signes de sevrage, ... Cependant très peu d'études systématiques ont été menées jusqu'à alors pour définir un trouble lié à l'usage des cathinones (34). Il est donc essentiel de développer la recherche clinique afin d'améliorer la prise en charge des addictions et des intoxications en lien avec ces drogues afin d'en faire une priorité de santé publique.

Le mésusage des psychostimulants prescrits inquiète (36).

Au vu des résultats en terme de mésusage mais également de trouble lié à l'usage à ces substances, l'existence et la diffusion des produits de synthèse directement dérivés de ces classes médicamenteuses doit être prise en compte afin de cerner le problème dans sa globalité. Certains usagers en recherche d'amélioration de leurs performances cognitives trouvent en l'EPH, analogue structurel du MPH, traitement usuel du TDAH, un produit facilement accessible, difficilement détectable, permettant l'amélioration recherchée de la concentration et de l'attention (30).

Sa similitude d'action avec la cocaïne, autre drogue classique actuellement en vogue, en font un produit recherché ou, au contraire, diffusé à l'insu d'utilisateurs à la recherche d'effets stimulants sur le plan psychique ou sexuels (30).

Si la résurgence des maladies sexuellement transmissibles ou transmissibles par le sang, telles que le VIH ou les hépatites, est très préoccupante, l'EPH attire l'attention sur le plan addictologique. Son utilisation compulsive et le très fort craving associé a pu attirer l'attention de certains professionnels de santé. C'est en effet une des NSP pour laquelle le potentiel addictif d'intensité sévère a pu être identifié à deux reprises (29) (30).

Il est indispensable de rappeler qu'il n'existe pas de traitement curatif spécifique de l'intoxication aiguë ou de l'addiction aux NSP.

Pour cette raison, des protocoles ont été développés afin d'améliorer la prise en charge de l'usage des NSP et des complications associées, en particulier au sein des services d'urgence (11) (33).

Afin de traiter correctement ces intoxications aiguës, encore faut-il y penser.

C'est ainsi que, avec la coopération des services d'urgence et de pharmacovigilance, un livret des effets secondaires principaux des NSP les plus populaires a été récemment publié par la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MIDELCA) (11).

La prise en charge proposée repose sur un traitement symptomatique des complications et des comorbidités.

Dans un souci d'identification et d'information, il est nécessaire – dans la mesure du possible, de récupérer un échantillon de la substance consommée (en sachet fermé, sans l'ouvrir) ainsi qu'un échantillon de sang du patient afin de la transmettre au laboratoire et avertir l'addictovigilance (11).

L'augmentation de complications graves – dont la réémergence de maladies sexuellement transmissibles ou délires chroniques, et de décès en lien avec l'usage de NSP, met en exergue la nécessité de sensibiliser les professionnels de santé à l'approche de la réduction des risques.

Si la vente de « testing » personnel a été interdite en France, certains usagers se fournissent ces kits aisément disponibles sur internet. Cependant, ceux-ci ont également la possibilité de faire tester gratuitement et de façon anonyme leurs produits auprès des services d'addictovigilance dédiés.

Certaines simples « règles hygiéno-diététiques » méritent également d'être diffusées auprès des usagers : ne pas consommer seul – en particulier la première fois ; doser correctement la substance consommée en fonction de son profil ou de sa voie d'administration ; éviter les co-consommations et connaître les mauvaises combinaisons ; prévenir le risque infectieux lors d'orgies sexuelles (préservatifs, prep, ...) (9) (11).

La quasi-inexistence d'un dépistage systématisé du trouble lié à l'usage aux NSP, malgré les nombreuses inquiétudes énoncées sur leur potentiel addictif, interpelle. Il est essentiel d'évaluer de façon plus systématique les critères du trouble lié à l'usage de la substance a posteriori, avec l'aide des équipes de liaison en addictologie présentes dans de nombreux hôpitaux.

Les professionnels de santé se doivent de prendre en compte les données scientifiques et cliniques actuelles concernant ces substances. Enfin, il est essentiel d'initier des études cliniques et thérapeutiques sur la question des NPS. Ces travaux sont nécessaires afin d'améliorer les différentes actions à mener en matière de santé, santé publique ainsi qu'en politique de prévention.



## Conclusion

La croissance continue du marché des Nouvelles Substances Psychoactives représente un défi sans précédent, profitant de l'émergence de nouveaux modes de distribution et de consommation.

Si l'accès aux soins reste difficile, les recours aux urgences sont nombreux du fait de nombreux effets secondaires non spécifiques, aux conséquences potentiellement dramatiques.

Les complications somatiques, y compris la ré-augmentation de maladies sexuellement transmissibles (dont le virus de l'immunodéficience humaine - VIH), psychiatriques (agitation, troubles psychotiques) et les décès, doivent inciter les professionnels de santé dans leur ensemble à s'intéresser à ces nouvelles molécules. Un travail considérable de prévention et de réduction des risques et des dommages reste encore à faire.

Si la littérature rapporte régulièrement des inquiétudes vis-à-vis du potentiel addictif des NSP, peu d'études rapportent des diagnostics précis d'un trouble lié à l'usage de ces substances sur la base des critères diagnostics définis par le DSM-V. Il est donc indispensable, malgré la multiplication rapide de ces substances, d'encourager la réalisation d'études épidémiologiques systématiques, en vue d'aider à développer et à faire valider des questionnaires de dépistage du trouble lié à l'usage au NSP.

## Bibliographie

- (1) Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), 2018. Synthèse thématique : nouveaux produits de synthèse. [Last viewed on the 28/07/2018]. <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/nouveaux-produits-de-synthese/>
- (2) United Nations Office for Drugs and Crime (2013), The challenge of new psychoactive substances, Global Smart Programme, p1-122
- (3) Phenethylamines I Have Known And Loved: A Chemical Love Story By Alexander and Ann Shulgin [Last viewed on the 28/07/2018]. [https://www.erowid.org/library/books\\_online/pihkal/pihkal.shtml](https://www.erowid.org/library/books_online/pihkal/pihkal.shtml)
- (4) Tryptamines i Have Known And Loved: The Chemistry Continues By Alexander and Ann Shulgin [Last viewed on the 28/07/2018]. [https://www.erowid.org/library/books\\_online/tihkal/tihkal.shtml](https://www.erowid.org/library/books_online/tihkal/tihkal.shtml)
- (5) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2018), European Drug Report 2018: Trends and Developments, Publications Office of the European Union, Luxembourg
- (6) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction Early-warning system on new psychoactive substances — Operating guidelines. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. 2007 — 77 pp. ISBN 978-92-9168-281-2
- (7) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2015), New psychoactive substances in Europe. An update from the EU Early Warning System (March 2015), Publications Office of the European Union, Luxembourg
- (8) Csete, Beyrer and al. Public health and international drug policy. Lancet (2016) doi: 10.1016/S0140-6736(16)00619-X.
- (9) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2017), High-risk drug use and new psychoactive substances, EMCDDA Rapid Communication, Publications Office of the European Union, Luxembourg
- (10) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2018), New psychoactive substances in prison, EMCDDA. Rapid Communication, Publications Office of the European Union, Luxembourg
- (11) Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MIDELCA), 2016 - Nouveaux Produits de Synthèse - Nouvelles Substances Psychoactives
- (12) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report 2016: trends and developments. Publications Office of the European Union, Luxembourg (2016) <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2637/TDAT16001ENN.pdf> [p. 12, p. 30, p. 47. ISBN: 978-92-9168-890-6. doi:10.2810/04312. Catalog Number: TD-AT-16-001-EN-N]
- (13) Scocard, A., et al., 2017. Synthetic cannabinoids: a new addiction matrix. Presse Med. 46 (1), 11e22.
- (14) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Europol (2017), Drugs and the darknet: Perspectives for enforcement, research and policy, EMCDDA–Europol Joint publications, Publications. Office of the European Union, Luxembourg.
- (15) Karila L., Lafaye G., Scocard A., Cottencin O., Benyamina A., May 2018. MDPV and  $\alpha$ -PVP use in humans: The twisted sisters. Neuropharm 134(Pt A):65-72.
- (16) Bailey GP, Ho J.H, Hudson S and al. Nopaine no gain: Recreational ethylphenidate toxicity. ClinToxicol 2015; 53: 498-499.
- (17) Ho JH, Wood DM and al. Ethylphenidate: availability, patterns of use, and acute

- effects of this novel psychoactive substance. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71 :1185-96.
- (18) Zhu HJ, Patrick KS, Straughn, AB and al. Ethanol Interactions With Dexmethylphenidate and dl-Methylphenidate Spheroidal Oral Drug Absorption Systems in Healthy Volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 2017; 37(4):419-428
- (19) European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. EMCDDA-Europol 2011 Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA, p22. Available at : [http://www.emcdda.europa.eu/publications/implementation-reports/2011\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/publications/implementation-reports/2011_en).
- (20) Lafferty C., Smith, L, Coull A and al. The experience of an increase in the injection of ethylphenidate in Lothian April 2014- March 2015, *Scott Med Journal* 2016, 61 : 74-83.
- (21) Soussan C, Kjellgren A. "Chasing the High" – Experiences of Ethylphenidate as Described on International Internet Forums. *Subst Abuse* 2015 ; 9: 9-16.
- (22) Ethylphenidate's report [last checked 2018/07/19] Access on : <https://erowid.org/chemicals/ethylphenidate/>
- (23) Maskell PD, Smith PR, Cole R and al. Seven fatalities associated with ethylphenydate. *Forensic Sci Int* 2016; 265: 70-74.
- (24) Parks C, McKeown, D, Torrance, HJ. A review of ethylphenidate in deaths in east and west Scotland. *Forensic Sci Int*. 2015; 257:203-208.
- (25) Krueger J, Sachs H, Musshoff and al. First detection of ethylphenidate in human fatalities after ethylphenidate intake. *Forensic Sci Int*. 2014; 243:126-9.
- (26) Barcelo B, Gomila, I, Rotolo MC.and al. Intoxication caused by new psychostimulants: analytical methods to disclose acute and chronic use of benzofurans and ethylphenidate. *Int J Legal Med*. 2017;131(6):1543-1553.
- (27) Robertson R. Prolonged mental health effects of ethylphenidate beyond cessation of use. *Addiction* 2017; 112 : 183-184.
- (28) Anderson C, Morrell C, Marchevsky, D. A novel psychoactive substance poses a new challenge in the management of paranoid schizophrenia. *BMJ Case Rep* 2015.
- (29) Pignon B, Rolland B and al. Dependence on Internet-Purchased Ethylphenidate. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 : 35(4):472-3.
- (30) Scocard A., Fatseas M. Addiction to Ethylphenidate with Ekblom syndrome: a case report. *Soumis*.
- (31) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, European Drug Report 2017: Trends and Developments, Publications Office of the European Union, Luxembourg. Available at: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001ENN.pdf\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001ENN.pdf_en)
- (32) O. Cottencin, B. Rolland, L. Karila. New designer drugs (synthetic cannabinoids and synthetic cathinones): review of literature. *Curr Pharm Des*, 20 (25) (2014), pp. 4106-4111  
<http://www.emcdda.europa.eu/publications/pods/synthetic-cannabinoids>
- (33) NEPTUNE. Novel Psychoactive Treatment : UK network.[Last viewed on the 28/07/2018]. <http://neptune-clinical-guidance.co.uk/>
- (34) Miliano C, De Luca MA, et al., 2016. Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS): Focus on the Rewarding and Reinforcing Properties of Cannabimimetics and Amphetamine-Like Stimulants. *Front Neurosci*. 2016; 10:153.
- (35) Karila, L., et al., 2015. Synthetic cathinones: a new public health problem. *Curr Neuropharmacol*. 13 (1), 12e20.
- (36) Compton W. M., Pharm. Et al. Prevalence and Correlates of Prescription Stimulant Use, Misuse, Use Disorders, and Motivations for Misuse Among Adults in the United States. *American Journal of Psychiatry (AJP)*.

## **Résumé en français**

*Les Nouvelles Substances Psychoactives (NSP) ont infiltré depuis plus d'une vingtaine d'années le marché des drogues. Toutes les substances dites « classiques » sont imitées. Les principales familles de NSP sont représentées par deux grands groupes : les cathinones de synthèse (CaS) et les cannabinoïdes de synthèse (CS). Parmi les autres classes, on retrouve également de potentiels traitements détournés de leur usage. Les NSP concernent toute substance naturelle ou synthétique aux effets psychoactifs non classée au niveau international en tant que stupéfiant et pouvant présenter un risque en terme de santé publique. Longtemps sous-estimées, on observe une multiplication des rapports concernant des complications somatiques, psychiatriques mais également des décès en lien avec les NSP. La progression incessante du phénomène des NSP et ses conséquences potentiellement gravissimes ne permettent plus aux professionnels de santé d'ignorer leur existence. Les objectifs principaux de cette thèse étaient d'évaluer les complications médicales, psychiatriques et addictologiques associées aux NSP, au travers de revues de la littérature et d'étude de cas. Une 1ère partie de mon travail porte sur une revue de la littérature sur les cannabinoïdes de synthèse (CS), un des deux groupes majoritaires des NSP. Une 2ème partie de mon travail porte sur une revue de la littérature sur deux chefs de file des cathinones de synthèse (CaS), second groupe majoritaire : la MDPV et l'  $\alpha$ -PVP. Une 3ème partie de mon travail porte sur une étude de cas sur l'éthylphénidate (EPH), autre NSP moins répandue. Si, de nombreux protocoles ont vu le jour au sujet de la prise en charge des intoxications aiguës en lien avec les NSP, la persistance d'apparition de nouvelles substances chaque jour ainsi que les complications associées rendent indispensables la poursuite des investigations à leur sujet en vue d'améliorer les actions à mener en matière de santé, de santé publique et de prévention.*

## **Résumé en anglais**

*New psychoactive substances (NSP) infiltrated drug markets about twenty years ago. All kind of drugs are imitated. The main families representing NSP are synthetic cathinones (CaS) and synthetic cannabinoids (CS). Among others, pharmaceutical drugs might be diverted as NSP. NSP are considered to be substances of abuse, either in a pure form or preparation, that are not controlled by the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs or the 1971 Convention on Psychotropic Substances but which may pose a public health threat. Numerous complications are arising from NSP consumption: somatic, psychiatric but also fatalities. The relentless spread of NSP and their potential serious complications don't allow health professionals to ignore any longer their existence. The main objective of this thesis was to assess somatic, psychiatric and drug addiction related issues linked to NSP, through review of literature and a case study. First part of this work consists of a review of literature on synthetic cannabinoids. The second part concerns a review of literature on two main products from the synthetic cathinones group: MDPV &  $\alpha$ -PVP. A third and last part involves a case report on a less well-known NSP, ethylphenidate (EPH). If numerous protocols exist to this day concerning acute intoxications, the persistent emergence of novel substances and new complications associated to them, make necessary the pursuit of inquiries and new studies in order to improve the actions to be carried out in terms of health, public health and prevention measures.*

**MOTS-CLÉS :** *nouvelles substances psychoactives ; cannabinoïdes de synthèse ; cathinones de synthèse ; éthylphénidate ; drogues ; complications somatiques ; complications psychiatriques ; addiction*