



**HAL**  
open science

# Les nouveaux produits de synthèse et fentanylloïdes : étude d'un phénomène émergeant

Laurent Tallemant

► **To cite this version:**

Laurent Tallemant. Les nouveaux produits de synthèse et fentanylloïdes : étude d'un phénomène émergeant. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04557758

**HAL Id: dumas-04557758**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04557758>**

Submitted on 24 Apr 2024

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

UNIVERSITE AIX MARSEILLE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

THESE D'EXERCICE  
Pour le  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le : 22 avril 2024

Par

**LAURENT TALLEMANT**

**Les nouveaux produits de  
synthèse et fentanylloïdes : étude  
d'un phénomène émergeant**

**Directeur de thèse** : Professeur Caroline SOLAS, Faculté de Pharmacie, Marseille

**Jury** :

**Président** : Professeur Caroline SOLAS, PU-PH, Faculté de Pharmacie, Marseille

**Membres** : Docteur Nicolas FABRESSE, MCU-PH, Faculté de Pharmacie, Marseille

Docteur Marie CARLES, Assistant spécialiste, Hôpital de la Timone, Marseille

## REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury,

Dr Nicolas Fabresse, Pharmacien biologiste, Maître de conférences - Praticien hospitalier, Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie Faculté de Pharmacie - Aix-Marseille Université,

Dr Marie Carles, Docteur en pharmacie, Assistant spécialiste, Hôpital de la Timone, Marseille

Vous m'honorez de votre présence dans mon jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mon président de jury,

Pr Caroline Solas, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie Faculté de Pharmacie - Aix-Marseille Université,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je tiens à vous remercier pour votre précieuse aide et conseils tout au long de la rédaction de cette thèse ainsi que pour le temps et l'attention accordés avec gentillesse et dévouement tout au long du projet.

A ma famille, mes amis, qui m'ont soutenu tout au long de cette thèse, merci.

# Table des matières

Liste des figures .....	4
Liste des tableaux .....	5
Liste des abréviations.....	6
Résumé .. .....	7
<b>I. LES NOUVEAUX PRODUITS DE SYNTHÈSE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>2. HISTORIQUE .....</b>	<b>9</b>
<b>3. CLASSIFICATION .....</b>	<b>12</b>
3.1. NPS Psycho-Stimulants.....	14
3.1.1. Les pipérazines.....	14
3.1.2. Les cathinones.....	16
3.2. NPS hallucinogènes.....	18
3.2.1. Psychédéliques.....	19
3.2.1.1. Phénéthylamines.....	19
3.2.1.2. Tryptamines.....	21
3.2.2. Dissociatives.....	23
3.2.2.1. Arylcyclohexylamines.....	23
3.3. NPS Cannabinoïdes de synthèse.....	24
3.4. NPS à effet sédatif préférentiel.....	25
3.4.1. Morphiniques de synthèse.....	25
3.4.2. Benzodiazépine de synthèse.....	26
<b>4. RÉGLEMENTATION .....</b>	<b>27</b>
4.1. Système d'identification des molécules.....	27
4.2. Législation.....	28
4.2.1. Nationale.....	28
4.2.2. Internationale.....	28
4.2.3. Réglementation et NPS.....	29
<b>5. MODE DE CONSOMMATION .....</b>	<b>30</b>
5.1. Typologie des consommateurs :.....	32
5.2. Prix, marchés physique et virtuels : particularité des NPS.....	33
<b>6. TOXICITÉ ET CONSÉQUENCES SANITAIRES .....</b>	<b>34</b>
<b>II. LE FENTANYL ET LES OPIOÏDES DE SYNTHÈSE.....</b>	<b>36</b>
<b>1. LA GÈNESE DE LA CRISE .....</b>	<b>37</b>
1.1. L'élargissement de la prescription d'opioïdes de synthèse aux USA.....	37
1.2. L'essor parallèle de la consommation à des fins récréatives et hors du cadre médical.....	39
1.3. L'arrivée des fentanylloïdes et Nouveaux Opioides de Synthèse (NOS).....	42
<b>2. LES PARTICULARITÉS DES OPIOÏDES DE SYNTHÈSE .....</b>	<b>44</b>
2.1. Pharmacologie.....	44
2.2. Pharmacocinétique.....	46
2.3. Une détection analytique particulière.....	48
2.4. Mode de consommation.....	50
2.5. Toxicologie.....	51
2.6. Prise en charge des consommateurs.....	53
2.6.1. Prise en charge des intoxications aiguës.....	53
2.6.2. Prise en charge des consommateurs chroniques.....	53
<b>III. QUEL RÔLE LE PHARMACIEN EN FRANCE PEUT-IL JOUER FACE À CES NOUVEAUX OPIOÏDES DE SYNTHÈSE ? .....</b>	<b>55</b>
1. La situation en France.....	55
2. Élargir l'information et l'accès à la Naloxone auprès des consommateurs et des professionnels.....	56
3. Dispenser des traitements de substitutions aux opiacés et accompagner les usagers.....	57
4. Pharmacodépendance (addictovigilance).....	59
<b>IV. CONCLUSION .....</b>	<b>60</b>
<b>12. RÉFÉRENCES .....</b>	<b>61</b>

## Liste des figures

Figure 1 Exemples de NPS retrouvées sur des sites de ventes via internet (Limited, 2022) .....	8
Figure 2 Alexander Shulgin (1925-2014) (Wiki, 2023).....	10
Figure 3 Livre « Phikal » et « Tihkal » écrit par A. Shulgin (Wiki, 2023) .....	10
Figure 4 Evolution de la détection de NPS en France de 2000 à 2015 (Cadet-Tairou, 2015).....	11
Figure 5 Grandes familles de NPS et de stupéfiants (Parant, 2013) .....	12
Figure 6 Principales classifications des drogues de synthèse selon leurs effets (Louvain, 2021) .....	13
Figure 7 Structure de base des pipérazines (emcdda, 2021) .....	14
Figure 8 Structure de la 1-benzylpipérazine (BZP) (emcdda, 2021) .....	14
Figure 9 Structure de la mCPP (phénylpipérazine) (emcdda, 2021).....	14
Figure 10 molécule d’aripiprazole contenant le motif pipérazine (Kumar et al., 2021) .....	15
Figure 11 Structure de base des cathinones (Emcdda, 2010) .....	16
Figure 12 Structure de base des amphétamines (gauche) et des cathinones (droite) (Sastre et al., 2014) .....	16
Figure 13 Structure de la méphédrone (Emcdda, 2010).....	17
Figure 14 Structure des cathinones avec un cycle pyrrolidinique (MDPV) (Emcdda, 2010) .....	17
Figure 15 Différence de puissance d’action entre les amphétamines et les cathinones (Nouvellon, 2014) .....	17
Figure 16 Liste non exhaustive des NPS hallucinogènes (Martinez et al., 2017) .....	18
Figure 17 Noyau phénéthylamine (UNODC, 2013) .....	19
Figure 18 Noyau de base de la sous classe des 2C-X (UNODC, 2013).....	19
Figure 19 Série des dérivés D (UNODC, 2013).....	19
Figure 20 Série des dérivés de type benzodifurane (UNODC, 2013) .....	20
Figure 21 Série des dérivés de type 25X-NBOMe (Martinez et al., 2017).....	20
Figure 22 Structure de base des tryptamines (A. M. Araújo et al., 2015).....	21
Figure 23 Structure de base des tryptamines simples (A. M. Araújo et al., 2015) .....	21
Figure 24 Différentes molécules ayant la structure des tryptamines simples (A. M. Araújo et al., 2015) .....	22
Figure 25 Structure des tryptamines complexes (A. M. Araújo et al., 2015) .....	22
Figure 26 Tryptamines complexes : dérivés de synthèse de l’acide lysergique (LSD) (Elliott et al., 2020) (Halberstadt et al., 2020 ; Tsochatzis et al., 2020) .....	23
Figure 27 Méthoxétamine (EMCDDA, 2014) .....	23
Figure 28 Méthoxétamine sous sa forme de vente comme « molécule de recherche » facilitant l’accès à l’achat (NarcoCheck, 2012).....	24
Figure 29 THC et différents dérivés de synthèse (Psychoactif, 2022).....	25
Figure 30 Structure du Fentanyl (PubChem, 2023).....	26
Figure 31 Structure de la morphine (PubChem, 2023) .....	26
Figure 32 Exemple de benzodiazépine de synthèse (NPSDiscovery, 2019) .....	26
Figure 33 Réseau de déclaration EWS (EWS, 2022).....	27
Figure 34 26-Meo-Kétamine retrouvée sur certains sites spécialisés (mygrams, 2022) .....	
Figure 35 Campagne de sensibilisation par l’OFDT sur les Chemsex dont les cathinones via leur utilisation avec le slam (OFDT, 2019).....	31
Figure 36 Préparation traditionnelle d’Ayahuasca (ohio, 2019) .....	31
Figure 37 schéma des différents types de consommateurs et usagers de NPS (Cadet-Tairou, 2015) ..	32

Figure 38 évolution de la mortalité aux Etats-Unis lié aux opioïdes depuis 2000 (Martinez et Gandilhon, 2021) .....	36
Figure 39 Evolution du nombre de décès par type d'opioïdes (Obradovic, 2018) .....	37
Figure 40 Couples d'américains ayant fait une double overdose au opioïdes (TF1, 2017) .....	38
Figure 41 Evolution de la consommation de fentanyl entre 2001 et 2015 aux USA (Jannetto et al., 2019) .....	39
Figure 42 Epidémie de consommateur de fentanyl aux USA (alamy, 2021) .....	39
Figure 43 Production du Fentanyl (LeMonde, 2023) .....	40
Figure 44 Contrôle qualité du Fentanyl (LeMonde, 2023) .....	41
Figure 45 Mauvaise galénique de la production artisanale de comprimés de fentanyl (Mallaret, 2017) .....	41
Figure 46 Modifications chimiques du fentanyl et fentanylloïdes (Mallaret, 2017) .....	42
Figure 47 Liste non exhaustive des dérivés fentanylloïdes (Jannetto et al., 2019) .....	42
Figure 48 Potentiel du carfentanil (addictovigilance.fr, 2019) .....	42
Figure 49 Liste non exhaustive des nouveaux opioïdes de synthèse (NOS) (Jannetto et al., 2019) .....	43
Figure 50 Comprimé d'isonitazène (24heures, 2020) .....	43
Figure 51 Différents récepteurs opioïdes et leurs rôles physiologiques (Palli-science, 2013) .....	44
Figure 52 Voie de transduction cellulaire de la morphine et de l'olicéridine (R2018, 2020) .....	45
Figure 53 Comparaison des doses léthales entre l'héroïne, le fentanyl, et le carfentanil .....	45
Figure 54 Liste non exhaustive de certains fentanylloïdes et leur puissance d'action par rapport à la morphine (Schueler, 2017) .....	45
Figure 55 Voie de métabolisation du fentanyl (Jannetto et al., 2019) .....	46
Figure 56 Voie de métabolisation du remifentanil et du carfentanil (Jannetto et al., 2019) .....	47
Figure 57 Exemple de résultats obtenus avec un type de LC-HRMS) (Krajewski et al., 2020) .....	49
Figure 58 Analogie du fenspiride avec le fentanyl et l'un de ses précurseurs (NPP) (Chappuy et al., 2018) .....	49
Figure 59 Différents mode de consommation des opioïdes et fentanylloïdes de synthèse .....	50
Figure 60 Prise en charge des intoxications aiguës par la Naloxone (Vodovar, 2018) .....	53
Figure 61 Limitation du système d'accès aux traitements de substitution aux opioïdes aux USA (Obradovic, 2018) .....	54
Figure 62 Kit de Prexonad® (EarthWorks, 2019) .....	56
Figure 63 Prise en charge d'une overdose avec un kit de Naloxone Intranasal (L'opinion, 2021) .....	57

## Liste des tableaux

Tableau 1 Exemples de découvertes scientifiques du 20ème siècle .....	9
Tableau 2 Synthèse des formes et modes de consommation principaux des NPS .....	30
Tableau 3 Typologie des consommateurs de NPS .....	32
Tableau 4 Différents type de sites proposant l'achat de NPS .....	33
Tableau 5 Toxicité des NPS .....	34
Tableau 6 Toxicologie du Fentanyl et des fentanylloïdes .....	51
Tableau 7 Particularités de la toxicologie du Fentanyl et des fentanylloïdes .....	52

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**BHD** : Buprénorphine Haut Dosage

**BZP** : 1-Benzylpipérazine

**BZD** : Benzodiazépine

**CAARUD** : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues

**CEIP** : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

**CSAPA** : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

**DEA** : Drug Enforcement Administration (Agence Fédérale Antidrogues)

**EWS** : Early Warning System

**FDA** : Food and Drug Administration (administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments)

**NOS** : Nouveaux Opiïdes de Synthèse

**NPS** : Nouveaux Produits de Synthèse / New Psychoactive substance en anglais

**MSO** : Médicament de Substitution des Opiacés

**MCPP** : 1-(3-chlorophényl)pipérazine

**MST** : Maladie Sexuellement Transmissible

**OEDT (EMCDDA)** : **Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies**

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**SNC** : Système Nerveux Central

**SSNN** : Syndrome de Sevrage Néonatal

**TSO** : Traitement de Substitution des Opiacés

**USA** : United States of America (Etats-Unis d'Amérique)

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**4-MMC** : Méphédrone

## RESUME

Les admissions aux urgences pour intoxication aigüe aux Nouveaux Produits de Synthèse (NPS) se multiplient depuis les années 2000. Ces nouvelles drogues sont synthétisées par des laboratoires clandestins, puis commercialisées par internet. Leurs structures moléculaires ressemblent à celles des drogues classiques mais ne sont pas totalement identiques, avec des puissances d'actions généralement supérieures.

Parmi ces NPS, les nouveaux opioïdes de synthèse, dont le fentanyl, connaissent une augmentation fulgurante de leur consommation, notamment aux Etats-Unis. Leur puissance et leur imprévisibilité en font un réel problème de santé publique.

Face à ce phénomène, le système de santé Français est encore pas ou peu impacté par ces NPS mais fait face à une potentielle situation à risque. Il est donc primordial de rester informé sur la dynamique de progression de ces pratiques et d'avoir des armes (formations de professionnels de santé, suivi des consommateurs et mise à disposition de kits d'urgence) pour pouvoir faire face à ce problème le moment venu.

# I. LES NOUVEAUX PRODUITS DE SYNTHÈSE

## 1. INTRODUCTION

Au cours de la dernière décennie, le marché des substances psychoactives a évolué. En effet, la consommation de drogues dites « classiques » comme le cannabis, les amphétamines ou encore la cocaïne s'est vue concurrencée par l'arrivée de nouvelles drogues issues la plupart du temps de nouveaux procédés de synthèse dans des laboratoires clandestins, de modifications chimiques de drogues plus classiques, ou de déviations de projets de recherche de l'industrie pharmaceutique. On les appelle les NPS : Nouveaux Produits de Synthèse ou « New Psychoactive substances » en anglais.



Figure 1 Exemples de NPS retrouvées sur des sites de ventes via internet (Limited, 2022)

Au niveau national et international, la mise en place de systèmes de contrôle aux frontières, ainsi que de tests et d'analyses par des laboratoires spécialisés, ont permis d'en apprendre plus sur ces NPS. Cependant, la détection et la réglementation de leur usage restent encore complexes et difficiles à mettre en œuvre (contrairement aux drogues plus « classiques ») du fait de la difficulté d'identification de ces produits de manière globale, et par le fait que la législation nationale et internationale ne soit pas encore assez développée et adaptée pour pouvoir lutter efficacement contre ces nouveaux produits.

Parmi ces NPS, les dérivés d'opioïdes, ou opioïdes de synthèse, sont ceux qui font le plus parler d'eux avec le fentanyl notamment, qui connaît une croissance de son utilisation depuis plusieurs années, malgré les lourdes conséquences sanitaires que sa consommation implique.

Dans ce contexte, la présence de ces nouveaux produits sur le marché est un enjeu de taille pour la médecine et la toxicologie moderne.

## 2. HISTORIQUE

Chez l'Homme, la recherche de nouveaux moyens de se divertir via la consommation de substances issues de son environnement est un phénomène qui a toujours existé culturellement : que l'on parle de la consommation du khat dans la péninsule arabique, de la consommation des feuilles de coca en Amérique du Sud, en passant par la consommation de plantes/champignons hallucinogènes en Inde, on retrouve des traces de la prise de ces substances dans la plupart des grandes civilisations à travers le monde.

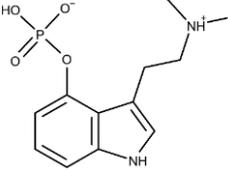
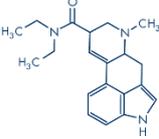
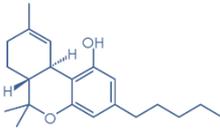
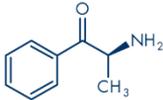
<u>Scientifique</u>	<u>Consommation ancestrale</u>	<u>Travail de recherche/Principes actifs isolés</u>
 <p><b>Robert Gordon Wasson (1898-1986)</b></p>	 <p>(Mycoquébec, 2022)            → <u>Utilisation rituelle chez les aztèques notamment.</u></p>	 <p>(Psilocybin, 2018)            → <u>Recherche sur le genre Psilocybe</u>            → <u>Isolement de la psilocine et Psilocybine</u></p>
 <p><b>Alfred Hofmann (1906-2008)</b></p>	 <p>→ <u>Consommation d'Ergot involontaire via le seigle</u></p>	 <p>(emcdda, 2022)            → <u>Recherche sur les alcaloïdes de l'ergot</u>            → <u>Isolement d'un sel d'acide lysergique, « LSD ».</u></p>
 <p><b>John W Huffman (1932-2022)</b></p>	 <p>→ <u>Consommation volontaire des sommités florales de la plante</u></p>	 <p>(Cannabis, 2022)            → <u>Travail sur le Principe actif : le THC</u>            → <u>Mise au point de dérivés de THC aux propriétés plus puissantes.</u></p>
<p>→ <u>Pr Wolves, chercheur</u></p>	 <p>(Lesourd, 2019)            → <u>Consommation de khat, en particulier des feuilles</u></p>	 <p>(Cathinones, 2022)            → <u>Recherche des actifs de la feuille de Khat</u>            → <u>Découverte de la cathinone</u></p>

Tableau 1 Exemples de découvertes scientifiques du 20ème siècle

Le 20<sup>ème</sup> siècle et ses avancées ont permis au monde scientifique d'aller au-delà de la simple consommation de plantes et d'isoler les principes psychoactifs (voir tableau 1).

A l'origine, ces chercheurs avaient pour but premier de développer notre connaissance et notre savoir sur les plantes traditionnellement utilisées depuis des siècles, et non l'utilisation de substances à des fins récréatives.

Le premier scientifique qui orienta réellement son travail de recherche sur la découverte de nouvelles substances psychoactives est le Pr A. Shulgin.

Docteur en biochimie de profession, il orienta sa carrière sur les substances psychédéliques et fut l'un des précurseurs dans le domaine. Son travail, basé sur la modification chimique d'alcaloïdes hallucinatoires comme la mescaline, a permis de développer des centaines de nouvelles molécules et de développer le mouvement psychédélique par la même occasion.

Il regroupa son travail dans plus de 4 livres et 200 journaux, dont les 2 plus connus, **PIKHAL (Phénéthylamines I Have Known and Loved)** et **TIKHAL (Tryptamines I Have Known and Loved)**, qui traitent 2 grandes familles de composés différents, les phénéthylamines et les tryptamines :

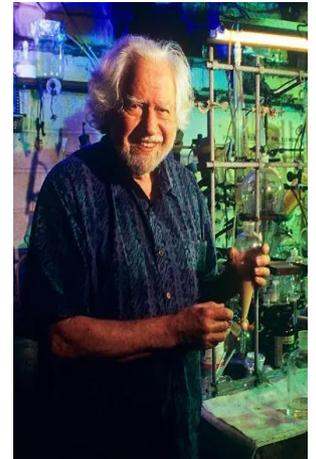


Figure 2 Alexander Shulgin (1925-2014) (Wiki, 2023)



Figure 3 Livre « Phikal » et « Tihkal » écrit par A. Shulgin (Wiki, 2023)

Ces livres sont aujourd'hui toujours des références en la matière et demeurent mondialement reconnus.

Toutes ces avancées scientifiques vont mener à un nouveau phénomène dès l'arrivée du 21<sup>ème</sup> siècle : **les Nouveaux Produits de Synthèse.**

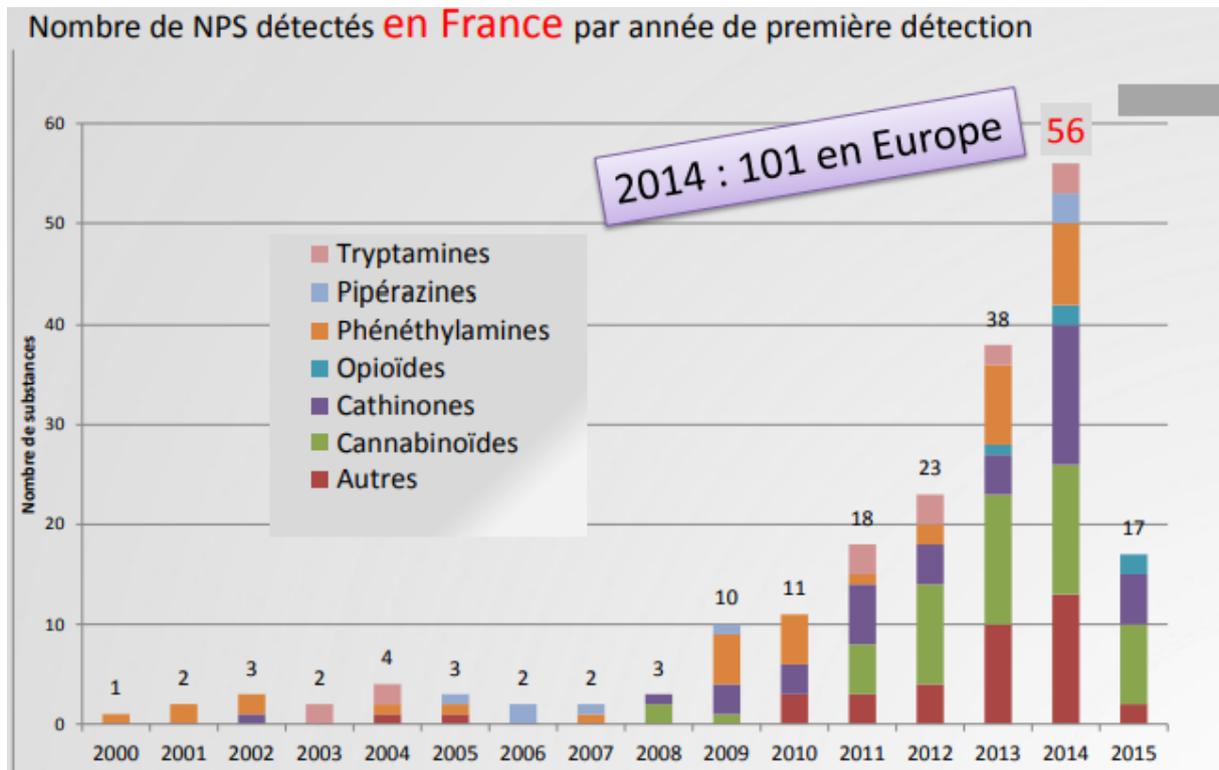


Figure 4 Evolution de la détection de NPS en France de 2000 à 2015 (Cadet-Tairou, 2015)

Ce phénomène des NPS a augmenté de manière exponentielle ces deux dernières décennies. La particularité de celui-ci est qu'il n'est pas centré autour d'une molécule mais autour de différentes familles chimiques différentes.

Les NPS se définissent comme un éventail très hétérogène de substances psychoactives utilisées à des fins récréatives qui imitent les effets de différents produits illicites, comme l'ecstasy, les amphétamines, la cocaïne et le cannabis, tout en étant généralement beaucoup plus puissants et moins prévisibles que ceux-ci.

À la différence des produits illicites cités, les NPS ne sont pas inscrits dans les conventions internationales de 1961 et 1971 pour les produits stupéfiants. Leurs structures moléculaires se rapprochent de celles des produits illicites classiques mais sans y être tout à fait identiques. Cette spécificité leur permet, au moins à court terme, de contourner la législation.

On peut les qualifier par différentes appellations comme des « research chemicals », « designer drugs », ou encore « legal highs ».

### 3. CLASSIFICATION

La classification des NPS peut se faire selon 2 critères : leurs familles chimiques (voir figure 5), ou sur les effets qu'ils provoquent (voir figure 6).

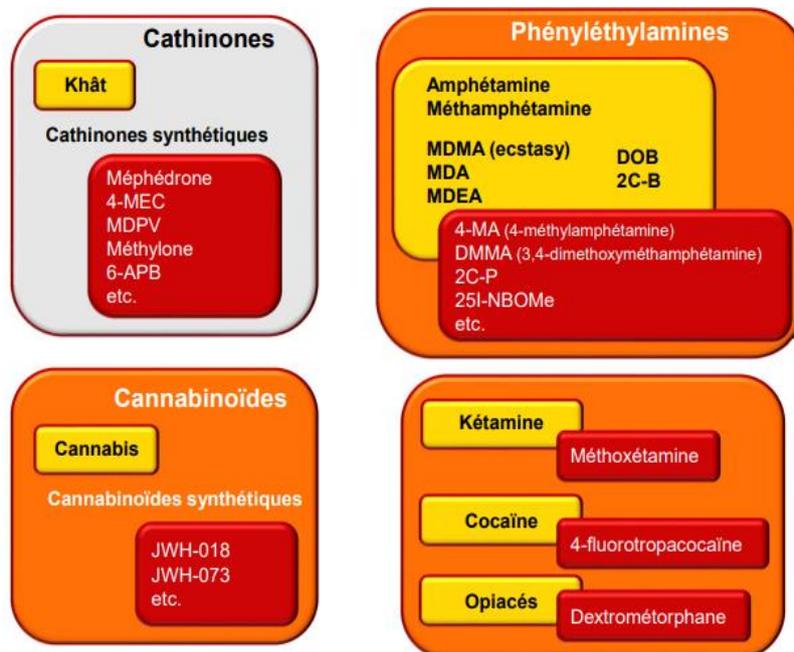


Figure 5 Grandes familles de NPS et de stupéfiants (Parant, 2013)

La classification chimique se base sur les grandes familles de stupéfiants déjà existantes (Cannabis, Opioides, Amphétamines). Ainsi, toutes les nouvelles molécules sont classées selon leur similarité structurale avec l'une de ces familles.

Cependant, ce qui complique la situation des NPS est le fait que ces nouvelles molécules, même si celles-ci ont une structure proche, peuvent présenter des effets communs à plusieurs familles de drogues différentes : stimulants, empathogènes, psychédéliques, dissociatifs (voir figure 6). Les frontières qui étaient autrefois bien délimitées entre les familles chimiques ne le sont plus dans le cas des NPS.

Ainsi des représentants des phényléthylamines comme les 2C-B ou 2C-E par exemple, peuvent à la fois être définis comme psychédéliques, empathogènes et/ou stimulants en fonction des doses ingérées.



### 3.1. NPS Psychostimulants

#### 3.1.1. Les pipérazines

Les pipérazines regroupent des molécules appartenant à la classe chimique qui possède une structure spécifique avec un cycle organique composé de 4 atomes de carbone et de 2 atomes d'azote en position opposée. (Wikipédia, 2020)

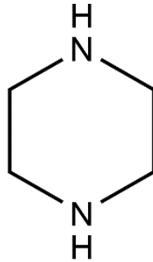


Figure 7 Structure de base des pipérazines (EMCDDA, 2021)

On distingue au sein de cette grande famille de molécules deux grandes sous familles : les **Phénylpipérazines** et les **Benzylpipérazines** dont les membres les plus représentés sont respectivement la 1-(3-chlorophényl) pipérazine et la 1-benzylpipérazine. (emcdda, 2021)

- **Benzylpipérazine :**

#### Structure moléculaire 1: 1-benzylpipérazine (BZP)

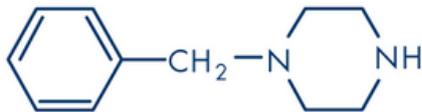


Figure 8 Structure de la 1-benzylpipérazine (BZP) (EMCDDA, 2021)

Formule moléculaire: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>

Poids moléculaire: 176.3 g/mol

- **Phénylpipérazine :**

#### Structure moléculaire 2: 1-(3-chlorophényl)pipérazine (mCPP)

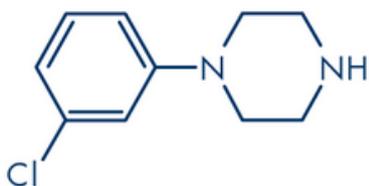


Figure 9 Structure de la mCPP (phénylpipérazine) (EMCDDA, 2021)

Formule moléculaire: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>

Poids moléculaire: 196.7 g/mol

De manière globale, on peut dire que cette famille de molécule agit, de manière variable suivant les cas, sur la stimulation de la libération de dopamine, de sérotonine et de noradrénaline, ainsi que sur l'inhibition de la recapture de ces neurotransmetteurs. (Rivera *et al.*, 2017) (Graddy *et al.*, 2018) (Kersten et McLaughlin, 2015).

Pour les Benzylpipérazines, on remarque une affinité pour le transporteur de la dopamine beaucoup plus élevée par rapport à celle pour les récepteurs à la sérotonine et à la noradrénaline, ce qui fait que ses effets dopaminergiques sont prédominants. Elles possèdent donc un potentiel addictif légèrement plus important par rapport aux autres dérivés pipéraziniques. (Baumann *et al.*, 2005)

Cependant, la puissance d'action n'est pas comparable à celle des amphétamines car des études ont montré que chez l'homme, l'administration de 100mg de BZP équivalait à 10mg d'amphétamine, soit un rapport de puissance de 10. (Baumann *et al.*, 2005)

Les pipérazines sont des molécules consommées principalement dans un cadre festif (rave parties, festival techno), pour leurs propriétés entactogènes et récréatives proches de celles des amphétamines.

Elles sont généralement présentées comme de proches cousins des amphétamines par les revendeurs qui insistent sur la similitude des effets avec celles-ci. Dans certains cas, les consommateurs ne savent même pas qu'ils consomment des pipérazines, qu'ils pensent être des amphétamines. Il est très fréquent de retrouver sur le marché des comprimés contenant différentes pipérazines notamment l'association 1-BZP et TFMPP qui est l'association que l'on retrouve le plus fréquemment. Certaines associations avec d'autres drogues (cocaïne, MDMA) peuvent également se retrouver sur le marché. (Lecompte, 2007).

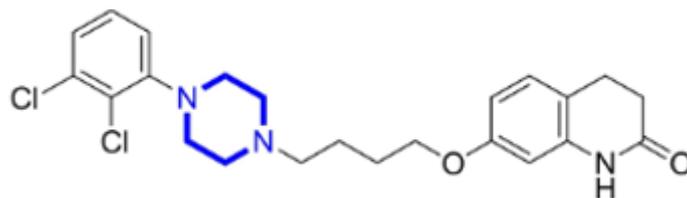


Figure 10 molécule d'aripiprazole contenant le motif pipérazine (Kumar *et al.*, 2021)

Certains dérivés des pipérazines peuvent présenter des propriétés intéressantes, ce qui justifie leur commercialisation et leur usage notamment à des fins de recherche ou encore à des fins de production industrielle pour des médicaments (cas ici de l'aripiprazole). Cela explique que l'on puisse avoir accès assez facilement à ce genre de molécules (emcdda, 2021).

### 3.1.2. Les cathinones

La structure générale des cathinones de synthèse est la suivante :

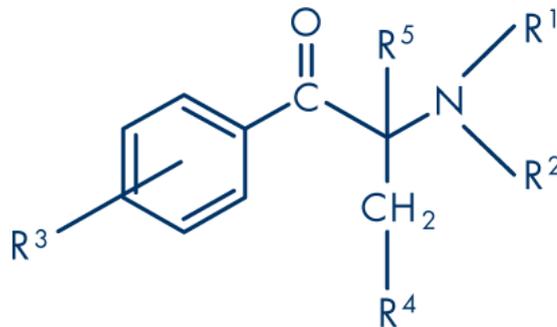


Figure 11 Structure de base des cathinones (EMCDDA, 2010)

Les cathinones de synthèse sont apparentées aux molécules de la classe des phénéthylamines du fait de leur ressemblance à son dérivé le plus connu : l'amphétamine. Ce sont très exactement des  $\beta$ -cétos analogues de l'amphétamine, elles n'en diffèrent que par la présence d'une fonction cétone sur le carbone  $\beta$ .

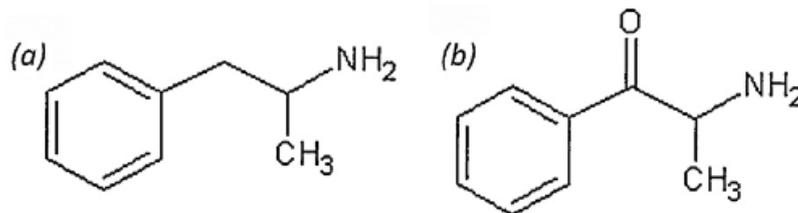
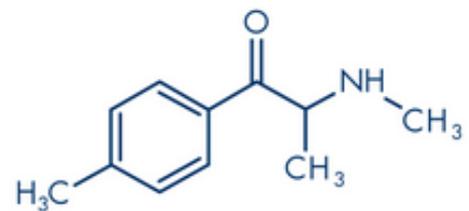


Figure 12 Structure de base des amphétamines (gauche) et des cathinones (droite) (Sastre et al., 2014)

On retrouve au sein de cette famille des cathinones 2 sous familles importantes : **les cathinones de synthèse N-alkylées** et **les cathinones avec un cycle pyrrolidinique**.

- **Les cathinones de synthèse N-alkylées :**

La plupart des dérivés de cette sous famille de cathinones mis sur le marché ces dernières années sont substitués au niveau de leur cycle : la plus répandue étant la **méphédron** (ou 4-méthylcathinone, 4-MMC).

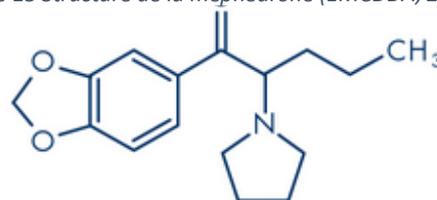


Formule moléculaire: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO  
Poids moléculaire: 177.24 g/mol

- **Les cathinones avec un cycle pyrrolidinique :**

Les dérivés issus de la pyrrolidine (substituant du carbone 1), comme la MDPV, peuvent être considérés comme un sous ensemble de dérivés de synthèse du fait de leur structure assez particulière par rapport au reste de cette famille chimique. (Emcdda, 2010)

Figure 13 Structure de la méphédrone (EMCDDA, 2010)



Formule moléculaire: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>  
Poids moléculaire: 275.35 g/mol

Figure 14 Structure des cathinones avec un cycle pyrrolidinique (MDPV) (EMCDDA, 2010)

Le mode d'action pharmacologique des cathinones serait sensiblement le même que celui des amphétamines (les cathinones possèdent le même pharmacophore que celles-ci). Ces molécules agiraient d'une part en inhibant la recapture des monoamines (dopamine, noradrénaline et sérotonine) dans la fente synaptique et d'autre part en facilitant la libération de ceux-ci au sein de la fente synaptique. (Rosenbaum *et al.*, 2012; Simmler *et al.*, 2013) Elles inhiberaient également la monoamine oxydase (Dubé, 2010).

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

Figure 15 Différence de puissance d'action entre les amphétamines et les cathinones (Nouvellon, 2014)

Cependant, la puissance des cathinones et dérivés est moindre par rapport à celle des dérivés amphétaminiques en général, probablement du fait de leur groupement β-cétone qui augmenterait la polarité des molécules et diminuerait donc le passage à travers la barrière hémato-encéphalique. Cela expliquerait pourquoi les prises de cathinones sont en général un peu plus importantes et plus rapprochées que celles des amphétamines. (ACMD, 2010)

Les cathinones de synthèse sont consommées dans le but de ressentir les effets suivants : stimulation, sensation d'euphorie, bien être, vigilance accrue, tachypsychie, excitation motrice, empathie, effet entactogène accrue, augmentation de l'appréciation de la musique, augmentation de la stimulation et de la performance sexuelle, augmentation des capacités de travail. (Banks, 2014)

La plupart du temps les cathinones de synthèse se présentent sous forme de poudre cristalline (raison pour laquelle elles sont souvent nommées « sels de bain ») (et sont, dans la majorité des cas, consommées par voie orale. Elles font cependant l'objet d'un nouveau phénomène inquiétant, le « Slam » (voir partie « mode de consommation »).

### 3.2. NPS hallucinogènes

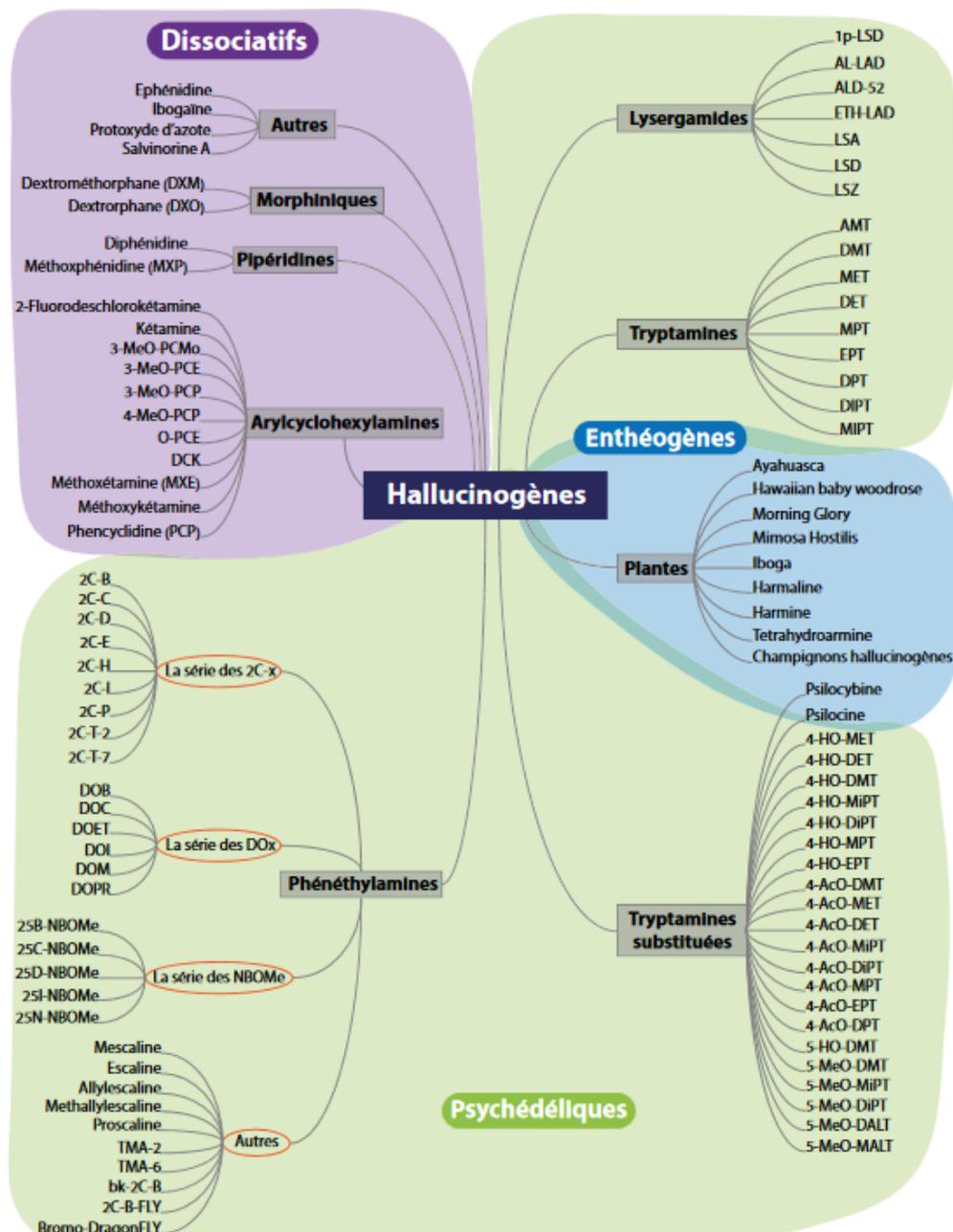


Figure 16 Liste non exhaustive des NPS hallucinogènes (Martinez et al., 2017)

Parmi les drogues hallucinogènes, on retrouve une grande variété de sous familles avec des effets qui peuvent être très différents :

- **Dissociatif** : sensation de sortir de son corps.
- **Enthéogène** : utilisé lors de cérémonie chamanique, religieuse, qui provoque des effets psychoactifs.
- **Psychédélique** : débordement délirant des idées et une distorsion des faits et des images réels.

Parmi ces molécules que l'on retrouve pour la plupart dans la nature, certaines ont également servi de base pour synthétiser de nouvelles molécules de synthèse :

### 3.2.1. Psychédéliques

#### 3.2.1.1. Phénéthylamines

Au niveau de leur structure, même s'il existe différentes sous classes, ces molécules s'articulent autour d'un même élément commun à cette famille, le noyau phénéthylamine :

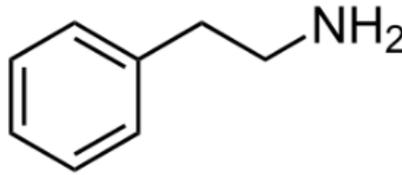


Figure 17 Noyau phénéthylamine (UNODC, 2013)

Dans les phénéthylamines de synthèse de nouvelle génération, on retrouve une classification particulière avec différentes sous familles : **2C-X**, **série des dérivés « D »**, **benzodifuranes**, et **25X-NBOMe** :

- **2C-X :**

La série des 2C-X, la plus répandue, est caractérisée par le noyau phénéthylamine avec une amine primaire sur la chaîne éthyle, accompagnée d'un cycle aromatique comprenant deux fonctions méthoxy en position 2 et 5, avec un substituant hydrophobe en position 4 (R1).

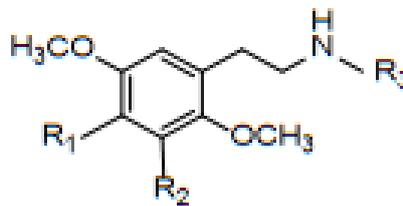


Figure 18 Noyau de base de la sous classe des 2C-X (UNODC, 2013)

La variabilité des composés issus de la famille des 2C-X va dépendre de la substitution au niveau des carbones R1, R2, R3.

- **Dérivés « D » :**

La série des dérivés D se différencie par une position différente des groupes méthoxy par rapport à la série des 2C-X ainsi qu'une chaîne propyle séparant le cycle aromatique de l'amine primaire qui ne sera elle jamais substituée chez les membres de cette classe contrairement à aux membres de la classe des 2C-X. (UNODC, 2013a)

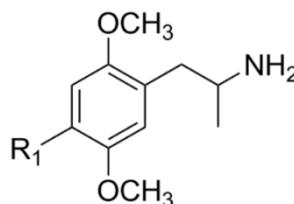


Figure 19 série des dérivés D (UNODC, 2013)

- **Benzdifuranes :**

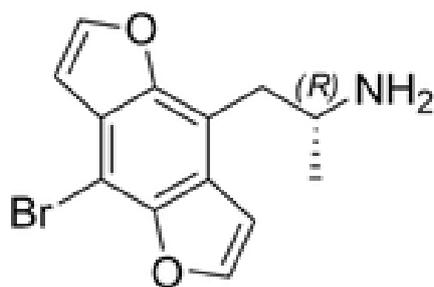


Figure 20 série des dérivés de type benzodifurane (UNODC, 2013)

Les membres de cette famille de molécules sont généralement surnommés « fly », qui signifie « mouche » ou encore « voler » en anglais du fait de leur structure particulière en forme de papillon. Cette classe est peu représentée dans la littérature jusqu'à présent. Les 2 molécules les plus rapportées à ce jour sont le DOC et le DOI.

La série des benzodifuranes a été découverte plus tard dans les années 2000 par le Professeur Nichols, qui effectuait des recherches sur les composés 2C-X et dérivés de la mescaline. Celles-ci ont permis de découvrir une large composition de molécules comme des dérivés du noyau Benzodifuranyl mais aussi des 25X-NBOMe (Collins, 2011)

- **25X-NBOMe :**

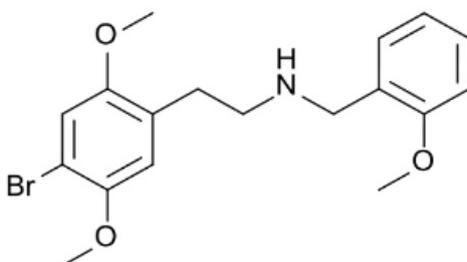


Figure 21 série des dérivés de type 25X-NBOMe (Martinez et al., 2017)

Le mécanisme d'action des phénéthylamines se caractérise par le fait d'être agoniste des récepteurs à la sérotonine (5-HT) et adrénergique ( $\alpha_1$ ). Plus particulièrement, les phénéthylamines sont agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> et 5-HT<sub>2c</sub> et cette affinité, suivant les membres de la famille, peut-être plus ou moins importante (les dérivés de type 25X-NBOMe peuvent avoir une affinité 300 fois supérieure aux sous récepteurs de type 5HT<sub>2a</sub> par rapports aux dérivés 2C-X). Cela expliquerait les différences d'effet et de puissance que l'on observe entre ces deux sous familles. (Halberstadt et Geyer, 2014)

On retrouve également une activité sur la recapture des monoamines mais qui sera faible en regard d'autres classes de NPS. Celle-ci est tout de même présente chez certaines sous-familles (la classe des 2C-X notamment possède une activité de recapture des monoamines très faible). (Chavant, 2015)

Les composés de type « 2C-X » et « 25X-NBOMe » sont principalement consommés pour leurs propriétés hallucinogènes mais sont également dotés de propriétés stimulantes (notamment par la stimulation du récepteur adrénergique  $\alpha_1$ ). La barrière entre les effets hallucinogènes et stimulants dépend de la dose absorbée : les effets stimulants apparaissent dès les doses « faibles » de l'ordre d'un

ou plusieurs milligrammes tandis que les effets stimulants, eux, apparaissent à des doses plus « élevées » de l'ordre de 10 à 15 mg et plus. Il faut cependant considérer ce raisonnement avec précaution et rester vigilant si l'on utilise celui-ci car suivant les types de molécules ingérées et leur provenance, cette fameuse barrière entre les effets stimulants et les effets hallucinogènes peut parfois être assez mince et discutable. (Hill et Thomas, 2011a)

### 3.2.1.2. Tryptamines

La structure de base des tryptamines est un noyau indole auquel est rattaché un groupe éthylamine.

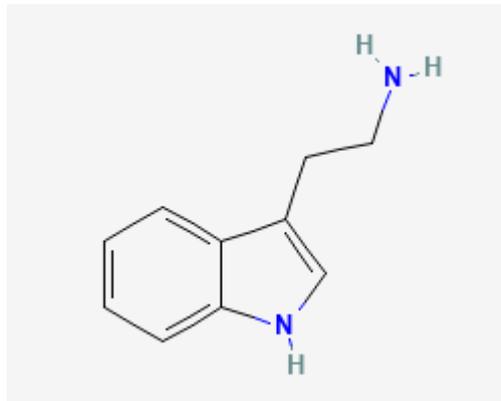


Figure 22 Structure de base des tryptamines (A. M. Araújo et al., 2015)

On distingue deux types de structures au sein de la famille des tryptamines : les tryptamines simples, dont la structure dérive directement du noyau de base des tryptamines, et les tryptamines composées, qui dérivent de l'acide lysergique. (Fantegrossi et al., 2008; Gibbons, 2012)

- **Tryptamines simples :**

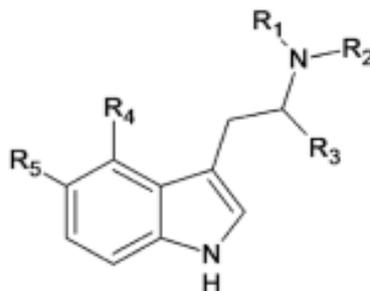


Figure 23 structure de base des tryptamines simples (A. M. Araújo et al., 2015)

Parmi les tryptamines simples, on retrouve de nombreux dérivés naturels comme la psilocybine ou la N,N-Dimethyltryptamine (DMT) ou encore des dérivés de synthèse comme la 5-MeO-DMT (5-Méthoxy-dimethyltryptamine).

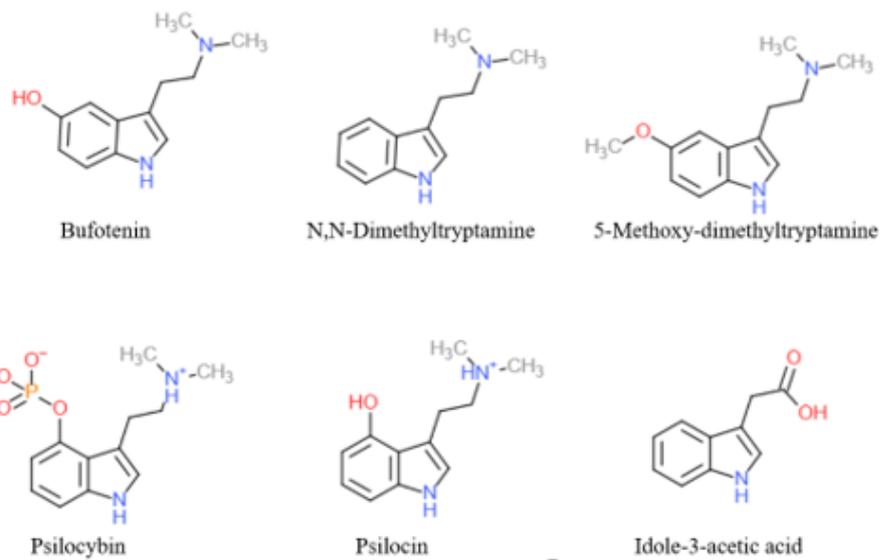


Figure 24 Différentes molécules ayant la structure des tryptamines simples (A. M. Araújo et al., 2015)

- **Tryptamines complexes :**

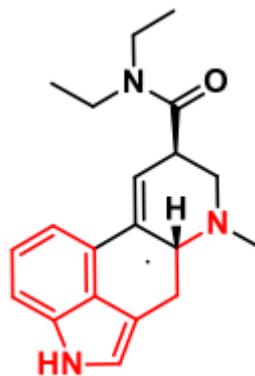


Figure 25 structure des tryptamines complexes (A. M. Araújo et al., 2015)

Les tryptamines dérivées de l'acide lysergique avec des structures plus complexes sont un peu moins fréquentes et un peu moins connues que celles vu précédemment mais n'en reste pas moins des molécules puissantes et dangereuses, accessibles à l'achat en ligne.

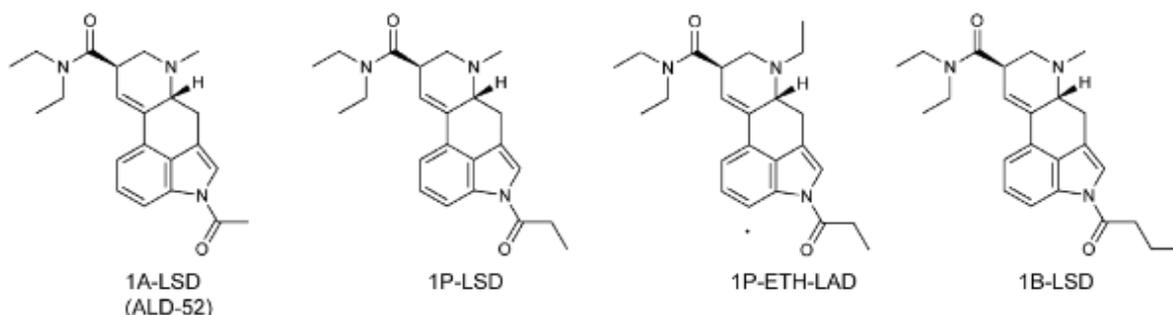


Figure 26 Tryptamines complexes : dérivés de synthèse de l'acide lysergique (LSD) (Elliott et al., 2020) (Halberstadt et al., 2020 ; Tsochatzis et al., 2020)

Malgré des affinités qui peuvent varier en fonction des dérivés, celles-ci exercent leur potentiel en se liant aux récepteurs à la sérotonine 5HT2a, ceux-ci étant la principale voie responsable de la transmission des effets hallucinatoires chez l'homme. (Wolbach et al., 2004, p. 3)

Cependant, de nombreuses tryptamines activent des récepteurs différents non sérotoninergiques également. Par exemple, la DMT, une des tryptamines les plus connues, est également reconnue comme étant un agoniste des récepteurs sigma 1 ( $\sigma_1$ ) avec une affinité moyenne qui est deux fois inférieure à celle pour les récepteurs 5HT2a et 5HT2b. Cependant, d'autres substances comme la cocaïne se lient également au récepteur sigma 1 et n'ont pas forcément d'effets hallucinatoires, ce qui laisse penser que ce récepteur ne joue pas un rôle primordial dans les effets psychoactifs causés par la famille des tryptamines. Les récepteurs annexes que ces molécules lient peuvent jouer un rôle mais dans une moindre mesure que les récepteurs à la sérotonine sur les effets hallucinatoires. (Fontanilla et al., 2009) (Halberstadt et al., 2011).

Dans le cadre des tryptamines ayant des structures complexes (dérivés du LSD et autres dérivés de l'Ergot de Seigle), bien que celles-ci aient une affinité forte pour les récepteurs à la sérotonine 5HT2a et 5HT2b, il semblerait que les récepteurs adrénergiques et dopaminergiques jouent un rôle additionnel important dans les effets provoqués par ces composés. (Halberstadt et al., 2011)

### 3.2.2. Dissociatives

#### 3.2.2.1. Arylcyclohexylamines

Les arylcyclohexylamines sont une grande famille de substances qui contient des molécules comme la méthoxétamine, la phencyclidine ou encore la tilétamine. De manière historique, les composants les plus connus de cette famille comme la kétamine sont utilisés en médecine humaine et vétérinaire à des fins d'anesthésie, mais pour certains composants on retrouve également une utilisation plus illicite, sous forme de drogue. (Chavant, 2015)

Le composant le plus utilisé en tant que NPS est la méthoxétamine ou encore 2-(3(méthoxyphényl)-2-(éthylamino)cyclohexanone).

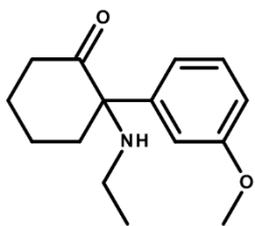


Figure 27 Méthoxétamine (EMCDDA, 2014)

Cette nouvelle drogue assez récente a fait son apparition depuis 2010 sous différents noms commerciaux comme M-Ket, Kmax, ou encore Mexxy ou Special M (en lien à sa grande sœur la kétamine que l'on surnomme la « Special K ». La raison du succès de cette méthoxéthamine est son statut au moment de son apparition, ce qui permettait assez facilement de se la procurer de manière tout à fait légale, en prétextant une utilisation pour des fins de recherche. (Chavant, 2015)



Figure 28 Méthoxéthamine sous sa forme de vente comme « molécule de recherche » facilitant l'accès à l'achat (NarcoCheck, 2012)

La méthoxéthamine et la kétamine ont une partie de leur mécanisme d'action en commun, elles sont toutes deux des antagonistes du récepteur NMDA ce qui expliquerait les effets dissociatifs observés lors de la prise de l'une ou de l'autre.

On retrouve également des effets connexes comme l'euphorie, l'empathie, l'intensification d'expérience sensorielle comme lors de l'écoute de musique par exemple.

En revanche, In vitro il n'a pas été montré que ces deux molécules possédaient les mêmes propriétés en matière de recapture des monoamines dans la fente synaptique. En effet, la kétamine semblerait plus agir sur la recapture de la dopamine tandis que la méthoxéthamine semblerait plus agir sur la recapture de la sérotonine, ce qui pourrait expliquer les signes cliniques/effets indésirables observés lors de la prise de celle-ci : agitation, tremblements, hyperthermie. (Chavant, 2015)

### 3.3.NPS Cannabinoïdes de synthèse

Les cannabinoïdes de synthèse (CS) sont des molécules qui ont été pour la première fois développées dans les années 1970 à des fins de recherches pharmacologiques sur les récepteurs cannabiniérgiques CB1 et CB2 par le Professeur Huffman et son équipe (voir tableau 1) (Brousse *et al.*, 2017).

La principale substance psychoactive issue du cannabis naturel est le THC, qui est capable de se lier autant sur les récepteurs CB1 que CB2.

Les cannabinoïdes de synthèse (CS) sont des analogues de ce THC qui ont été modifiés chimiquement afin d'améliorer leur affinité pour le récepteur CB1 et accessoirement leur puissance d'action : on retrouve plusieurs classes de CS mais qui présentent de manière générale un cycle aminoalkylindole (voir figure 29) :

- Les dérivés du noyau **dibenzopyranne**, dans lesquels on retrouve les cannabinoïdes classiques et dérivés du THC ainsi que, par exemple, le HU-210,
- Les dérivés du **cyclohexylphénol** : série du CP 47,497 et analogues,
- Les dérivés de l'indole représentés par de nombreuses sous-classes : **benzoylindoles** (ex : RCS 4), naphthoylindoles (ex : JWH 018), **phénylacétylindoles** (ex : JWH 250), naphthylméthylindoles (ex : JWH 175), **adamantoylindoles** (ex : AB-001) ... ;
- Les dérivés du pyrrole et du **naphthoylpyrrole** (ex : JWH 368) ;
- Les dérivés de l'indène et du **naphthylindène** (ex : JWH 220).

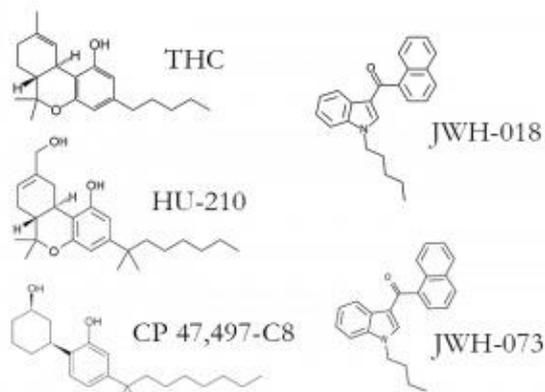


Figure 29 THC et différents dérivés de synthèse  
(Psychoactif, 2022)

Cette liste est non exhaustive, et de nouvelles familles, nouveaux éléments au sein de familles déjà connues sont découverts de manière très fréquente.

Les effets recherchés lors de la consommation de cette classe de NPS sont relativement proches de ceux recherchés lors de la consommation de cannabis traditionnel : relaxation, ivresse transitoire, bien être, modifications de l'état de conscience. (Chavant, 2015).

Malgré cette grande diversité de structure, tous ces composés vont agir avec une affinité plus ou moins importante sur les récepteurs CB1 et/ou CB2 et vont pouvoir présenter des effets et une toxicité très différents du cannabis traditionnel, celle-ci pouvant être jusqu'à 80 fois plus importante, bien qu'il s'agisse du même récepteur. Les phénomènes d'hypertension artérielle, de vertiges, d'hallucinations et de tachycardies pouvant mettre en danger la vie des utilisateurs sont jusqu'à 6 fois (voir plus) plus importants qu'avec le cannabis traditionnel. Il a d'ailleurs été rapporté plusieurs cas de suicide par défenestration à la suite d'hallucinations, ainsi que des automutilations, mais aussi des infarctus du myocarde ou encore des états de mal épileptique liés à la consommation de CS. (Brousse *et al.*, 2017)

### **3.4.NPS à effet sédatif préférentiel**

#### **3.4.1.Morphiniques de synthèse**

L'opium, tiré de la culture du pavot (plus exactement le pavot somnifère), est utilisé en médecine chez l'homme depuis le III<sup>ème</sup> millénaire avant JC et est considéré comme un pilier dans le traitement contre la douleur dans diverses cultures.

La morphine, alcaloïde isolé de l'opium, ne sera cependant découverte qu'à partir de 1804 par le jeune pharmacien allemand Friedrich Sertürner. Cette découverte sera une véritable révolution dans le monde de la médecine dans le sens où celle-ci deviendra l'antidouleur de référence parmi les plus puissants et le plus utilisé dans le monde. (Cadet-Tairou *et al.*, 2017)

A partir de là, même si la morphine est aujourd'hui toujours le traitement de référence, de nombreuses molécules ont été développées à partir de l'opium/morphine pour trouver de nouveaux médicaments contre la douleur. Ainsi, de nombreux nouveaux opioïdes ont été découverts et sont disponibles que ce soit en tant que médicaments analgésiques de synthèse comme le fentanyl, traitements de substitution aux opioïdes comme la méthadone, ou encore en tant que produits illicites comme les fentanylloïdes ou les Nouveaux Opioïdes de synthèse (NOS).

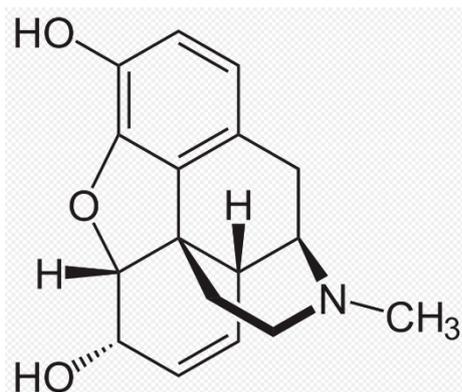


Figure 31 Structure de la morphine (PubChem, 2023)

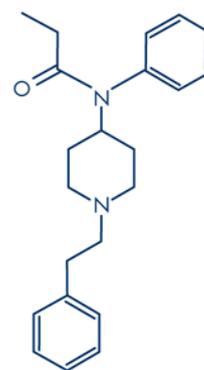


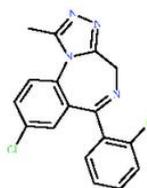
Figure 30 Structure du Fentanyl (PubChem, 2023)

Ainsi, de nouveaux opioïdes de synthèse sont consommés chaque jour dans le monde entier. Cette classe de NPS sera développée dans la seconde partie de cette thèse de manière plus approfondie.

### 3.4.2. Benzodiazépine de synthèse

Ce nom est donné aux benzodiazépines synthétisées clandestinement et qui n'ont jamais reçu d'AMM pour la commercialisation en tant que médicament.

#### NPS Benzodiazepines



#### Flualprazolam

Figure 32 Exemple de benzodiazépine de synthèse (NPSDiscovery, 2019)

Leur utilisation diffère des autres NPS car elles sont souvent consommées en automédication, bien qu'elles puissent également être retrouvées dans certains environnements festifs. Elles sont utilisées pour traiter des problèmes tels que l'insomnie, le stress, le sevrage des benzodiazépines courantes ainsi que pour atténuer les effets indésirables d'autres substances toxiques.

Elles agissent toutes par liaison sur le site dédié des récepteur GABA-A entraînant un effet inhibiteur global de la neurotransmission.

Les effets secondaires les plus courants comprennent la somnolence, l'asthénie et la léthargie. En cas d'intoxication plus grave, des syndromes ataxiques, des vertiges, des troubles de l'humeur, une dépression respiratoire (surtout en association avec des opioïdes) et une amnésie antérograde peuvent être observés. Une utilisation chronique peut provoquer un syndrome de sevrage. (Bouniol et Lesterlin, 2019a)

## 4. REGLEMENTATION

### 4.1. Système d'identification des molécules

Il existe à l'heure actuelle plusieurs voies afin de déclarer des composés litigieux :

- **La procédure standard (droit français) :**

Cette procédure permet de déclarer une substance comme stupéfiante par le ministère de la santé en collaboration avec l'ANSM avec une durée de 3 à 6 mois.

Cependant, il existe un système européen plus efficace, **l'EWS :**

- **Early Warning System (Système d'alerte précoce):**

Ce système, bien que plus long, permet de déclarer une substance dite stupéfiante dans tous les pays européens de manière simultanée. Elle est gérée par l'Observatoire européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT ou EMCDDA en anglais).

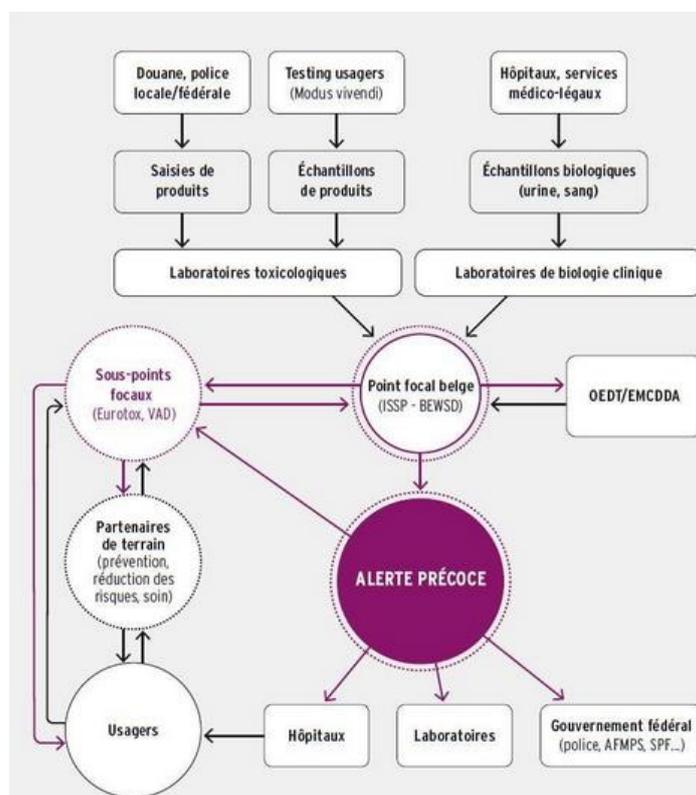


Figure 33 Réseau de déclaration EWS (EWS, 2022)

Cette procédure centralisée permet à plusieurs acteurs au sein de chaque état (douane, police, hôpitaux, associations d'usagers) de pouvoir déclencher une procédure d'enregistrement.

On retrouve également un autre système de classement « générique » et « analogue » :

- **Le système générique :** Permet d'inclure, lorsqu'une substance est déclarée comme stupéfiante ou assimilée, tous les isomères, sels, esters, éthers, et dérivés comme stupéfiants afin d'éviter les dérives.
- **Le système analogue :** Permet de classer les molécules procurant un effet analogue à un stupéfiant au moment de son classement comme molécule stupéfiante. (Nouvellon, 2014)

## 4.2.Législation

### 4.2.1.Nationale

En France, il existe plusieurs schémas pour les agents responsables de faire respecter la loi en ce qui concerne les NPS à propos **des consommateurs** :

- Si la substance est déjà enregistrée à l'arrêté du 22 février 1990, alors les peines prévues pour les consommateurs/acheteurs sont les mêmes que celles prévues pour les utilisateurs de drogues classiques.

Cet arrêté fixe la liste des substances classées comme stupéfiants, elle est régulièrement mise à jour avec des arrêtés ministériels complémentaires. Il regroupe les substances en 4 annexes dont les annexes III et IV qui sont respectivement dédiées aux substances psychotropes comme le LSD, les amphétamines pour l'annexe III et aux NPS concernant l'annexe IV.

- La substance peut sous certaines conditions être qualifiée par le pharmacien inspecteur détaché aux douanes de « médicament par fonction ». Dans ce cas bien précis les peines prévues pour les utilisateurs ne seront en aucun cas liées aux stupéfiants mais celles prévues en lien avec le trafic, la production, la distribution et la commercialisation de médicaments de contrefaçon de manière illégale.
- La substance n'est pas réglementée.

En ce qui concerne les rares saisies de NPS qui peuvent être réalisées sur des **dealers/revendeurs** lors de contrôles, il existe un article L.342-4 du Code de la Santé Publique, qui prouve que la provocation à l'usage de substances présentées comme ayant les effets de substances classées comme stupéfiants est susceptible de poursuites judiciaires. Cet article est utile dans le sens où il est compliqué d'arrêter des revendeurs si la molécule n'est pas classée comme stupéfiant à la base, donc il permet de pouvoir sanctionner ceux-ci pour incitation de consommation de substances. (Martinez et Lahaie, 2014)

### 4.2.2.Internationale

Au niveau du droit international on retrouve également plusieurs conventions réglementant les stupéfiants :

- **La convention unique de 1961** qui réglemente les produits stupéfiants d'origine naturelle seulement (que ceux-ci soient médicamenteux ou non).
- **La convention de Vienne de 1971** qui elle, est spécialisée dans tous les psychotropes d'origine naturelle ou synthétique.
- **La convention contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes, également appelée Convention de Vienne de 1988**, qui est un règlement qui s'occupe en réalité non pas des substances stupéfiantes mais de tous les précurseurs à la synthèse chimique des substances stupéifiantes. (Nouvellon, 2014)

### 4.2.3. Réglementation et NPS

Ces différentes conventions internationales ainsi que le règlement national de chaque pays permettent de partiellement limiter la propagation des NPS avec des résultats plus ou moins mitigés.

De fait, ces réglementations sont relativement inadaptées et inefficaces, ce qui entraîne des détournements. Lesdites réglementations reposent principalement sur des systèmes de listes positives, laissant à tous types de molécules qui ne seraient pas clairement référencées, la possibilité de circuler plus ou moins librement. On retrouve ainsi des sels de bains, des produits chimiques avec la mention « not for human use », de l'encens, etc... Ces détournements empêchent les autorités d'établir un règlement clair et précis. (Nouvellon, 2014)

Malgré les interdictions et règlements récents qui essaient d'être de plus en plus rigides, le marché subit une pression constante depuis la dernière décennie, et ce à cause du volume important de nouvelles molécules présentes sans cesse sur le marché, et surtout sans limite. La gestion du problème reste donc malgré les efforts des institutions légales assez complexe. (Nouvellon, 2014)

La mise en place d'une interdiction législative est cependant remise en cause car elle ne fait en réalité que déplacer le problème sur de nouvelles molécules potentiellement plus toxiques comme avec l'exemple de la méthoxétamine. (Martinez et Lahaie, 2014)

La méthoxétamine a été, du point de vue des personnes qui l'ont commercialisée, une véritable « poule aux œufs d'or » du fait de son prix (25 euros pour un gramme de méthoxétamine tandis qu'un gramme de kétamine vaut environ 40 euros), de son accessibilité et de son statut légal.

Cependant, le classement de la méthoxétamine comme produit stupéfiant par les autorités n'a pas résolu le problème dans le sens où la méthoxétamine est maintenant vendue plus chère, sous le manteau et coupée, ce qui augmente les risques de toxicité, plus grave encore. Il y a maintenant l'apparition sur le marché de dérivés de méthoxétamine comme la 2-MEO-Kétamine ou Méthoxykétamine qui sont le fruit d'un travail intense des laboratoires clandestins afin de pouvoir présenter de nouvelles molécules sur le marché. Certains sites liés à ces laboratoires n'hésitent plus à envoyer des échantillons pour que les consommateurs puissent « tester » les produits et donner leur « feed-back » pour pouvoir affiner leurs formules. (NarcoCheck, 2012)



*Figure 34 26-Meo-Kétamine retrouvée sur certains sites spécialisés (mygrams, 2022)*

## 5. MODE DE CONSOMMATION

<u>NPS</u>	<u>Formes</u>	<u>Modes de consommation</u>	<u>Présentation commerciale</u>
→ <u>Pipérazines</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Comprimés, gélules</li> <li>→ Forme liquide, poudre (plus rare)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Voie orale</li> <li>→ Voie nasale (Plus rare)</li> </ul>	 <p>(Québec, 2010)</p>
→ <u>Cathinones</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Poudre cristalline (sels de bain)</li> <li>→ Gélules, comprimés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Injectable (« SLAM » voir ci-dessous)</li> <li>→ Nasal</li> <li>→ Oral</li> <li>→ Rectal</li> </ul>	 <p>(PlaySafe, 2022)</p>
→ <u>Phénéthylamines</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Gélules, comprimés</li> <li>→ Poudre</li> <li>→ Liquide</li> <li>→ Buvard imprégné (Voir ci-dessous)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Oral</li> <li>→ Nasal</li> <li>→ Rectal</li> </ul>	 <p>(Tripsit, 2021)</p>
→ <u>Tryptamines</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Champignons</li> <li>→ Comprimés</li> <li>→ Poudre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Oral</li> <li>→ Nasale</li> <li>→ Inhalation</li> <li>→ Intraveineux/Intramusculaire</li> <li>→ Rectale</li> <li>→ Fumée</li> </ul>	 <p>(5MeoDMT, 2022)</p>
→ <u>Méthoxétamine</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Poudre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Nasale</li> </ul>	 <p>(NarcoCheck, 2012)</p>
→ <u>Cannabinoïde de synthèse</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Mélange d'herbes imbibées d'alcaloïdes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Fumée</li> <li>→ Oral (Tisane)</li> </ul>	 <p>→ (PURKIF, 2014)</p>

Tableau 2 Synthèse des formes et modes de consommation principaux des NPS

- Avec l'arrivée des NPS, de nouveaux modes de consommation se sont démocratisés comme la pratique du SLAM :

Le SLAM est un terme anglais qui a pour origine le mot « claquer », en référence à la montée intense et rapide des effets psychoactifs provoqués par ce mode de consommation par voie intraveineuse.



Figure 35 Campagne de sensibilisation par l'OFDT sur les Chemsex dont les cathinones via leur utilisation avec le SLAM (OFDT, 2019)

Cette pratique était encore, jusqu'à peu, réservée à des drogues plus classiques comme la cocaïne. Cependant, de plus en plus de personnes, de tous âges et de tous horizons (pas uniquement dans le milieu gay, même si celui-ci prédomine) s'injectent des cathinones en intraveineuse dans le but de démultiplier leurs sensations au cours de pratiques sexuelles grâce aux effets entactogènes et stimulants provoqués par ces molécules, comme nouvelle alternative. Ce mode de consommation en constante augmentation présente cependant de nombreux risques : risque sanitaire, notamment infectieux (partage des aiguilles, à l'injection en elle-même), social (descentes difficiles, comportements violents, absentéisme) mais également de pharmacodépendances importantes. (Schifano *et al.*, 2011) (Rojas, 2012). Les risques de transmission du VIH ou autres infections virales sont également plus élevés avec ce genre de pratiques.

- Certains modes de consommation ont également évolué comme celui-ci des tryptamines par rapport à leur utilisation traditionnelle :

Historiquement, la consommation de tryptamines est principalement effectuée par voie orale, par l'ingestion de champignons et/ou autres plantes sous forme brute ou en décoction et sous différentes autres formes +/- avec de l'eau chaude pour améliorer l'extraction des actifs. (Arunotayanun et Gibbons, 2012)



Figure 36 Préparation traditionnelle d'Ayahuasca (ohio, 2019)

Différentes voies ont été développées pour pallier le fait que plusieurs dérivés tryptaminiques (dont notamment la DMT, une des tryptamines les plus consommées) ne sont pas actifs via une ingestion orale qui est largement inhibée par les Mono Amines Oxydases présentes dans le foie et l'intestin qui dégradent ces molécules avant qu'elles n'aient pu faire effet).

- Pour les Phénéthylamines, le mode de consommation a également évolué en raison de la puissance des récents dérivés :

Les dérivés de types « 2C-X », se retrouvent souvent sous forme de poudre ou de comprimés, consommés principalement par voie orale et/ou nasale dans certains cas (voir tableau 2). Cependant, les dérivés plus récents de type « 25X-NBOMe » se présentent quant à eux sous forme de petits buvards imprégnés (voir orale/sublinguale). En effet, le risque de surdosage est beaucoup moins important par ce mode de consommation, ce qui permet d'atténuer la puissance de ces nouveaux composés et explique que la consommation par les buvards est largement plus répandue et préférée. (Hill et Thomas, 2011a)

## 5.1. Typologie des consommateurs :

Du fait de l'actuelle nouveauté et difficulté d'identifier les consommateurs de NPS, il y a actuellement peu de données épidémiologiques concernant les consommateurs et la circulation de ces différentes substances NPS. En effet, les enquêtes sont assez compliquées car il est assez difficile d'interroger de manière rigoureuse une population sur sa consommation de NPS étant donné le nombre de consommateurs actuellement identifiés assez faible. De plus, ces enquêtes auraient peu de sens étant donné la constante évolution des produits mis sur le marché et la difficulté pour le consommateur de savoir, au-delà de l'appellation commerciale du produit, le nom de la molécule véritablement consommée. (Hogge, 2014)

Cependant, il est possible de distinguer différentes catégories d'utilisateurs même si celles-ci ne sont pas étanches et homogènes et que l'on retrouve des profils atypiques.

<u>Nouveaux usagers</u>	<u>Usagers d'espaces festifs commerciaux</u>	<u>Usagers consommateurs régulier</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ <u>Rave/Free parties</u></li> <li>→ De 20 à 30 ans</li> <li>→ Bonne insertion sociale</li> <li>→ <u>Attiré par de nouvelles expériences</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ <u>Club/Boite de nuits</u></li> <li>→ Mouvement techno</li> <li>→ Niveau de revenu plutôt élevé</li> <li>→ <u>En relation avec le mouvement festif gay</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ <u>Gros consommateurs de cannabis/héroïne</u></li> <li>→ Situations précaires</li> <li>→ Recherche de sensations et d'effets plus importants</li> <li>→ <u>Coût des NPS plus faible que les drogues classiques.</u></li> </ul>

Tableau 3 Typologie des consommateurs de NPS

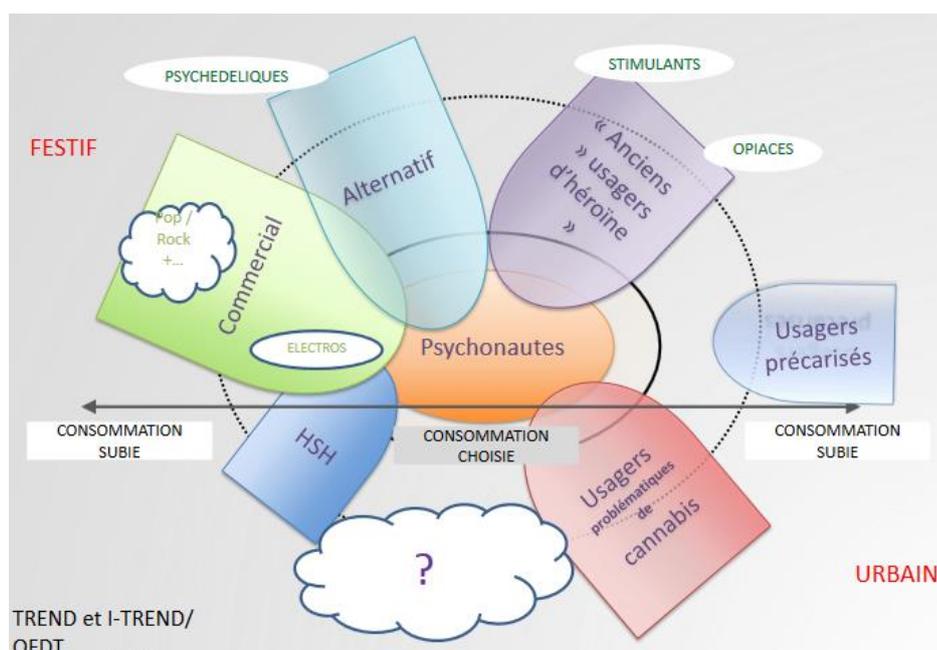


Figure 37 : Schéma des différents types de consommateurs et usagers de NPS (Cadet-Tairou, 2015)

## 5.2. Prix, marchés physique et virtuels : particularité des NPS

La grande force des NPS réside dans le fait qu'il s'agit d'un mode de consommation qui s'est bien adapté à son temps. En effet, durant les deux dernières décennies, le développement d'internet s'est accéléré et l'accès aux différentes sources d'information et de consommation que celui-ci propose également. Ainsi, n'importe quelle personne est de nos jours capable de se renseigner de manière précise sur des sites spécialisés et peut commander des produits qui dans certains cas seront achetés de manière totalement légale, tout ça dans des délais record, à moindre coût et sans prendre de risque ou très peu.

Le coût moyen de la majorité des NPS est de 8 à 20 euros par gramme selon les sites de vente, ce qui en fait un atout de taille par rapport aux drogues plus classiques qui peuvent coûter beaucoup plus cher : en comparaison, 1 gramme de cocaïne est estimé à 60/80 euros. (Martinez et Lahaie, 2014)

La facilité d'accès au produit est une des raisons pour lesquelles les consommateurs n'hésitent plus à passer le cap, à la recherche de nouvelles formes de plaisir. (Martinez et Lahaie, 2014)

L'offre proposée est donc en accord avec la demande et les nouveaux modes de consommation modernes.

L'offre et le marché des NPS est un marché qui a quand même ses particularités : la production de la plupart des NPS est faite en Chine, et à moindre mesure en Inde. La production de NPS a, en Europe, déjà été rapportée mais de manière très faible voire anecdotique. Les matières premières y sont travaillées et mélangées afin d'être conditionnées de différentes manières (comprimés, gélules, liquides)

Les sites de vente sur internet sont principalement situés dans des pays différents de ceux où se passe l'expédition de la marchandise. Ils sont majoritairement situés dans des pays comme les Etats-Unis ou le Royaume-Uni. Les serveurs informatiques de ces sites sont eux-mêmes situés dans un autre pays que ceux qui gèrent ces sites, ce qui permet de brouiller les pistes au maximum.

On retrouve différents types de sites internet :

Type de site	Particularités	Présentation
→ <u>Les sites s'adressant à un public averti :</u>	Site spécialisé Public connaisseur Marketing minimal Non reconditionnés Vendus comme produit de recherche	 <b>(mygrams, 2022)</b>
→ <u>Les sites commerciaux</u>	Clientèle plus jeune, moins spécialisée Produits mis en avant Marketing poussé Noms commerciaux	 <b>(Shayanna, 2022)</b>
→ <u>Darknet</u>	Accès plus compliqué Pas spécifiques aux NPS Variabilité beaucoup plus grande	
→ <u>Site de petites annonces</u>	NPS vendus parmi d'autres produits plus courants Souvent lié à des systèmes d'arnaques	

Tableau 4 Différents type de sites proposant l'achat de NPS

## 6. TOXICITE ET CONSEQUENCES SANITAIRES

Les NPS posent un souci car faute d'études scientifiques poussées, ces molécules sont encore globalement mal connues et leurs effets indésirables aussi, même si l'on commence à mieux connaître leurs effets à court terme. En dehors de certaines cathinones comme la méphédronne et de quelques cannabinoïdes de synthèse, il n'existe que peu ou pas de données qui permettent par exemple d'estimer la toxicité de ces molécules en cas d'urgence à moyen et long terme et leur éventuelle pharmacodépendance.

<u>NPS</u>	<u>Toxicité</u>	
	<u>Aigue</u>	<u>Chronique</u>
<u>Pipérazines</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Tachycardie, hypertension, agitation, hyperactivité               <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Hallucinations, épisodes psychotiques</li> </ul> </li> <li>→ Insomnies, perte d'appétit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Non répertorié</li> <li>→ Risque addictogène</li> </ul>
<u>Cathinones</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Nausées, vomissements, douleurs abdominales</li> <li>→ Effets sympathomimétiques : mydriase, palpitations cardiaques, vasoconstriction</li> <li>→ Attaque de panique, agressivité, paranoïa, hallucinations</li> <li>→ Hyponatrémie si prise répétées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Mal connue</li> <li>→ <u>Troubles psychotiques</u> : dépression, anorexie, paranoïa</li> <li>→ Cardiaque, hépatique</li> <li>→ Risque addictogène</li> </ul>
<u>Phénéthylamines</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Effets sérotoninergiques (agitation, hyperthermie, tachycardie, hypertension)</li> <li>→ Toxicité hépatique, rénale</li> <li>→ Délirium, psychose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Non répertorié</li> <li>→ Risque addictogène</li> </ul>
<u>Tryptamines</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Dilatation des pupilles, tachycardie, sudation</li> <li>→ Spasmes musculaires, troubles gastro-intestinaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Semble ne pas laisser d'effets résiduels, ni de dépendance</li> </ul>
<u>Méthoxétamine</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Perte d'équilibre, idées confuses</li> <li>→ Crises de paniques, psychoses</li> <li>→ Impossibilité de coordonner ses mouvements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Dépendance psychologique importante</li> </ul>
<u>Cannabinoïdes de synthèse</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Nausées</li> <li>→ Agitation</li> <li>→ Fatigue</li> <li>→ Diminution de l'appétit</li> <li>→ Tachycardie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Cardiovasculaire</li> <li>→ Désordre psychiatrique</li> <li>→ Insuffisance rénale</li> <li>→ Accident Vasculaire Cérébraux (AVC)</li> </ul>

Tableau 5 Toxicité des NPS

Les principaux dommages créés par les NPS sont le plus souvent des complications physiologiques aiguës en lien avec un surdosage, une interaction médicamenteuse ou un antécédent médical (épilepsie).

Certains signes cliniques ressortent quand même comme l'hyperthermie, la tachycardie, l'hyperhidration, la mydriase, un sentiment général de mal être... Cependant, ces signes ne sont pas significatifs et discriminants par rapport à d'autres composés plus classiques.

On peut également retrouver certains signaux psychiatriques comme des hallucinations, des effets dissociatifs de type paranoïaque qui ne sont plus contrôlés, de l'anxiété, de la dépression. De même, les NPS peuvent aussi, au même titre que les drogues classiques, provoquer des problèmes sociaux de types familiaux, scolaires, professionnels etc... (Hogge, 2014)

De plus, le recensement des cas liés à cette consommation est assez compliqué du fait que les utilisateurs sont rarement en mesure de pouvoir dire exactement la nature du produit consommé étant donné la mauvaise corrélation qu'il existe entre les noms commerciaux et les molécules présentes à l'intérieur des produits, ce qui rend le diagnostic toxicologique encore plus difficile en l'absence d'analyses plus poussées permettant d'identifier clairement la molécule. (Martinez et Lahaie, 2014).

Le caractère légal de certaines molécules peut aussi induire certaines personnes en erreur, pensant que celles-ci sont plus inoffensives et moins toxiques, ce qui est totalement faux étant donné que celles-ci ne sont pas testées ni chez l'humain ni chez l'animal, ce qui entraîne une sous-estimation des risques importante et un faux sentiment de sécurité. (Hogge, 2014)

Un des points les plus négatifs pour ces NPS est qu'ils sont commercialisés par des entreprises fictives qui n'ont aucune obligation de qualité dans leur système de production, entraînant de nombreuses anomalies régulièrement détectées comme des problèmes d'étiquetage, des dosages en actifs anormaux, plusieurs molécules présentes au lieu d'une initialement annoncée ... Ces produits sont également livrés sans aucune indication concernant les effets physiologiques, les dosages recommandés, contre-indications, éventuelle toxicité, ce qui laisse le consommateur dans un flou qui peut être dangereux en cas de complications car ce genre de molécules ne laisse pas de place à l'approximation. (Hogge, 2014).

Cependant, les effets à moyen et long terme des NPS sont mal connus avec les NPS que ce soit notamment en termes de neurotoxicité, cardiotoxicité, génotoxicité, ou autres. Les usagers servent donc d'expérimentateurs, raison pour laquelle l'on retrouve de nombreux forums et témoignages sur le net qui permettent d'aiguiller les acheteurs, mais qui sont aussi utiles pour les équipes médicales pour affiner leurs connaissances sur les produits et la manière de pouvoir prendre en charge les patients. (Hogge, 2014).

Parmi les NPS on retrouve les opioïdes de synthèse, qui connaissent une forte progression de leur consommation ces dernières années aux Etats-Unis particulièrement. Nous allons étudier plus en détails les raisons qui ont amené à l'expansion de ce phénomène.

## II. LE FENTANYL ET LES OPIOÏDES DE SYNTHÈSE

Certaines parties du monde comme les Etats-Unis connaissent une crise liée à la consommation des opioïdes sans précédent. Celle-ci, présente depuis les années 2000, a d'abord été en lien avec la consommation d'opioïdes « classiques », avant de connaître une nouvelle vague liée à la consommation d'opioïdes de synthèse à partir de 2014, comme le montre la figure 38.

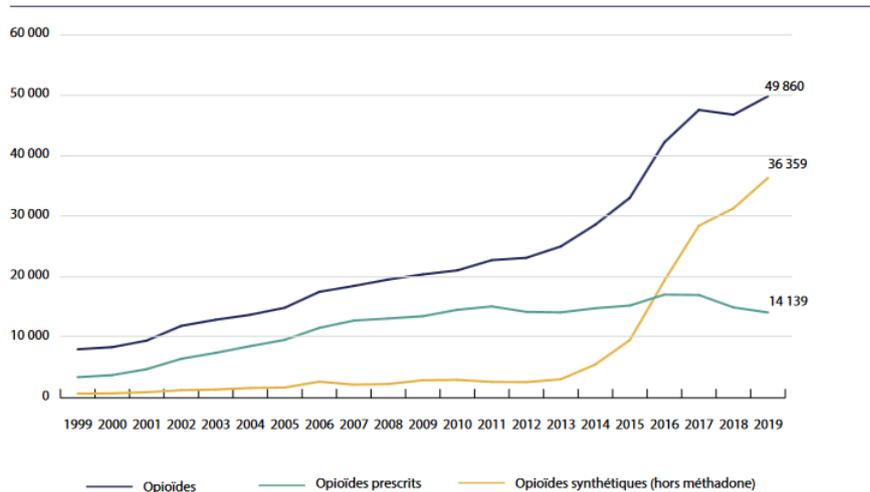


Figure 38 Evolution de la mortalité aux Etats-Unis lié aux opioïdes depuis 2000 (Martinez et Gandilhon, 2021)

Un des acteurs émergeant ces dernières années a été le Fentanyl. Cet opioïde de synthèse est présent sur les marchés pharmaceutiques des pays du monde entier. Rien qu'en 2023 aux Etats-Unis, on prévoit plus de 106 000 overdoses mortelles d'opioïdes dont 70 000 liées au fentanyl, ce qui place celui-ci comme un problème de santé publique majeur, sans compter les problèmes sous-jacents qu'il implique (baisse de la productivité économique, diminution de l'espérance de vie).

Dans un contexte déjà compliqué, la récente arrivée de dérivés de fentanyl, appelés fentanylloïdes, connus pour leur puissance et leur imprévisibilité, n'a fait qu'aggraver une situation déjà sous tension.

### Quelques définitions :

- **Fentanylloïdes** : Dérivés ou analogues du Fentanyl créés de manière synthétique, dont certains sont des NPS. Tous ne sont pas considérés comme des drogues et certains sont même autorisés en tant que médicaments comme l'alfentanil.
- **NOS (Nouveaux Opiïdes de synthèse)** : opioïdes appartenant à la famille des NPS (Nouveaux Produits de Synthèse) issus de modifications chimiques sur des molécules opioïdes déjà connues afin d'en augmenter les propriétés.

# 1. LA GENESE DE LA CRISE

## 1.1. L'élargissement de la prescription d'opioïdes de synthèse aux USA

Cette crise a des origines multifactorielles. Cependant, l'une des principales causes qui a permis son développement a été l'autorisation à l'élargissement des prescriptions d'opioïdes forts comme le fentanyl ou l'oxycodone dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses au début des années 2000 aux Etats-Unis. (Martinez et Gandilhon, 2021)

Cette autorisation a entraîné une vague de campagnes commerciales et souvent mensongères (réduisant les risques au maximum) par différents laboratoires de l'industrie pharmaceutique parmi lesquels notamment le laboratoire Purdue Pharma®, réputé pour ses campagnes agressives concernant son médicament phare l'Oxycontin®, un opioïde de synthèse très puissant. Entre 1997 et 2002, les prescriptions dans le cadre de douleurs non cancéreuses (dans lesquelles le rapport Bénéfices/Risques n'est pas clairement prouvé) sont passées de 670 000 à 6,2 millions. (Obradovic, 2018).

Ainsi, face à des patients ayant le désir de voir leurs douleurs soulagées rapidement, des médecins soucieux d'être efficaces, et un lobbying intense des laboratoires pharmaceutiques, les opioïdes de synthèse se sont imposés comme traitement de préférence dans le cadre de la douleur.

Des millions d'américains se sont ainsi retrouvés sous traitement dans le cadre de douleurs dentaires, de migraines, de lombalgies, sans forcément être au courant du risque addictogène de ces molécules, se retrouvant souvent à continuer à consommer même après la durée normale de leur traitement du fait de l'accoutumance engendrée par celui-ci.

Le gouvernement américain, après des années sans intervention, a cependant commencé à essayer de restreindre l'accès à ces produits via les prescriptions médicales à partir de 2010 et en limitant également le lobbying des laboratoires pharmaceutiques, sans succès.

La limitation de l'accès aux opioïdes n'ayant eu pour effet de détourner les consommateurs vers des solutions plus simples comme la consommation d'héroïne dans un premier temps, puis à nouveau sur les opioïdes de synthèse comme le tramadol, l'oxycodone ou encore le fentanyl mais acquis la plupart du temps illégalement, afin de subvenir à leur besoin constant d'accroître les doses et le rythme de prise de leurs traitements habituels, leurs prescriptions ne leurs suffisant plus. (Voir figure 39). (Obradovic, 2018)

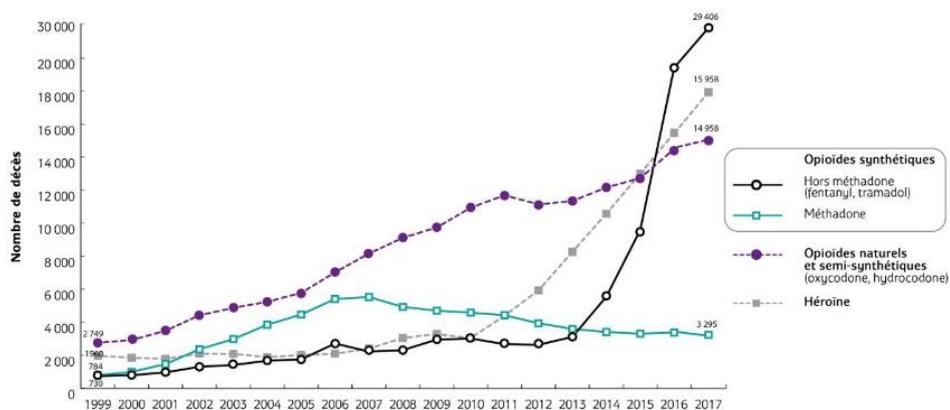


Figure 39 Evolution du nombre de décès par type d'opioïdes (Obradovic, 2018)

En 2015, près de 12,5 millions d'anciens patients déclarent avoir fait un usage abusif de médicaments opioïdes. Trente-six pourcent de ces patients déclarent avoir obtenu leurs médicaments sur prescriptions médicales et faire appel plus souvent à un renouvellement d'ordonnance car ils prennent des doses supérieures aux doses prescrites initialement dans le cadre de la douleur. (Obradovic, 2018)

Néanmoins, d'après les dernières études, environ 75% des usagers d'opioïdes prescrits médicalement qui en font un mésusage ne les obtiennent pas par une prescription de leur médecin mais par d'autres biais, tels que la famille, les amis, les tierces personnes, ce qui est expliqué en partie par les limitations d'accès aux produits via le système de santé. (Charcot, 2021)

Une des particularités de cette épidémie des opioïdes est la classe sociale concernée par celle-ci. En ce qui concerne les USA par exemple, historiquement les populations les plus atteintes par les épidémies de drogues étaient les afro-américains touchés par des difficultés socio-économiques et ayant un accès restreint aux soins comme avec l'épidémie du crack.

Cependant, avec les opioïdes, on voit arriver une nouvelle classe de consommateurs :

- Population blanche
- Autant les hommes que les femmes
- Age moyen supérieur à 40 ans
- Classe moyenne (entre 30K et 50K dollars/an)
- Zones rurales plus touchées au début de l'épidémie (maintenant celle-ci s'est bien installée dans les grandes villes)

Cette épidémie a donc d'abord touché les travailleurs, pères de famille, mères de famille, qui se sont vu prescrire des opioïdes et ont développé une forme de dépendance au fur et à mesure ce qui a permis l'expansion de cette crise.



*Figure 40 Couple d'américains ayant fait une double overdose aux opioïdes (TF1, 2017)*

De plus, c'est cette tranche de la population qui a été confrontée à une crise économique importante dans les années 2010, facilitant la progression de l'épidémie.

La « médicalisation de la douleur » a rencontré les intérêts économiques d'un certain nombre d'entreprises pharmaceutiques qui, à cette époque et en l'absence de mesures de contrôle adéquates, ont su saisir l'opportunité d'augmenter leurs marges de profit sur le « marché de la douleur chronique » (concernant 25 à 50 millions de personnes au Etats-Unis à cette époque). (Obradovic, 2018)

## 1.2.L'essor parallèle de la consommation à des fins récréatives et hors du cadre médical

Parallèlement, les opioïdes de synthèse, du fait de leur nouvelle popularité, ont commencé à attirer une population d'un nouveau genre principalement attirée par les effets euphorisants de ces produits. Les consommateurs récréatifs ont rapidement compris qu'en écrasant ou dissolvant leur comprimé, ils pouvaient atteindre un sentiment de « défonce », un sentiment d'euphorie.

La crise financière de 2008 couplée au chômage à long terme et les inégalités sociales vont être divers facteurs menant à une recherche de bien-être menant à l'augmentation de la prise d'opioïdes de manière détournée. (Obradovic, 2018)

En 2017, plus de 90 millions de personnes âgées de 12 ans ou plus déclaraient avoir utilisé un antidouleur opiacé. Parmi elles, 11,1 millions en auraient fait un usage abusif. (Charcot, 2021)

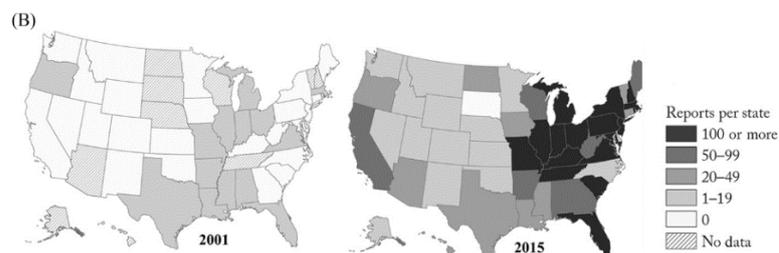


Figure 41 Evolution de la consommation de fentanyl entre 2001 et 2015 aux USA (Jannetto et al., 2019)

Depuis 2013, une véritable épidémie de fentanyl fait rage. Cette épidémie a entraîné une augmentation considérable du nombre de décès liés aux opioïdes. En effet, on compte 4 500 décès en 2014, 9 500 en 2015 et 19 500 en 2016. La mortalité liée aux opioïdes est passée de 8,2 pour 100 000 habitants en 2010 à 19,9 pour 100 000 en 2016. Il est important de souligner que le fentanyl est en cause dans 44 % de ces cas. (Obradovic, 2018)

Seulement, cette vague ne s'est pas limitée aux petites villes de campagne, comme vu précédemment, et a atteint les grandes métropoles et leur population de consommateurs (Voir figure 42). Cette épidémie ne se limite plus à la population blanche des campagnes, mais touche également les communautés hispaniques, afro-américaines et amérindiennes. En 2017, on dénombrait 1500 décès liés aux opioïdes dans la ville de New York, soit plus de 4 par jour (Obradovic, 2018).



Figure 42 Consommateurs de fentanyl aux USA (alamy, 2021)

De nombreux bébés sont également nés avec une addiction aux opioïdes. En effet, la consommation d'opioïdes par leur mère durant la grossesse provoque chez eux un syndrome de sevrage néonatal (SSNN), ce qui les contraint à consommer des opioïdes dès la naissance. Le suivi de l'état de santé de ces bébés sera un véritable enjeu car les effets à long terme de cette situation sont encore mal connus. Aux États-Unis, il est alarmant de constater qu'un enfant naît avec une dépendance aux opioïdes toutes les 19 minutes (Obradovic, 2018).

Une des raisons qui explique l'expansion de cette épidémie est la facilité de production du fentanyl :

- Le fentanyl, a une origine entièrement synthétique, ce qui élimine le besoin de cultiver et de récolter du pavot.
- De plus, son coût de fabrication et de transport est réduit. Contrairement à l'héroïne, qui est produite à partir de la base d'opium brut récoltée dans les vallées montagneuses d'Afghanistan, le fentanyl est fabriqué dans des laboratoires clandestins utilisant des produits chimiques relativement bon marché. La production d'un kilogramme de fentanyl coûte environ 17 000 dollars. Cédé à un prix dix fois plus élevé à des revendeurs en gros, ces derniers le revendent ensuite jusqu'à 20 fois plus cher dans la rue soit environ 400 000 dollars/kg. (LeMonde, 2023; Obradovic, 2018)

Au cours de la dernière décennie, le fentanyl est devenu la drogue de prédilection des cartels en raison de son rendement exceptionnel. Il est devenu le « blockbuster » de leur production, dépassant désormais largement la vente d'héroïne ou de cocaïne. (LeMonde, 2023)

Toutefois, le parcours du fentanyl, depuis l'achat des matières premières en Chine jusqu'aux laboratoires clandestins au Mexique, présente de nombreux problèmes. En raison de l'absence de contrôle qualité, il existe un grand nombre d'erreurs et de contrefaçons.



Figure 43 Production du Fentanyl (LeMonde, 2023)

Comme on peut le voir sur la figure 43, les mesures se font avec une simple balance avec peu de précision, sachant que des doses infimes ici qui peuvent se révéler mortelles.

Autre fait perturbant, le seul contrôle qualité qui est effectué est le fait que la pastille se dissout correctement à la chaleur pour que les consommateurs puissent se l'injecter (voir figure 44).



De plus, ce mode de fabrication artisanal entraîne également un risque de mauvaise répartition des doses dans les comprimés, pouvant ainsi entraîner la production avec des comprimés ayant 2 à 3 fois la quantité initiale. (Mallaret, 2017)

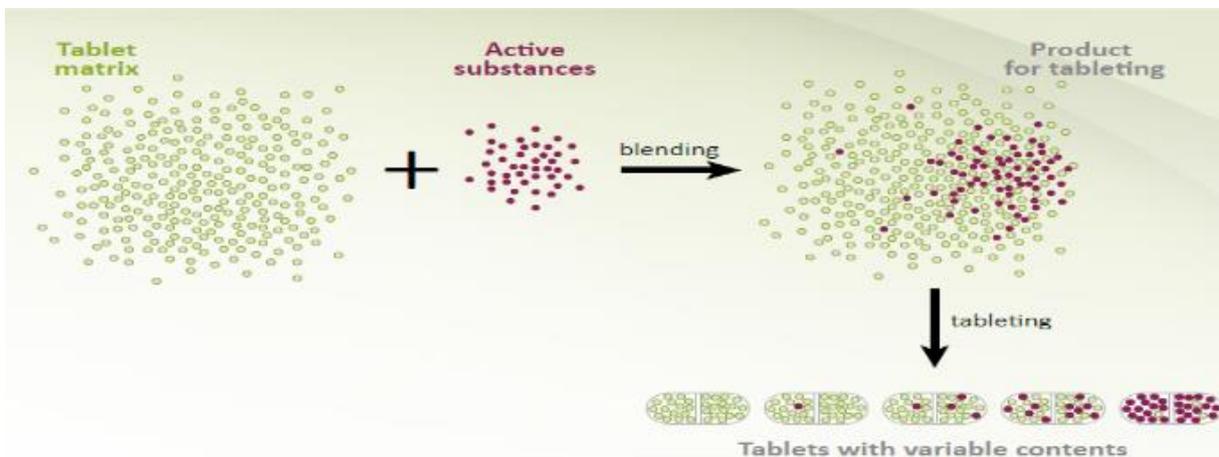


Figure 45 Mauvaise galénique de la production artisanale de comprimés de fentanyl (Mallaret, 2017)

Selon les dires des trafiquants eux-mêmes, le marché du Fentanyl ne sera pas éternel, celui-ci engendrant beaucoup trop de morts par rapport à l'héroïne par exemple. De plus, ils constatent depuis peu l'arrivée du « Speedball », consistant à mélanger fentanyl et cocaïne, aux effets dévastateurs. (LeMonde, 2023)

### 1.3. L'arrivée des fentanylloïdes et Nouveaux Opioides de Synthèse (NOS)

Les fentanylloïdes et les NOS sont donc les dernières générations d'opioïdes de synthèse disponibles. Leur potentiel de dépendance et les risques pour la santé qu'ils présentent en font des substances extrêmement dangereuses.

Ils sont développés à partir de simples modifications chimiques du fentanyl.

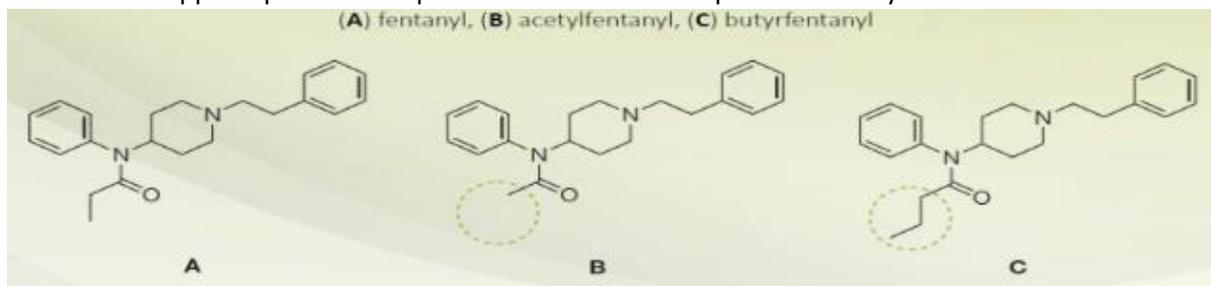


Figure 46 Modifications chimiques du fentanyl et fentanylloïdes (Mallaret, 2017)

Ils sont souvent vendus sur le marché noir ou sur le Darknet en tant que Nouveaux Produits de Synthèse (NPS). Ils sont souvent promus comme des alternatives plus économiques aux opioïdes classiques, ce qui peut les rendre attrayants pour les consommateurs à des fins récréatives.

Les fentanylloïdes et les NOS ont été associés à un nombre croissant de décès liés à une surdose, car ils peuvent être jusqu'à 100 fois plus puissants que le fentanyl. Leur nombre et variété rend également le contrôle de leur distribution et de leur consommation beaucoup plus difficile pour les autorités sanitaires et policières.

La première crise liée aux fentanylloïdes remonte à 1979 en Californie, où une série d'overdoses a été associée à l'utilisation d'une héroïne synthétique connue sous le nom de "China White". À la suite de ces incidents, l'alphaméthylfentanyl a été identifié comme un dérivé du fentanyl. Depuis lors, il y a eu plusieurs épisodes où l'utilisation de fentanylloïdes a entraîné des centaines de décès de manière isolée, entraînant la découverte de nombreux dérivés du fentanyl tels que le 3-méthylfentanyl, l'acétylfentanyl, le butyrfentanyl et le beta-hydroxythiofentanyl. (Armenian *et al.*, 2018)

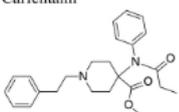
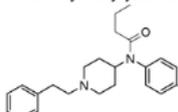
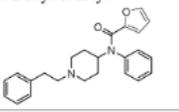
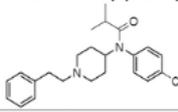
<p>Carfentanil</p> 	<p><math>C_{24}H_{30}N_2O_3</math> [M]: 394.2256 EU,US:2014 (34) Potency: 100 x Fentanyl</p>	<p>4-Methoxy-butyryl-fentanyl</p> 	<p><math>C_{24}H_{32}N_2O_2</math> [M]: 380.2464 US: 2016(70) EU:2015</p>
<p>Furanylfentanyl</p> 	<p><math>C_{24}H_{26}N_2O_2</math> [M]: 374.1994 US:2015(3) EU:2015(25, 46)</p>	<p>4-Chloro-isobutyrylfentanyl</p> 	<p><math>C_{23}H_{26}ClN_2O</math> [M]: 384.1968 EU:2016</p>

Figure 47 Liste non exhaustive des dérivés fentanylloïdes (Jannetto *et al.*, 2019)



2 mg de carfentanil suffisent à incapaciter un rhinocéros !

Figure 48 Potentiel du carfentanil (addictovigilance.fr, 2019)

Pour donner un ordre d'idée, une simple dose de 2 mg de carfentanil peut être mortelle pour un homme. (addictovigilance.fr, 2019)

Malheureusement, la circulation de ces substances s'accélère de nos jours entraînant une augmentation des problèmes de santé et de sécurité publique. D'après une étude réalisée en 2017, on estime qu'il y avait environ quarante sites sur le Darknet qui proposaient à la vente des produits de ce genre. Parmi les NOS les plus fréquemment retrouvés figuraient l'U-47700, l'U-49900 (Voir figure 49) et l'AH-7921, tandis que les fentanylloïdes les plus couramment rencontrés étaient le furanylfentanyl, l'acétylfentanyl et le butyrfentanyl (Martinez et Gandilhon, 2021).

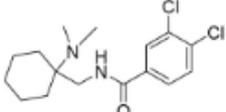
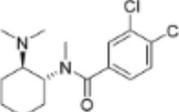
<p>AH-7921</p> 	<p><math>C_{16}H_{22}Cl_2N_2O</math> [M]: 328.1109 US:2016(3) EU:2012(72)</p>	<p>U-47700</p> 	<p><math>C_{16}H_{22}Cl_2N_2O</math> [M]: 328.1109 US: 2016 (39) EU: 2014 (39)</p>
--	---	--	--

Figure 49 Liste non exhaustive des Nouveaux Opioides de synthèse (NOS) (Jannetto et al., 2019)

Une étude réalisée en décembre 2016 a mis en évidence l'importante présence des fentanylloïdes dans les décès liés aux opioïdes aux États-Unis. Sur un total de 5152 décès, 720 sont attribués aux fentanylloïdes. Les fentanylloïdes les plus couramment retrouvés sont le carfentanyl (389 cas sur 720), le furanylfentanyl (182 cas sur 720), l'acétylfentanyl et l'U-47700 (47 cas sur 720) (O'Donnell et al., 2017). Cette étude souligne également que plus de la moitié des overdoses impliquant des dérivés de fentanylloïdes sont également positives à l'héroïne, à la cocaïne ou à la métamphétamine. Cela indique donc que les fentanylloïdes sont souvent utilisés en association, pour couper des drogues plus courantes.

Récemment en Europe, une situation préoccupante s'est développée sur le marché des substances récréatives, notamment en ce qui concerne les dérivés des nitazènes.

Il s'agit d'une classe d'opioïdes de synthèse qui a été initialement développée dans les années 1950 par l'industrie pharmaceutique, mais qui a ensuite été abandonnée en raison de sa puissance, qui peut être plusieurs fois supérieure à celle du fentanyl dans certains cas, ainsi que de sa toxicité significative.

Cette famille de substances comprend plusieurs composés, tels que l'isonitazène, le métonitazène et l'étonitazène. Au printemps 2023, ces substances ont fait leur apparition en France et ont été associées à des clusters d'intoxications graves, caractérisés par une dépression respiratoire et même des décès, en particulier dans les régions de l'Occitanie et de l'île de La Réunion. Ces cas ont été signalés aux autorités sanitaires françaises, notamment au réseau d'Addictovigilance (CEIP-A de Montpellier et de Bordeaux).



Figure 50 Comprimé d'isonitazène (24heures, 2020)

## 2. LES PARTICULARITES DES OPIOÏDES DE SYNTHÈSE

### 2.1. Pharmacologie

Les opioïdes de synthèse sont des agonistes du récepteur mu (récepteur  $\mu$ ), ce qui explique les effets communs que ces dérivés partagent avec la morphine qui sont largement référencés dans la littérature : analgésie, euphorie, sédation (Voir figure 46) etc.

Fonction delta ( $\delta$ )	Fonction kappa ( $\kappa$ )	Fonction mu ( $\mu$ )	Fonction ORL-1 Récepteur nociceptif
Analgésie spinale physiologique Effets antidépresseurs Dépendance physique Rôle pro-nociceptif spinal postulé lors d'hyperalgésie aux opioïdes?	Sédation Myosis Inhibition de la libération de l'hormone ADH Analgésie Dysphorie par diminution de dopamine Dépression respiratoire Analgésie	$\mu_1$ : Analgésie supraspinale Dépendance physique $\mu_2$ : Dépression respiratoire Myosis Euphorie par augmentation de dopamine Réduction de la motilité du tractus gastro-intestinal Dépendance physique $\mu_3$ : ?	Anxiété Dépression Perte d'appétit Développement d'une tolérance aux agonistes des récepteurs mu ( $\mu$ )

Figure 51 Différents récepteurs opioïdes et leurs rôles physiologiques (Palli-science, 2013)

Il existe différents types de récepteurs opioïdes et chacun d'eux provoquent des effets différents. Les différences d'affinité que chaque opioïde va présenter pour chacun d'eux vont déterminer *in fine* leur action.

La pharmacologie complexe et mal comprise des opioïdes de synthèse de manière générale, est une des raisons qui explique leur dangerosité par rapport à d'autres opioïdes plus classiques. Celle-ci serait en partie expliquée par :

- Une affinité pour les récepteurs opioïdes dont le récepteur mu plus importante et une liaison à ceux-ci plus importante
- Une manière de se lier différemment sur les différents récepteurs opioïdes entraînant une réponse physiologique plus élevée
- La théorie selon laquelle les NOS transmettraient des signaux via des protéines membranaires différentes. Les opioïdes comme l'héroïne transmettraient les signaux via une protéine G tandis que les nouveaux opioïdes comme le fentanyl transmettraient de manière préférentielle les messages via des protéines G couplées à l'arrestine, une famille de protéines membranaires importante dans la transduction des messages intracellulaires et impliquée notamment dans l'induction de la dépression respiratoire. Cette théorie n'est cependant pas encore prouvée officiellement car certaines études montreraient que même en absence d'arrestine via des animaux transgéniques, l'induction de la dépression respiratoire serait quand même présente.

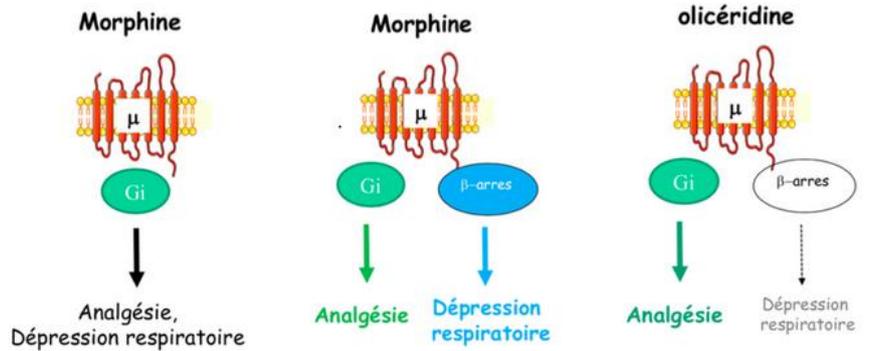


Figure 52 Voie de transduction cellulaire de la morphine et de l'olicéridine (R2018, 2020)

Une molécule, l'Olicéridine, a même été mise sur le marché en tant qu'opioïde agoniste biaisé des récepteurs opioïdes, c'est-à-dire qui se lie de manière préférentielle à la protéine G et non à l'arrestine réduisant ainsi le risque de dépression respiratoire. (Gill *et al.*, 2019)

Dans la famille des analogues du fentanyl, qui comprend de nombreux opioïdes de synthèse, il existe une grande hétérogénéité en termes de puissance. Certaines études ont montré que certains analogues du fentanyl peuvent être jusqu'à 100 000 fois plus puissants que la morphine. Par exemple, l'acétylfentanyl, un analogue du fentanyl, peut être jusqu'à 15 fois plus puissant que la morphine. (Armenian *et al.*, 2018)

Table 1: Fentanyl Analog Potencies Relative to Morphine	
Fentanyl Analogs	Compared to Morphine
Fentanyl	80 to 100x
Acetylfentanyl	15x
Valerylfentanyl	< 20x
Furanylfentanyl	20x
Butyrylfentanyl	20 to 25x
Acrylfentanyl	100x
3-Methylfentanyl	400x trans and 6000x cis isomers
Carfentanil	10 000 to 100 000x

Figure 54 Liste non exhaustive de certains fentanylloïdes et leur puissance d'action par rapport à la morphine (Schueler, 2017)



Figure 53 Comparaison des doses létales entre l'héroïne, le fentanyl, et le carfentanyl

## 2.2. Pharmacocinétique

Le fentanyl est une molécule possédant une forte lipophilie. Ainsi, elle est capable de traverser rapidement les barrières comme la barrière hématoencéphalique et d'entrer dans les tissus profonds.

La demi-vie est de 3.6h, expliquée par la redistribution lente dans le plasma qui entraîne des effets cliniques prolongés. (Armenian *et al.*, 2018)

En ce qui concerne les fentanylloïdes et les NOS, peu de données sont disponibles et la plupart d'entre elles sont issues d'expériences *in vitro*. On sait que ces molécules vont posséder une forte lipophilie, une facilité à passer les différentes membranes et barrières biologiques, ce qui expliquerait l'augmentation de la puissance des effets par rapport à celle du fentanyl. (Armenian *et al.*, 2018)

Dans la famille des fentanyl et opioïdes de synthèse, on peut retrouver différentes voies de métabolisation communes ou non à plusieurs molécules, mais cela n'est pas tout le temps le cas car on peut également retrouver ces molécules excrétées et inchangées, sans qu'elles n'aient subies de modifications.

Le mode de métabolisation prioritaire est celui via les enzymes de phase 1 du métabolisme, c'est-à-dire avec des réactions de fonctionnalisations consistant en des réactions d'oxydation, de réduction, ou encore d'hydrolyse.

La voie empruntant les enzymes de phase 2 du métabolisme, responsable des réactions de conjugaison, reste très anecdotique mais pas inexistante pour cette famille de molécules.

Le fentanyl est métabolisé dans le foie par le CYP3A4 en 4 dérivés différents potentiels : norfentanyl, hydroxyfentanyl, hydroxynorfentanyl, despropionylfentanyl.

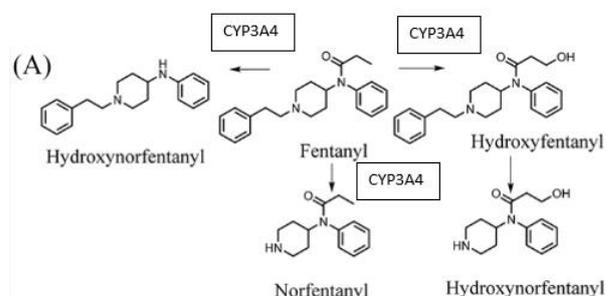


Figure 55 Voie de métabolisation du fentanyl (Jannetto *et al.*, 2019)

Les métabolites du fentanyl sont tous inactifs. Seuls une toute petite portion du fentanyl (8-10%) sera éliminée, de manière rénale et fécale, intacte. (Armenian *et al.*, 2018)

Les analogues du fentanyl seront eux aussi pris en charge par le CYP3A4 générant des métabolites N-désalkylés inactifs en premier lieu.

En ce qui concerne ces fentanylloïdes, chacun d'entre eux va potentiellement avoir ses propres réactions de métabolisation. Cependant, il arrive que ceux-ci puissent avoir des réactions communes, comme on peut le voir avec le cas du Rémifentanyl et du carfentanyl.

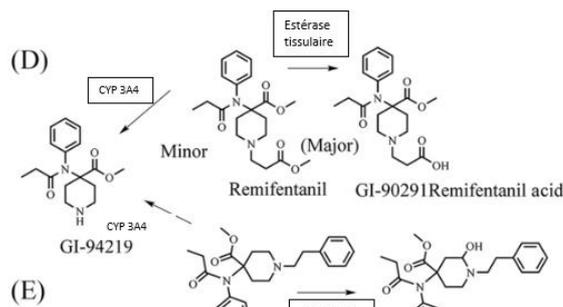


Figure 56 Voie de métabolisation du remifentanyl et du carfentanyl  
(Jannetto *et al.*, 2019)

Ces deux composés partagent 1 métabolite en commun. Ainsi, lors d'analyses toxicologiques, si le métabolite commun est trouvé, il faudra rechercher le métabolite hydroxylé du carfentanyl afin de pouvoir affirmer que celui-ci est bien absent de l'analyse. (Jannetto *et al.*, 2019)

Certains composés, comme l'acétylfentanyl, l'acrylfentanyl, ou encore le 4-fluoro-isobutylylfentanyl vont quant à eux posséder, en plus de leurs métabolites N-alkylés, des métabolites hydroxyethyl et hydroxyméthoxy formés via différentes voies comme la monohydroxylation, la carboxylation, la glucuronidation etc... L'acétylfentanyl, pour exemple, possède 32 métabolites répertoriés à ce jour.

Le rémifentanyl est à ce jour le seul analogue répertorié pour être métabolisé à 95% dans les tissus par des enzymes autres que les CYP450. Cette particularité est due à l'un de ses groupements chimiques (esters) le rendant facilement accessible aux estérases présentes dans le tissu sanguin. (Armenian *et al.*, 2018)

L'expansion des opioïdes de synthèse, et la complexité des voies de métabolisation rend l'analyse toxicologique plus complexe. Ainsi l'étude de leur profil pharmacocinétique permettrait de mieux comprendre les voies de métabolisation et de développer des méthodes d'analyse plus sensibles et spécifiques. Cela serait essentiel pour une meilleure surveillance de l'utilisation de ces substances et pour une intervention rapide en cas d'abus ou de surdose.

### 2.3. Une détection analytique particulière

Face au nouvel intérêt autour des opioïdes, il est important d'utiliser des techniques permettant la détection de ces molécules et de leurs métabolites dans des échantillons biologiques.

En ce qui concerne la détection analytique par exemple, nous allons voir qu'il existe plusieurs méthodes et **deux types d'approches** :

- **Approche ciblée non spécifique** : Méthode analytique où l'on recherche 1 composant ou 1 famille de composants commun à une famille de molécules, comme avec les dosages immunoenzymatiques type ELISA.

Ces tests vont présenter l'avantage d'être rapides et automatisés. Le test détecte une partie de la molécule commune aux opioïdes traditionnels (et donc parfois aussi aux opioïdes de synthèse).

L'avantage de cette technique est qu'un grand nombre d'analogues du fentanyl présentent une réactivité significative avec l'anticorps spécifique du fentanyl lors de l'ELISA. (Tabarra *et al.*, 2019).

Cette approche présente des limites car si un opioïde de synthèse ne possède pas le motif spécifique recherché par l'anticorps utilisé dans le test, il ne sera pas détecté. Par exemple, ce test ne peut pas détecter l'acétylfentanyl. De plus, ce test permet uniquement de détecter la présence d'un opioïde, sans pouvoir distinguer un opioïde d'un opioïde de synthèse, ni identifier précisément sa nature. (Tabarra *et al.*, 2019)

Des réactions croisées peuvent également se produire comme avec le cas de la rispéridone qui induit des faux positifs. Il est probable que l'anticorps utilisé dans le test immunologique reconnaisse en partie la présence de pipéridine alkylée intramoléculaire, qui est commune au fentanyl, à l'acétylfentanyl, à la rispéridone et à la 9-hydroxyrispéridone. Cela peut expliquer la réactivité croisée observée entre ces substances lors du test et malheureusement être source d'erreurs. (Tabarra *et al.*, 2019)

Face à ces inconvénients, une autre approche a vu le jour :

- **Approche non ciblée et spécifique** : Méthode analytique capable de trier les analytes et de les différencier selon leurs caractéristiques spécifiques.

La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) et la Chromatographie en phase liquide couplée avec la spectrométrie de masse haute résolution (LC-HRMS) sont principalement utilisées avec cette approche.

Ces méthodes de recherche permettent de séparer et d'identifier chaque opioïde de manière singulière, ce qui rend cette approche beaucoup plus spécifique et donc, utile.

Cette méthode a notamment participé à la découverte de nombreux opioïdes de synthèse comme butyrfentanyl, le 4fluorobutyrfentanyl, l'acétylfentanyl, le 4-méthoxybutyrfentanyl, le furanylfentanyl, l'acrylfentanyl, le 4Cl-iBF, le 4F-iBF, le THF-F, le cyclopentylfentanyl, le AH-7921, l'MT-45, et l'U-47700. (Tabarra *et al.*, 2019)

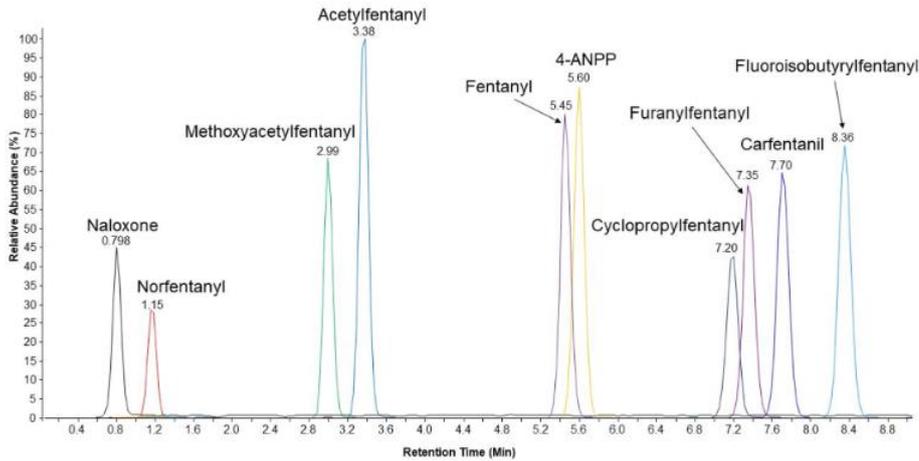


Figure 57 Exemple de résultats obtenus avec un type de LC-HRMS (Krajewski et al., 2020)

Cependant, ces méthodes sont beaucoup plus chronophages et nécessitent un matériel plus pointu, ainsi que du personnel qualifié, qui n'est pas forcément accessible dans les cas d'urgences (liées aux intoxications par exemple). L'automatisation de la phase d'extraction en amont de l'analyse sera certainement une des voies permettant d'avoir des résultats plus rapides.

Des études sont en cours pour explorer d'autres méthodes plus simples, comme l'utilisation de bandelettes de dépistage immuno-chromatographiques urinaires. Toutefois, ces méthodes présentent également des limites. Bien qu'elles soient efficaces pour détecter différents opioïdes, elles peuvent entraîner des faux positifs en cas de consommation de médicaments non opioïdes, tels que le fenspiride, un anti-inflammatoire utilisé pour les problèmes pulmonaires, qui présente une structure similaire au fentanyl. (Chappuy et al., 2018).

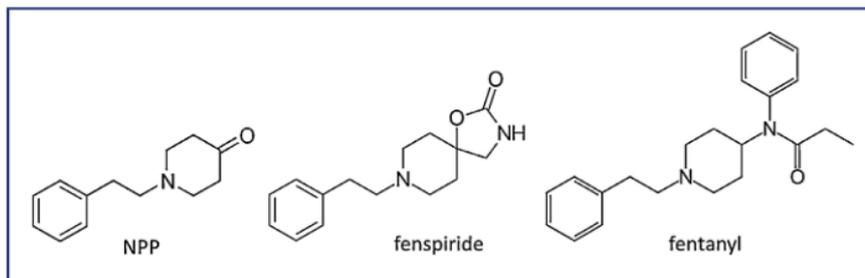


Figure 58 Analogie du fenspiride avec le fentanyl et l'un de ses précurseurs (NPP) (Chappuy et al., 2018)

## 2.4. Mode de consommation



*Figure 59 Différents modes de consommation des opioïdes et fentanylloïdes de synthèse*

A la différence des Etats-Unis, où l'on retrouve le Fentanyl principalement sous forme de comprimés, il est principalement retrouvé en Europe sous forme de poudre. (Martinez et Gandilhon, 2021)

Le fentanyl est utilisé en injection, par ingestion de comprimés, en mâchant des patchs, en fumant ou inhalant la poudre.

Les patchs transdermiques, même déjà utilisés, peuvent être mâchés, fumés dans une pipe ou une cigarette (patch découpé en fines lamelles), reniflés, ou injectés.

Ce dont il faut bien se rendre compte, c'est qu'un patch de 100 µg/h de fentanyl contient plus de 7 mg de fentanyl ce qui fait de lui, même si celui-ci a été déjà partiellement utilisé, une véritable réserve de fentanyl pouvant correspondre à plusieurs doses en IV.

En ce qui concerne les fentanylloïdes, différents modes de consommation sont retrouvés :

- La poudre peut être injectée, sniffée ou fumée
- Les buvards sont ingérés
- Les comprimés sont ingérés

## 2.5.Toxicologie

Le fentanyl et les fentanylloïdes agissent tous les deux en se liant aux récepteurs opioïdes du système nerveux central, ce qui entraîne des effets analgésiques et euphorisants. En raison de leur mécanisme d'action similaire, les effets cliniques du fentanyl et des fentanylloïdes ne sont généralement pas distinguables. (Armenian *et al.*, 2018)

<u>Toxicité</u>	<u>Fentanyl/Fentanylloïdes/NOS</u>
<u>(Fréquente)</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Centrale</u> : Dépression du Système Nerveux Central, anxiété, somnolence.</li><li>• <u>Respiratoire</u> : dépression respiratoire, hypoxie</li><li>• <u>Oculaire</u> : myosis</li><li>• <u>Intestinale</u> : Constipation, nausées, vomissements</li><li>• <u>Musculaire</u> : rigidité</li><li>• <u>Allergique</u> : violent prurit, rougeurs</li><li>• <u>Système sympathique</u> : hypotension orthostatique</li><li>• <u>Système parasympathique</u> : rétention urinaire</li></ul>
<u>(Rare)</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suppression de la toux,</li><li>• Coloration des lèvres (bleues) instantanée</li><li>• Gargouillis avec la respiration</li><li>• Raidissement du corps</li><li>• Mousse dans la bouche</li><li>• Absence complète de réaction</li></ul>
<u>(Très rare)</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hémorragie alvéolaire liée à une insuffisance respiratoire</li><li>• Leucoencéphalopathie toxique</li><li>• Douleurs dans la poitrine (mimant un syndrome coronarien aigu)</li></ul>

Tableau 6 Toxicologie du Fentanyl et des fentanylloïdes

Plusieurs paramètres seraient en lien avec la toxicologie plus élevée des fentanylloïdes par rapport aux opioïdes plus classiques :

<b><u>Aggravation par les Nouveaux Opiïdes de Synthèse (NOS)</u></b>	<b><u>Effets sur le patient</u></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation de la rigidité musculaire accrue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépression respiratoire accrue</li> <li>• Réanimation cardiopulmonaire plus compliquée. (Gill <i>et al.</i>, 2019)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overdose + brutale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mort + prématurée</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Tolérance moins élevée</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose mortelle plus faible</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidote moins efficace</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overdose plus difficile à traiter</li> </ul>

Tableau 7 Particularités de la toxicologie du Fentanyl et des fentanylloïdes

Lors d'une overdose aux opioïdes synthétiques (NOS), l'état général est souvent moins marqué que lors d'une overdose à l'héroïne, par exemple, il est plus difficile de prévoir l'arrivée de celle-ci. De plus, l'arrivée d'une overdose est beaucoup plus rapide avec les NOS (environ 5 minutes) qu'avec l'héroïne (environ 30 minutes). (Gill *et al.*, 2019)

En raison de leur puissance d'action, les NOS peuvent ne pas se fixer à tous les récepteurs opioïdes disponibles. Une quantité infime de NOS peut suffire à provoquer une overdose, alors qu'il faudrait une dose beaucoup plus importante de morphine ou d'héroïne pour atteindre le même effet en raison de la tolérance développée. Chez des patients déjà tolérants à la morphine ou à l'héroïne, cela peut entraîner des risques plus élevés d'overdose, par exemple. (Gill *et al.*, 2019)

Selon une étude, il serait suggéré que l'antidote naloxone, qui est un antagoniste des récepteurs opioïdes, pourrait être moins efficace avec les NOS (nouveaux opioïdes de synthèse). Cela pourrait être dû à des propriétés pharmacocinétiques, notamment une forte lipophilie, qui créeraient un micro-environnement autour des récepteurs favorisant le rapport agoniste/antagoniste en faveur des agonistes. Par conséquent, la naloxone pourrait ne pas agir aussi efficacement qu'avec des opioïdes plus traditionnels tels que la morphine ou l'héroïne (Gill *et al.*, 2019)

A ce jour en France, aucun décès n'a été rapporté en lien avec l'utilisation du fentanyl hors de son cadre légal. Même si leur propagation au sein du territoire reste encore faible, les fentanylloïdes ont tout de même été responsables entre 2015 et 2018 de 27 intoxications aiguës, dont 8 se sont révélées être mortelles. On retrouvait notamment comme responsables le carfentanyl, l'ocfentanyl et l'U-47700. (Martinez et Gandilhon, 2021).

## 2.6. Prise en charge des consommateurs

### 2.6.1. Prise en charge des intoxications aiguës

Depuis les années 2000, aux USA, les opioïdes ont causé plus de 300 000 décès par overdose, ce qui a poussé les autorités à réagir récemment. Depuis 2017, de nombreuses mesures ont été prises pour répondre aux victimes d'overdose. L'accès aux traitements d'urgence s'est considérablement élargi et généralisé, non seulement dans les pharmacies, les centres d'information et les centres d'injection, mais aussi chez les pompiers et les policiers. Depuis 2018, des sprays nasaux ont été distribués gratuitement dans les écoles. Cette initiative témoigne de l'urgence de la situation dans un pays sans système de sécurité sociale, où le financement de chaque campagne de dons provient des budgets de l'Etat.

La prise en charge des patients victimes d'overdose liées aux fentanylloïdes et NOS est encore peu abordée et n'est pas vraiment protocolisée. Cependant, celle-ci s'avère capitale : les praticiens s'inspirent donc de la prise en charge d'overdose d'opioïdes plus classiques.

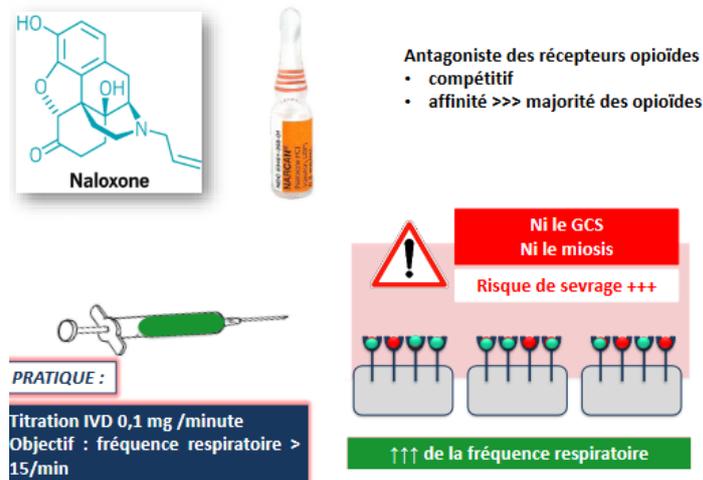


Figure 60 Prise en charge des intoxications aiguës par la Naloxone (Vodovar, 2018)

Le traitement le plus couramment utilisé est la naloxone, un antagoniste puissant des récepteurs opioïdes ayant une affinité pour les récepteurs largement supérieure à la plupart des opioïdes. Son mode d'administration privilégié est par voie intra nasale.

### 2.6.2. Prise en charge des consommateurs chroniques

L'axe thérapeutique le plus utilisé par les patients est l'abstinence, en l'absence d'autres solutions plus adaptées.

Ces pratiques d'abstinence pourraient expliquer le taux élevé d'overdoses chez les patients en phase de sevrage, car l'arrêt de la consommation entraînerait une perte de tolérance et les rendrait beaucoup plus susceptibles aux overdoses, surtout avec les fentanylloïdes et NOS. (Obradovic, 2018)

Les différences de prise en charge des patients souffrant d'une addiction aux opioïdes (de synthèse ou non) pourrait effectivement contribuer à expliquer la propagation de l'épidémie entre l'Amérique du Nord et l'Europe.

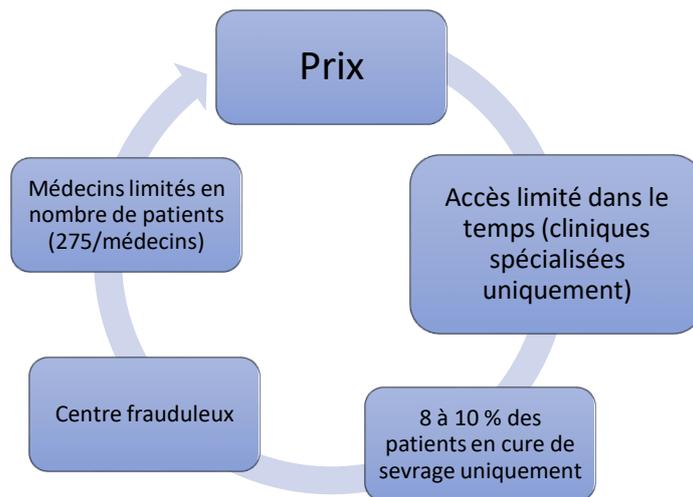


Figure 61 Limitation du système d'accès aux traitements de substitution aux opioïdes aux USA (Obradovic, 2018)

En effet, contrairement à l'Europe, les soins médicaux en Amérique du Nord sont souvent rares, coûteux, difficiles d'accès (nombre de patients limite par médecins), limités dans le temps et peuvent parfois être frauduleux, notamment dans le cas des centres de désintoxication qui ne sont pas soumis aux mêmes obligations fédérales et ne sont pas contrôlés par les autorités étatiques (Obradovic, 2018). En conséquence, en raison du manque d'accès aux Traitements de Substitution aux Opioides (TSO) (environ 8 à 10 % des cas seulement), certains patients sont contraints de consommer des opioïdes, faute d'autres alternatives leur permettant d'envisager un sevrage.

### III. QUEL RÔLE LE PHARMACIEN EN FRANCE PEUT-IL JOUER FACE A CES NOUVEAUX OPIOÏDES DE SYNTHÈSE ?

Le pharmacien, en particulier en pharmacie d'officine, joue un rôle essentiel dans la prise en charge des patients. Il occupe une position centrale dans le parcours de soins et est souvent considéré comme un confident.

En plus de délivrer les médicaments, le pharmacien assure un suivi global du patient, s'assurant de son adhésion au traitement, et est disponible pour répondre à ses questions.

Ce professionnel de santé peut être un point de référence pour le patient, par sa disponibilité, entre les consultations médicales, tout au long de sa prise en charge thérapeutique, en cas de difficultés de compréhension du traitement ou si le patient se sent en perte de contrôle thérapeutique.

Face au nouveau danger des Nouveaux Opioides de Synthèse, il jouera un rôle important dans le dépistage des consommations à risques, en particulier sur celles d'origines médicamenteuses, et également dans une moindre mesure sur les consommations récréatives détournées, notamment lors de la délivrance de Stéribox®. Il pourra ainsi participer à la prévention de dépendances et à la réduction des risques toxicologiques et sanitaires liés à la consommation des opioïdes de synthèse dès la délivrance de la première prescription/consommation.

#### 1. La situation en France

Malgré l'ampleur de la crise aux USA, la consommation d'opioïdes de synthèse reste encore maîtrisée, bien que présente sur notre territoire. La consommation d'opioïdes plus « faible » ou plus accessible est préférée.

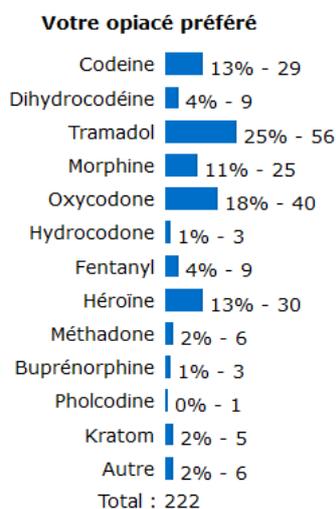


Figure 62 Sondage de consommateurs d'opioïdes sur un forum spécialisé (psychoactif, 2021)

Cependant, on relève entre 2005 et 2016, une augmentation de 49% des intoxications dues aux opioïdes forts, avec notamment une augmentation de 738% de l'utilisation d'oxycodone et de 68% de celle du tramadol. (Charcot, 2021). Ces chiffres nous indiquent une augmentation globale de la consommation d'opioïdes (généralement sur ordonnance) qui peut se révéler être un terrain favorable à la consommation d'opioïdes de synthèse dans le futur, raison pour laquelle il est nécessaire d'avoir des professionnels de santé, dont le pharmacien, capables de détecter et gérer ces situations à risques.

## 2. Élargir l'information et l'accès à la Naloxone auprès des consommateurs et des professionnels

En France, il est possible d'obtenir en pharmacie un kit de traitement d'urgence pour les surdoses d'opioïdes contenant de la naloxone, appelé Prenoxad®. Ce kit peut être délivré avec ou sans ordonnance sur l'avis du pharmacien. Il s'agit d'une solution injectable à administrer par voie intramusculaire en cas de surdosage d'opioïdes, en attendant l'arrivée des secours. (Charcot, 2021)



Figure 63 Kit de Prenoxad® (EarthWorks, 2019)

Il existe des circonstances qui peuvent évoquer une overdose aux opioïdes, comme la consommation de drogues ou la présence de matériel d'injection tel qu'une seringue à proximité, ainsi que la découverte de boîtes de médicaments. Lorsque ces signes sont présents, il est important d'évaluer rapidement certains symptômes :

- Personne inconsciente ou avec une forte somnolence
- Pas de réaction quand on lui parle, même fort, quand on la touche ou tente de la réveiller
- Respiration faible, irrégulière ou absente
- Lèvres bleues
- Pâleur ou peau bleue
- Pupilles très resserrées (dites en tête d'épingle)
- Production de sons divers (gargouillis, ronflements, sons étouffés)

Le pharmacien, par sa position privilégiée via ses connaissances théoriques et pratiques et sa proximité avec les patients, peut ainsi détecter précocement une intoxication et, si besoin, prendre en charge celle-ci avant de passer le relais à des équipes spécialisées.

Il pourra ainsi participer à réduire les overdoses en identifiant et en délivrant un kit aux patients « à risques » :

- Usagers reprenant une consommation d'opioïdes de synthèse à visée récréative après une période d'arrêt
- Usagers avec antécédents de surdose récente
- Usager avec des Traitements de substitution aux opioïdes (TSO)
- Patients consommant des opioïdes faibles (codéine) à la recherche de molécules plus fortes.
- Usagers de NOS de manière générale



Figure 64 Prise en charge d'une overdose avec un kit de Naloxone Intranasal (L'opinion, 2021)

### 3. Dispenser des traitements de substitutions aux opiacés et accompagner les usagers

En France, l'accès à des médicaments de substitution aux opiacés est possible et accessible. Cette mesure, présente depuis 1995, avait pour objectif d'obtenir et de maintenir une abstinence durable, de favoriser le suivi médical et l'insertion sociale. (CPCMS, 2023)

Plusieurs médicaments ont une AMM pour le « Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique » :

- **La buprénorphine haut dosage (BHD) seule ou en association avec la Naloxone**

Substance vénéneuse classée liste I et soumise en partie à la réglementation des stupéfiants, pouvant être prescrite pas tous médecins.

- **La méthadone :**

Substance vénéneuse classée stupéfiant, forme sirop ou gélule, dont la primo-prescription est réservée aux médecins exerçant en CSAPA, dans un service hospitalier ou dans une unité de soins en milieu pénitentiaire.

En cas de consommation régulière et problématique de NOS, l'utilisateur pourra se tourner vers son pharmacien pour lui demander conseil. Il est souvent plus facile pour les patients de se confier à leur pharmacien qu'à leur médecin. Si ce dernier estime que la situation l'exige, il pourra contacter le prescripteur pour instaurer un traitement efficace et adapté. Ce dialogue avec le prescripteur, permettra *in fine* la délivrance d'un traitement adapté à la situation (dispensation journalière, hebdomadaire).

L'implication des pharmaciens aux réseaux d'addictologie s'est faite dès la première heure et a permis d'optimiser la qualité de la prise en charge globale des patients. (CPCMS, 2023)

Le rôle du pharmacien est également de mettre à disposition et d'informer le patient par rapport aux nouveaux traitements disponibles.

Des travaux de recherche sur la buprénorphine ont permis de développer des formes à action prolongée. Plusieurs spécialités ont été développées sous forme de dépôt sous cutané (Sublocade®) ou d'implant (Sixmo®) dont ce dernier vient d'obtenir une Autorisation de mise sur le marché (AMM), ou encore le Buvidal®, une solution injectable mensuelle à libération prolongée qui a obtenu l'AMM en 2018.

Cependant, ces nouvelles formulations présentent quelques particularités. Par exemple, SIXMO® est la première spécialité présentée sous forme d'implant permettant une libération continue de buprénorphine pendant 6 mois. Ce traitement, d'une durée d'action de 6 mois, est réservé aux adultes cliniquement stabilisés, pour lesquels la posologie en buprénorphine sublinguale ne dépasse pas 8 mg/jour. Ce médicament constitue une nouvelle alternative thérapeutique pour le traitement de la dépendance aux opioïdes.

La prescription de SIXMO®, sur ordonnance sécurisée, est réservée aux addictologues hospitaliers ou exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA).

Le traitement par SIXMO® ne doit être envisagé que si les conditions suivantes sont rassemblées :

- Patients tolérant les effets des opioïdes ;
- Patients précédemment traités par buprénorphine sublinguale ou par l'association buprénorphine + naloxone sublinguale, avec des doses stables comprises entre 2 et 8 mg/jour depuis au moins 30 jours

Les facteurs suivants doivent être pris en compte pour déterminer la stabilité clinique du patient et l'adéquation du traitement par SIXMO® :

- Temps écoulé depuis le dernier abus d'opioïde ;
- Stabilité du cadre de vie ;
- Participation à une activité encadrée/professionnelle ;
- Régularité de la participation à la thérapie comportementale/au programme d'entraide recommandés ;
- Régularité de présentation aux consultations cliniques requises ;
- Désir ou besoin d'abus d'opioïdes minime à nul ;
- Période sans épisode d'hospitalisation (problèmes d'addiction ou de santé mentale), consultations au service des urgences ou interventions de crise ;
- Système de soutien social.

Les implants restent en place pendant 6 mois avant d'être retirés. Le traitement par SIXMO peut être renouvelé 6 mois supplémentaires avec 4 nouveaux implants insérés dans le bras opposé.

Après 12 mois, le patient revient à un traitement de buprénorphine par voie sublinguale, faute de données sur l'utilisation de SIXMO au-delà de 1 an. (Vidal, 2023)

Cependant, ces nouveaux traitements présentent également des inconvénients par rapport aux traitements classiques, notamment dans le cas du Sixmo® :

- Incertitudes sur la pertinence clinique de la démonstration de supériorité *versus* buprénorphine/naloxone comprimé sublingual (étude PRO-814) ;
- Doutes sur la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique en France. Selon la Commission de Transparence, la formulation de longue durée d'action proposée par SIXMO ne répond pas aux besoins de nombreux patients ayant un trouble de l'usage d'opioïdes ;
- Profil de tolérance marqué majoritairement par les effets indésirables liés à la formulation implantable (douleur, prurit, œdème, etc.) ;
- Modalités de prescription, de dispensation et d'administration (uniquement à l'hôpital), alors que la buprénorphine haut dosage est principalement prescrite en ville ;
- Besoin médical partiellement couvert par les médicaments de substitution aux opiacés existants. (Vidal, 2023)

Pour les usagers les plus précaires, ces nouvelles formes offrent l'avantage supplémentaire de ne pas avoir de boîte de médicaments sur soi réduisant les risques de se faire racketter ou voler, ou perdre les comprimés, ce qui peut être un problème courant pour les personnes dépendantes vivant dans des contextes sociaux difficiles. Toutes ces améliorations en termes de qualité de vie sont intéressantes et sont relayées par les usagers. (Chappuy *et al.*, 2020)

De manière générale, ces nouvelles formulations présentent donc une nouvelle voie thérapeutique avec des avantages et des inconvénients par rapport aux traitements traditionnels, qui peut entraîner le pharmacien à informer et orienter les patients selon les cas.

#### 4. Pharmacodépendance (addictovigilance)

L'addictovigilance est la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac.

L'addictovigilance se traduit principalement par :

- L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés
- La surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs
- Le classement des produits psychoactifs sur la liste des stupéfiants et des psychotropes
- La dispensation de kits d'injection stériles (Stéribox®) ou la participation à des programmes d'échange
- La diffusion d'alertes

Le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas grave de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance sur le territoire duquel ce cas a été constaté (CPCMS, 2023)

Ainsi, le pharmacien, par sa proximité du terrain, est un acteur clef qui peut, avec les connaissances adaptées pour reconnaître certaines situations particulières, limiter la propagation des nouvelles drogues et autres molécules de synthèse comme les fentanylloïdes par exemple.

## IV. CONCLUSION

Les États-Unis sont confrontés depuis plusieurs années à une crise des opioïdes, et depuis peu, des opioïdes de synthèse qui touchent toutes les tranches d'âge et classes sociales. Cette crise est qualifiée d'épidémie en raison de l'augmentation rapide du nombre de décès par overdose, ce qui a conduit à la déclaration de l'état d'urgence sanitaire nationale en 2017.

La situation en France diffère de la crise des opioïdes aux États-Unis, en grande partie grâce à l'organisation du système de soins. La prescription, la dispensation et la prise en charge des médicaments opioïdes ainsi que l'information des professionnels de santé et du public sont largement encadrées, ce qui restreint les possibilités (pour les médecins, laboratoires) de faire du marché de la santé une manne financière. De plus, la réglementation interdit la publicité directe envers les patients pour les médicaments, et en particulier les opioïdes, contribue à maintenir un meilleur contrôle de la situation. (Martinez et Gandilhon, 2021)

Néanmoins, on observe une augmentation de l'utilisation de l'oxycodone et du fentanyl en tant qu'opioïdes de synthèse, ainsi que du Tramadol pour les opioïdes faibles. Le réseau d'Addictovigilance de l'ANSM travaille constamment à surveiller toutes les nouvelles molécules (de synthèse ou non) afin d'éviter toute crise potentielle. (Martinez et Gandilhon, 2021)

Cependant, en raison de l'émergence croissante d'un marché parallèle et de nouveaux opioïdes de synthèse de divers horizons et de plus en plus puissants, l'équilibre reste fragile. En France, les cas de surdose sont actuellement associés à une partie marginale de la population et le plus souvent associée à une poly-intoxication. Ces cas, qu'ils soient isolés ou groupés, justifient la nécessité de faciliter l'accès à l'information et à la réduction des risques.

Le pharmacien jouera un rôle crucial dans l'échange avec le consommateur/patient et son entourage, ainsi que dans le suivi afin d'éviter toute situation de mésusage, de dépendance ou de surdosage. Il informera le patient/consommateur sur les effets indésirables potentiels liés à ces substances. L'objectif n'étant pas de diaboliser la prise, mais plutôt de promouvoir la réduction des risques et les réflexes à adopter, notamment en cas de surdosage.

Il est impératif que les pharmaciens continuent de se former et de recevoir une formation approfondie sur ce sujet, car la consommation d'opioïdes, dans le cadre médical ou non, est un phénomène complexe et persistant dans de nombreuses sociétés à travers le monde malgré les efforts de prévention.

Cependant, il est possible que ces opioïdes ne représentent pas l'avenir en eux-mêmes. Il se peut que des innovations thérapeutiques, permettent de progresser dans le domaine de l'antalgie sans entraîner d'effets addictogènes majeurs. Il faut espérer que les études en cours répondront à ces hypothèses d'ici quelques années et marqueront un tournant dans l'évolution de la prise en charge de la douleur.

## 12. REFERENCES

- 5MeoDMT** 2022. *Fichier:5 Meo DMT Methoxydimethyltryptamine.jpg* — *PsychoWiki, le wiki de Psychoactif*.  
[https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Fichier:5\\_Meo\\_DMT\\_Methoxydimethyltryptamine.jpg](https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Fichier:5_Meo_DMT_Methoxydimethyltryptamine.jpg) (Consulté le 4 janvier 2023).
- ACMD** 2010. *ACMD report on the consideration of the cathinones*.  
<https://www.gov.uk/government/publications/acmd-report-on-the-consideration-of-the-cathinones> (Consulté le 26 janvier 2022).
- addictovigilance.fr** 2019. *Addictovigilance*. <https://addictovigilance.fr/> (Consulté le 31 décembre 2023).
- alamy A.** 2021. <https://www.alamyimages.fr/philadelphie-pennsylvanie-etats-unis-octobre-2021> (Consulté le 20 novembre 2023).
- Anon 2023. *Accueil*. <https://www.mygrams.eu/> (Consulté le 13 novembre 2023).
- Araújo A., Carvalho F., Bastos M., Guedes de Pinho P., et Carvalho M.** 2015. *2015 AraujoAM Tryptamines ArchToxicol*.
- Armenian P., Vo K.T., Barr-Walker J., et Lynch K.L.** 2018. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology*, 134, p. 121-132. DOI : 10.1016/j.neuropharm.2017.10.016
- Arunotayanun W. et Gibbons S.** 2012. Natural product « legal highs ». *Natural Product Reports*, 29 (11), p. 1304-1316. DOI : 10.1039/c2np20068f
- Banks** 2014. *Synthetic cathinones (« bath salts ») - PubMed*.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24565885/> (Consulté le 26 janvier 2022).
- Baumann M.H., Clark R.D., Budzynski A.G., Partilla J.S., Blough B.E., et Rothman R.B.** 2005. N-Substituted Piperazines Abused by Humans Mimic the Molecular Mechanism of 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA, or 'Ecstasy'). *Neuropsychopharmacology*, 30 (3), p. 550-560. DOI : 10.1038/sj.npp.1300585
- Bouniol P.-J. et Lesterlin J.** 2019b. Émergence des nouveaux produits de synthèse et protocole de l'étude SkiTox: consommation des nouveaux produits de synthèse et apparentés chez les patients intoxiqués pendant la saison de sports d'hiver.
- Brousse F., Deseille J., Ferdonnet M., Gond A., Lafargue P., Marc B., et Raveneau J.** 2017. Drogues, les nouveaux produits de synthèse : nouveaux défis pour la santé et la sécurité publiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2017 (489), p. 98-102. DOI : 10.1016/S1773-035X(17)30035-7
- Cadet-Tairou** 2014. *Les nouveaux produits de synthèse (NPS) : développement du phénomène | European Psychiatry | Cambridge Core*.  
<https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/les-nouveaux-produits-de-synthese-nps-developpement-du-phenomene/0B0904F76C2E83B0AF3218DD077CB40D> (Consulté le 13 juin 2022).

**Cadet-Tairou** 2015. (PDF) *Les nouveaux produits de synthèse (NPS) : développement du phénomène*. (Consulté le 3 mai 2022).

**Cannabis** 2022. *Cannabis: fiche drogue* / [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu).  
[https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis\\_fr](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis_fr) (Consulté le 13 décembre 2022).

**Cathinones** 2022. *Les cathinones de synthèse: fiche drogue* / [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu).  
[https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones\\_fr](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones_fr) (Consulté le 13 décembre 2022).

**Chappuy M., Berger-Vergiat A., Cohen S., Ragonnet D., et Boucher A.** 2018. Recherche de stupéfiant par bandelettes urinaires – suspicion de réaction croisée entre fentanyl et fenspiride. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 30 (1), p. 69-74. DOI : 10.1016/j.toxac.2017.08.001

**Chappuy M., Trojak B., Nubukpo P., Bachellier J., Bendimerad P., Brousse G., et Rolland B.** 2020. Buprénorphine d'action prolongée : quelles perspectives pour la pratique clinique ? *Therapies*, , p. S0040595720300986. DOI : 10.1016/j.therap.2020.05.008

**Charcot P.-É.** 2021. Quelles leçons tirer de la crise des opioïdes aux États-Unis: le Pharmacien peut-il contribuer à éviter une telle situation en France?

**Chavant** 2015. *Nouvelles drogues de synthèse en addictovigilance - EM consulte*.  
<https://www.em-consulte.com/article/1067223/article/nouvelles-drogues-de-synthese-en-addictovigilance> (Consulté le 15 février 2022).

**Collins M.** 2011. Some new psychoactive substances: precursor chemicals and synthesis-driven end-products. *Drug Testing and Analysis*, 3 (7-8), p. 404-416. DOI : 10.1002/dta.315

**CPCMS** 2023. *Rôle du pharmacien dans la lutte contre la toxicomanie – Guide de stage de pratique professionnelle en officine*.

**Das S., Barnwal P., Ramasamy A., Sen S., et Mondal S.** 2016. Lysergic acid diethylamide: a drug of 'use'? *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 6 (3), p. 214-228. DOI : 10.1177/2045125316640440

**Devignes M.** 2019. Traitement de la douleur par les médicaments opioïdes : rôle du pharmacien dans des cas d'addiction et lors de sevrage. , p. 116.

**Dubé** 2010. *Méphédrone et autres dérivés synthétiques de la cathinone* / *Toxicologie clinique*.  
<https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/mephedrone-et-autres-derivees-synthetiques-de-la-cathinone> (Consulté le 7 février 2022).

**EarthWorks T.** 2019. *Prenoxade Injection*. <https://www.prenoxad.fr/kit.html> (Consulté le 6 novembre 2023).

**Elliott S.P., Holdbrook T., et Brandt S.D.** 2020. Prodrugs of New Psychoactive Substances (NPS): A New Challenge. *Journal of Forensic Sciences*, 65 (3), p. 913-920. DOI : 10.1111/1556-4029.14268

**Emcdda** 2010. *Les cathinones de synthèse: fiche drogue* / [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu).  
[https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones\\_fr](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones_fr) (Consulté le 25 janvier 2022).

**emcdda** 2022. *Lysergide (LSD): fiche drogue* / [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu).  
[https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/lsd\\_fr](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/lsd_fr) (Consulté le 13 décembre 2022).

**EMCDDA** 2014. *Report on the risk assessment of 2-(3-methoxyphenyl)-2-(ethylamino)cyclohexanone (methoxetamine) in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances* / [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu).  
[https://www.emcdda.europa.eu/publications/risk-assessment/methoxetamine\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/risk-assessment/methoxetamine_en) (Consulté le 18 mai 2022).

**EMCDDA** 2003. *Report on the risk assessment of 2C-1, 2C-T-2 and 2C-T-7 in the framework of the joint action on new synthetic drugs - Publications Office of the EU*.  
<https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/213c1914-3fba-4aaf-a645-350e616e89a8/language-en> (Consulté le 16 février 2022).

**emcdda europa** 2021. *BZP et autres pipérazines: fiche drogue* / [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu).  
[https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp\\_fr](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp_fr) (Consulté le 21 décembre 2021).

**EWS E.** 2022. *Système d'Alerte Précoce / Early Warning System (EWS)*.  
<https://eurotox.org/activites-deurotox/sous-point-focal-oedt/early-warning-system/> (Consulté le 6 janvier 2023).

**Fantegrossi W.E., Murnane K.S., et Reissig C.J.** 2008. The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochemical Pharmacology*, 75 (1), p. 17-33. DOI : 10.1016/j.bcp.2007.07.018

**Fontanilla D., Johannessen M., Hajipour A.R., Cozzi N.V., Jackson M.B., et Ruoho A.E.** 2009. The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science (New York, N.Y.)*, 323 (5916), p. 934-937. DOI : 10.1126/science.1166127

**Gibbons S.** 2012. 'Legal highs'--novel and emerging psychoactive drugs: a chemical overview for the toxicologist. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 50 (1), p. 15-24. DOI : 10.3109/15563650.2011.645952

**Gill H., Kelly E., et Henderson G.** 2019. How the complex pharmacology of the fentanyl contributes to their lethality. *Addiction*, 114 (9), p. 1524-1525. DOI : 10.1111/add.14614

**Graddy R., Buresh M.E., et Rastegar D.A.** 2018. New and Emerging Illicit Psychoactive Substances. *The Medical Clinics of North America*, 102 (4), p. 697-714. DOI : 10.1016/j.mcna.2018.02.010

**Halberstadt A.L., Chatha M., Klein A.K., McCorvy J.D., Meyer M.R., Wagmann L., Stratford A., et Brandt S.D.** 2020. Pharmacological and biotransformation studies of 1-acyl-substituted derivatives of d-lysergic acid diethylamide (LSD). *Neuropharmacology*, 172, p. 107856. DOI : 10.1016/j.neuropharm.2019.107856

**Halberstadt A.L.** et **Geyer M.A.** 2014. Effects of the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I) and superpotent N-benzyl derivatives on the head twitch response. *Neuropharmacology*, 77, p. 200-207. DOI : 10.1016/j.neuropharm.2013.08.025

**Halberstadt A.L.**, **Koedood L.**, **Powell S.B.**, et **Geyer M.A.** 2011. Differential contributions of serotonin receptors to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens in mice. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25 (11), p. 1548-1561. DOI : 10.1177/0269881110388326

**Hill S.L.** et **Thomas S.H.L.** 2011b. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 49 (8), p. 705-719. DOI : 10.3109/15563650.2011.615318

**Hogge M.** 2014. Euphorisants légaux et nouvelles drogues de synthèse : enjeux et risques sanitaires. *Psychotropes*, 20 (3), p. 79-100. DOI : 10.3917/psyt.203.0079

**Huang** 2010. *Persistent psychosis after ingestion of a single tablet of « 2C-B »* - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21036198/> (Consulté le 16 février 2022).

**Jannetto P.J.**, **Helander A.**, **Garg U.**, **Janis G.C.**, **Goldberger B.**, et **Ketha H.** 2019. The Fentanyl Epidemic and Evolution of Fentanyl Analogs in the United States and the European Union. *Clinical Chemistry*, 65 (2), p. 242-253. DOI : 10.1373/clinchem.2017.281626

**Kacinko S.L.** et **Papsun D.M.** 2019. The Evolving Landscape of Designer Drugs. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1872, p. 129-135. DOI : 10.1007/978-1-4939-8823-5\_13

**Karila** 2015. *Synthetic cathinones: a new public health problem* - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26074740/> (Consulté le 19 janvier 2022).

**Karila L.** et **Benyamina A.** 2018. Synthetic cathinones: a new aspect of the spectrum of addictions. *PSN*, 16(1), p. 33-44.

**Karila L.** et **Reynaud M.** 2011. GHB and synthetic cathinones: clinical effects and potential consequences. *Drug Testing and Analysis*, 3 (9), p. 552-559. DOI : 10.1002/dta.210

**Kersten B.P.** et **McLaughlin M.E.** 2015. Toxicology and management of novel psychoactive drugs. *Journal of Pharmacy Practice*, 28 (1), p. 50-65. DOI : 10.1177/0897190014544814

**Krajewski L.C.**, **Swanson K.D.**, **Bragg W.A.**, **Shaner R.L.**, **Seymour C.**, **Carter M.D.**, **Hamelin E.I.**, et **Johnson R.C.** 2020. Application of the fentanyl analog screening kit toward the identification of emerging synthetic opioids in human plasma and urine by LC-QTOF. *Toxicology Letters*, 320, p. 87-94. DOI : 10.1016/j.toxlet.2019.12.007

**Kumar R.R.**, **Sahu B.**, **Pathania S.**, **Singh P.K.**, **Akhtar M.J.**, et **Kumar B.** 2021. Piperazine, a Key Substructure for Antidepressants: Its Role in Developments and Structure-Activity Relationships. *ChemMedChem*, 16 (12), p. 1878-1901. DOI : 10.1002/cmdc.202100045

**Lecompte Y.** 2007. Les pipérazines : des substances psychoactives émergentes – Piperazines: overview on emergent psychoactive substances. , p. 5.

**LeMonde** 2023. « Narco Business », immersion vidéo inédite au cœur des cartels de la drogue. <https://www.lemonde.fr/international/article/2023/11/07/au-c-ur-des->

laboratoires-de-fentanyl-decouvrez-le-premier-episode-de-notre-serie-video-narco-business\_6198674\_3210.html (Consulté le 19 décembre 2023).

**Lesourd** 2019. *Sur les chemins globalisés du khat, cette « amphétamine » de la Corne de l'Afrique*. <https://theconversation.com/sur-les-chemins-globalises-du-khat-cette-amphetamine-de-la-corne-de-lafrique-115496> (Consulté le 11 juillet 2022).

**Limited A.** 2022. *A selection of legal highs in the UK Stock Photo - Alamy*. <https://www.alamy.com/a-selection-of-legal-highs-in-the-uk-image64806585.html> (Consulté le 6 juillet 2022).

**L'opinion** 2021. *Aux Etats-Unis, les ravages du fentanyl poussent les décès par overdose à un niveau record*. <https://www.lopinion.fr/international/aux-etats-unis-les-ravages-du-fentanyl-poussent-les-deces-par-overdose-a-un-niveau-record> (Consulté le 20 novembre 2023).

**Louvain** 2021. *Les 'NSP' - nouvelles substances psychoactives Tableaux cliniques et recommandations de prise en charge immédiate | Louvain Médical*. <https://www.louvainmedical.be/fr/article/les-nsp-nouvelles-substances-psychoactives-tableaux-cliniques-et-recommandations-de-prise-en> (Consulté le 8 juillet 2022).

**Mallaret** 2017. *Fentanylloïdes : hronique d une épidémie annoncée - PDF Téléchargement Gratuit*. <https://docplayer.fr/138754203-Fentanylloides-hronique-d-une-epidemie-annoncee.html> (Consulté le 31 décembre 2023).

**Martinez M., Cadet-Taïrou A., et Néfau T.** 2017. Les molécules de type « 25x-NBOMe ». , p. 30.

**Martinez M. et Gandilhon M.** 2021. État des lieux sur le fentanyl et les fentanylloïdes en France. , p. 10.

**Martinez M. et Lahaie E.** 2014. Nouveaux produits de synthèse.

**Mycoquébec** 2022. *Les champignons du Québec*. <https://www.mycoquebec.org> (Consulté le 13 décembre 2022).

**MyGrams** 2022. *NPS boutique en ligne*.

**NarcoCheck** 2012. *NarcoCheck - Kétamine, Méthoxétamine, Méthoxykétamine... un jeu des chaises musicales stupéfiant !* <https://www.narcocheck.com/fr/blog/26-ketamine-methoxetamine-methoxyketamine-legal-highs> (Consulté le 25 juillet 2022).

**Nouvellon P.** [s d]. Les nouvelles drogues chimiques de synthèse. , p. 2014.

**NPSDiscovery** 2019. *NPS Discovery @ CFSRE (@NPSDiscovery) / X*. <https://twitter.com/NPSDiscovery> (Consulté le 27 novembre 2023).

**Obradovic** 2018. *La crise des opioïdes aux États-Unis. D'un abus de prescriptions à une épidémie aiguë | IFRI - Institut français des relations internationales*. <https://www.ifri.org/fr/publications/notes-de-lifri/potomac-papers/crise-opioides-aux-etats-unis-dun-abus-de-prescriptions> (Consulté le 25 avril 2023).

**O'Donnell J.K., Halpin J., Mattson C.L., Goldberger B.A., et Gladden R.M.** 2017. Deaths Involving Fentanyl, Fentanyl Analogs, and U-47700 — 10 States, July–December 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66 (43), p. 1197-1202. DOI : 10.15585/mmwr.mm6643e1

**OFDT** 2019a. *APACHES - Attentes et PARcours liés au CHEmSex - OFDT*. <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2019/apaches-attentes-et-parcours-lies-au-chemsex/> (Consulté le 13 juillet 2022).

**OFDT** 2019b. *Drogues et addictions, données essentielles - OFDT*. <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/ouvrages-collectifs/drogues-et-addictions-donnees-essentielles/> (Consulté le 9 juin 2022).

**Palli-science** 2013. *Des effets biologiques multiples de la morphine grâce à différents récepteurs opioïdes maintenant*. <https://palli-science.com/content/des-effets-biologiques-multiples-de-la-morphine-grace-a-differents-recepteurs-opioïdes> (Consulté le 31 janvier 2023).

**Papineau L.** 2020. *Les tryptamines. dans le cadre de. L algie vasculaire de la face - PDF Free Download*. <https://docplayer.fr/206608654-Les-tryptamines-dans-le-cadre-de-l-algie-vasculaire-de-la-face.html> (Consulté le 13 janvier 2022).

**Parant** 2013. (PDF) *VIH et lieux festifs - Nouveaux Produits de Synthèse*. [https://www.researchgate.net/publication/312214067\\_VIH\\_et\\_lieux\\_festifs\\_-\\_Nouveaux\\_Produits\\_de\\_Synthese?enrichId=rgreq-bab06bc6a1ee97d7ba2af66d97c6962e-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzMxMjIxNDA2NztBUzo0NDk0Nzc5NTQ4MDU3NjBAMTQ4NDE3NTMwMzYwMw%3D%3D&el=1\\_x\\_3&\\_esc=publicationCoverPdf](https://www.researchgate.net/publication/312214067_VIH_et_lieux_festifs_-_Nouveaux_Produits_de_Synthese?enrichId=rgreq-bab06bc6a1ee97d7ba2af66d97c6962e-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzMxMjIxNDA2NztBUzo0NDk0Nzc5NTQ4MDU3NjBAMTQ4NDE3NTMwMzYwMw%3D%3D&el=1_x_3&_esc=publicationCoverPdf) (Consulté le 3 mai 2022).

**PlaySafe** 2022. *PlaySafe - Cathinones de synthèse (4-MEC, 3-MMC) Achat et prévention*.

**Psychoactif** 2022. *Cannabinoïdes synthétiques — PsychoWiki, le wiki de Psychoactif*. [https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Cannabino%C3%AFdes\\_synth%C3%A9tiques](https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Cannabino%C3%AFdes_synth%C3%A9tiques) (Consulté le 10 mai 2022).

**psychoactif** 2021. *Votre opiacé préféré - Quel est votre opioïde préféré. / PsychoACTIF*. [https://www.psychoactif.org/forum/2021/02/18/Quel-est-votre-opioïde-prefere\\_57710\\_1.html](https://www.psychoactif.org/forum/2021/02/18/Quel-est-votre-opioïde-prefere_57710_1.html) (Consulté le 2 janvier 2024).

**Psylocybin** 2018. *Psilocybin*. <https://psychedelicreview.com/compound/psilocybin/> (Consulté le 13 décembre 2022).

**PURKIF** 2014. *Ne Fumez Surtout Pas De Cannabis Synthétique, C'est Dangereux (et c'est de la merde) !*

**Québec** 2010. *Les drogues de rue dites légales*. <https://www.inspq.qc.ca/en/node/4750> (Consulté le 4 janvier 2023).

**R2018** 2020. *R2018*. <https://forum.tutoweb.org/topic/47135-r2018/> (Consulté le 1 février 2023).

**Rivera J.V., Vance E.G., Rushton W.F., et Arnold J.K.** 2017. Novel Psychoactive Substances and Trends of Abuse. *Critical Care Nursing Quarterly*, 40 (4), p. 374-382. DOI : 10.1097/CNQ.0000000000000174

**Rojas** 2012. (PDF) *Mieux connaitre le slam et les risques associés*. [https://www.researchgate.net/publication/260364175\\_Mieux\\_connaitre\\_le\\_slam\\_et\\_les\\_risques\\_associes](https://www.researchgate.net/publication/260364175_Mieux_connaitre_le_slam_et_les_risques_associes) (Consulté le 26 janvier 2022).

**Rosenbaum C.D., Carreiro S.P., et Babu K.M.** 2012. Here today, gone tomorrow...and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, Salvia divinorum, methoxetamine, and piperazines. *Journal of Medical Toxicology: Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 8 (1), p. 15-32. DOI : 10.1007/s13181-011-0202-2

**Sastre C., Mazoyer C., Mayer C., Grosjean J., Di Fazio V., et Sausserieau É.** 2014. Les cathinones : qu'en sait-on aujourd'hui ? *Toxicologie Analytique et Clinique*, 26 (3), p. 148-155. DOI : 10.1016/j.toxac.2014.06.001

**Schifano F., Albanese A., Fergus S., Stair J.L., Deluca P., Corazza O., Davey Z., Corkery J., Siemann H., Scherbaum N., Farre' M., Torrens M., Demetrovics Z., Ghodse A.H., Psychonaut Web Mapping, et ReDNet Research Groups** 2011. Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology*, 214 (3), p. 593-602. DOI : 10.1007/s00213-010-2070-x

**Schueler H.E.** 2017. Emerging Synthetic Fentanyl Analogs. *Academic Forensic Pathology*, 7 (1), p. 36-40. DOI : 10.23907/2017.004

**Shayanna french shayanashop com** 2022. *Mélanges À Fumer*. [https://french.shayanashop.com/M%C3%A9langes\\_%C3%80\\_Fumer-45-hc.aspx](https://french.shayanashop.com/M%C3%A9langes_%C3%80_Fumer-45-hc.aspx) (Consulté le 2 août 2022).

**Simmler L.D., Buser T.A., Donzelli M., Schramm Y., Dieu L.-H., Huwyler J., Chaboz S., Hoener M.C., et Liechti M.E.** 2013. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 168 (2), p. 458-470. DOI : 10.1111/j.1476-5381.2012.02145.x

**Tabarra I., Soares S., Rosado T., Gonçalves J., Luís Â., Malaca S., Barroso M., Keller T., Restolho J., et Gallardo E.** 2019. Novel synthetic opioids – toxicological aspects and analysis. *Forensic Sciences Research*, 4 (2), p. 111-140. DOI : 10.1080/20961790.2019.1588933

**TF1** 2017. *La dépendance aux opioïdes ravage les États-Unis*. <https://www.tf1info.fr/sante/la-dependance-aux-opioides-ravage-les-etats-unis-2073669.html> (Consulté le 20 novembre 2023).

**Tripsit** 2021. *NBOMes - TripSit wiki*. <https://wiki.tripsit.me/wiki/NBOMes> (Consulté le 9 mai 2022).

**Tsochatzis E., Lopes J.A., Reniero F., Holland M., Åberg J., et Guillou C.** 2020. Identification of 1-Butyl-Lysergic Acid Diethylamide (1B-LSD) in Seized Blotter Paper Using an Integrated Workflow of Analytical Techniques and Chemo-Informatics. *Molecules*, 25 (3), p. 712. DOI : 10.3390/molecules25030712

**UNODC** 2013b. *The Challenge of New Psychoactive Substances - Global SMART Programme*. //www.unodc.org/unodc/en/scientists/the-challenge-of-new-psychoactive-substances---global-smart-programme.html (Consulté le 15 février 2022).

**Vidal** 2023. *Dépendance aux opioïdes : SIXMO, buprénorphine en implant souscutané de longue durée d'action*. <https://www.vidal.fr/actualites/29851-dependance-aux-opioides-sixmo-buprenorphine-en-implant-sous-cutane-de-longue-duree-d-action.html> (Consulté le 16 janvier 2024).

**Vodovar** 2018. *Diagnostic et prise en charge d un coma coma non traumatique - PDF Téléchargement Gratuit*. <https://docplayer.fr/162514463-Diagnostic-et-prise-en-charge-d-un-coma-coma-non-traumatique.html> (Consulté le 18 avril 2023).

**Wiki** 2023. Alexander Shulgin. Dans : *Wikipédia*. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Alexander\\_Shulgin&oldid=206987627](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Alexander_Shulgin&oldid=206987627)

**Wikipédia** 2020. Pipérazine. Dans : *Wikipédia*. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pip%C3%A9razine&oldid=176182429>

**Wolbach A.B., Isbell H., et Miner E.J.** 2004. Cross tolerance between mescaline and LSD-25 with a comparison of the mescaline and LSD reactions. *Psychopharmacologia*, DOI : 10.1007/BF00413101