

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 66

LES NOUVELLES DROGUES :
CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE ET AUTRES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Fatima Zahrae LOUKILI
Née le 27 Juin 1990

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Nouvelles drogues de synthèse – Nouveaux produits de synthèse –
Nouvelles substances psychoactives – Cannabinoïdes de synthèse – Cathinones de synthèse.

JURY

Mr. A. IBRAHIMI

Professeur de Biotechnologie

Mr. R. EL JAUDI

Professeur de Toxicologie

Mr. Y. RAHALI

Professeur de Pharmacie Galénique

Mr. Y. BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

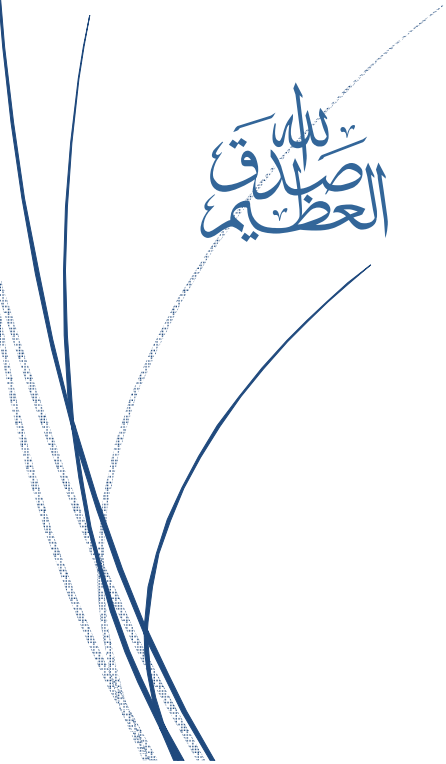
JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32



بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSaid Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**



Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAoui Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAoui Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie – Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie



Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAoui Rachida

Octobre 2007

Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Moncef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale



Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

****Enseignants Militaires***

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

****Enseignants Militaires***

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa



Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

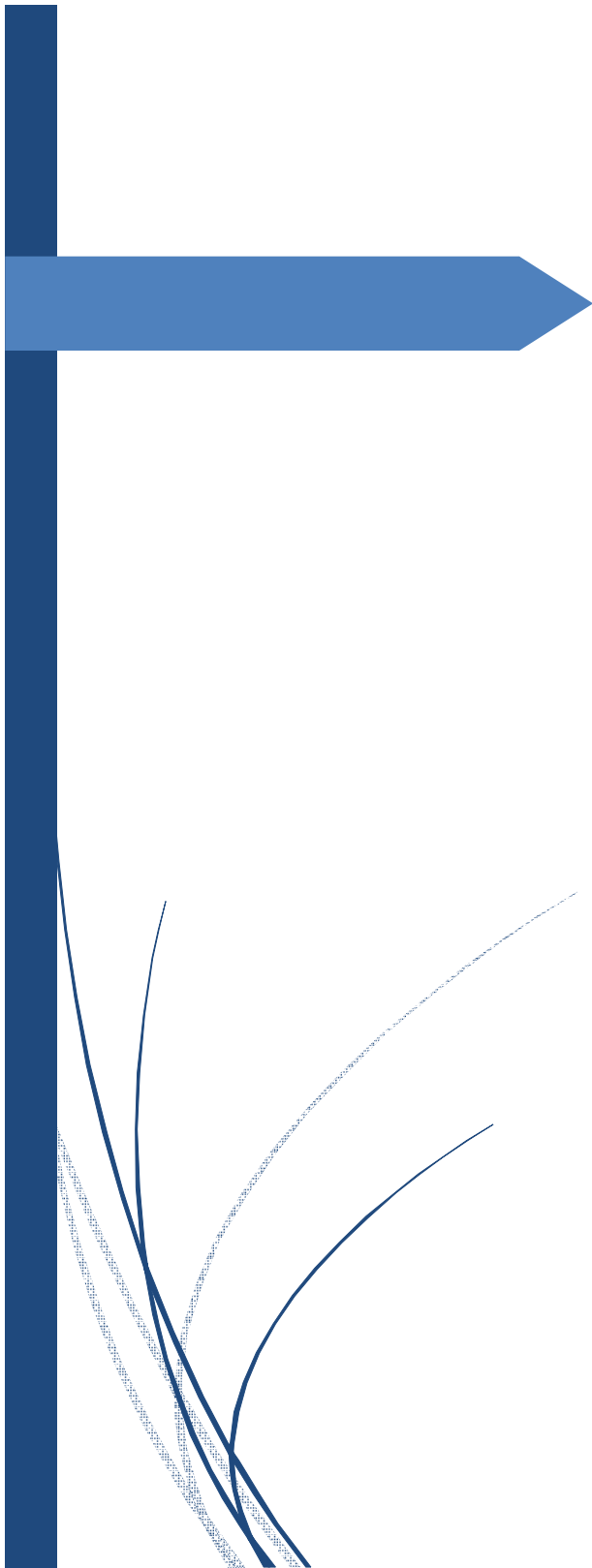
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZA OUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A MES CHERS PARENTS,

A mon très cher père, merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...

A ma très chère mère, merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.

A mon très cher frère Zakaria,

*Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude
pour l'épaule inconditionnelle que tu représentes pour moi.*

Avec tout l'amour que je te porte, je te souhaite bonheur et succès.

A ma très chère sœur Bouchra,

*Tu es ma soeur, mon amie et ma confidente, tu as toujours su
m'encourager. Chère soeur, à toi tout mon amour.*

*Je vous souhaite de tout mon coeur une vie pleine de succès,
et que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*

A toute ma famille

En témoignage de mes sentiments les plus sincères

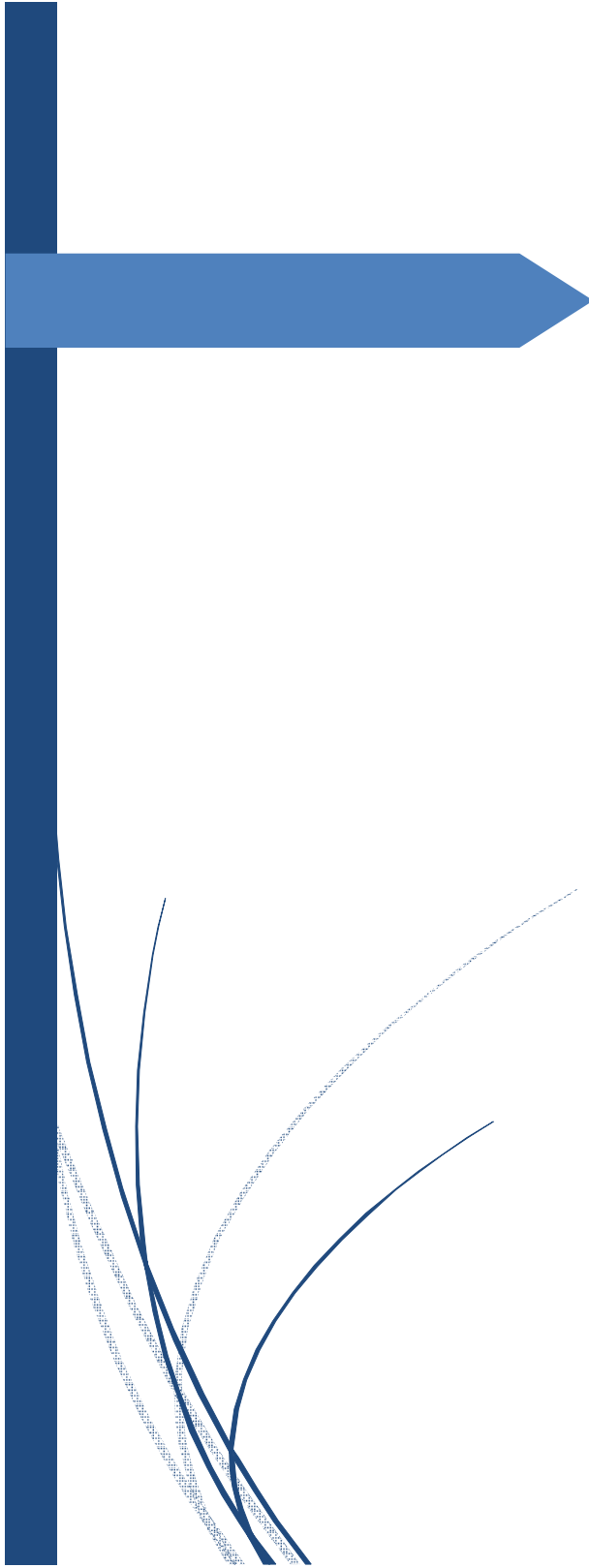
À tous mes amis (es):

*Imane, Raouia , Fatima Zahra, az-elarab, bassma,
anas, meryam, karim, saad, nabil, houda, youssef, sanaa ...*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble,
veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection
et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de
bonheur et de bonne santé*

*À toute personne qui a contribué de près
ou de loin à la réalisation de ce travail*

À tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.



Remerciements

*À notre maître et président de thèse
Monsieur Azeddine IBRAHIMI
Professeur de biotechnologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de rabat*

*Nous vous remercions pour le grand honneur
que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines
et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère
reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.*

*À notre Maître et Directeur de Thèse
Monsieur le professeur Rachid ELJAOUDI
Professeur de Toxicologie*

à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de rabat

*Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères
pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son
élaboration avec patience et disponibilité.*

*Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse
imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours
heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements
que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité,
votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler
avec vous pendant cette période.*

*Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance
que vous nous avez accordée.*

*A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le professeur Younes RAHALI
Professeur de pharmacie galénique
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de rabat*

*Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres
de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu
en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.*

*Nous avons toujours été marqu
é par vos qualités humaines
et l'étendue de vos connaissances.*

*Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer
notre grande estime et notre profonde reconnaissance.*

À notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le professeur Yasser BOUSLIMAN
Professeur de Toxicologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de rabat

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous
nous faites en acceptant de juger notre travail.

Veillez accepter Monsieur le Professeur, ma profonde reconnaissance
et mes remerciements les plus sincères.

Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter
parmi les membres de notre jury.

LISTE DES ABREVIATIONS :

2C-B: 4-bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine
2C-E : 2,5-diméthoxy-4-éthylphénéthylamine
2C-I : 2,5-diméthoxy-4-iodophenethylamine
2C-T-4 : 4-isopropylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine
2C-T-7 : 4-propylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine
3, 4-DMMC: 3,4-diméthylméthcathinone
3-FMC: 3-fluorométhcathinone
4-AcO-DiPT: 4-Acetoxy-N,N-diisopropyltryptamine
4-AcO-DMT: 4-Acetoxy-N,N-diméthyltryptamine
4-FA : 4-fluoroamphétamine
4-FMC: 4-fluorométhcathinone
4-MEC: 4-méthylethcathinone
4-MTA : 4-Méthylthioamphétamine
5-APB : 5-(2-aminopropyl) benzofurane
5HT : 5-hydroxytryptamine
5-MeO-DIPT: 5-Méthoxy-N,N-diisopropyltryptamine
5-MeO-DMT : 5-méthoxy-N,N-diméthyltryptamine
5-MeO-DPT: 5-Méthoxy-N,N-dipropyltryptamine
6-APB : 6-(2-aminopropyl) benzofurane
AAPCC: American Association of Poison Control Centers
ACTH: Adrénocorticotrophique Hormone
AESVT : Association des Enseignants des Sciences de la Vie et de la Terre au Maroc
alphaPPP: Alphapyrrolidinopropiophénone
Alpha-PVP : alpha-pyrrolidinovalérophénone
AMED : Association Marocaine pour l'écoute et le dialogue
AMPA : Acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique
AMT : alpha-méthyltryptamine
ATR : attenuated total reflectance
ATV : Aire tegmentale ventrale
BCS : British Crime Survey

Betak-MBDB: Beta-keto-N-methyl-3,4-benzodioxolybutanamine

BZP : Benzylpipérazine

Ca²⁺ : Calcium

CCM : Chromatographie sur couche mince

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CLHP : Chromatographie en phase liquide à haute performance

CLHP-SM/SM: Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

COMT : Catechol O-méthyltransférase

CPG : Chromatographie en phase gazeuse

CPG/FID : Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme

CPG-IRTF : Chromatographie gazeuse couplée à la détection infrarouge à transformée de Fourier

CPG-SM : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

CPK : Enzyme créatinine phosphokinase

CRH : corticotropin-releasing hormone

CYP : cytochrome P

DA : Dopamine

DART : Direct analysis in real time

DAT : Transporteur de la dopamine

DAWN: Drug Abuse Warning Network

DEA: Drug Enforcement Administration

DESI : Desorption electrospray ionization

DET: Diéthyltryptamine

DMT : Diméthyltryptamine

Elisa: Enzyme-linked immunosorbent assay

EMA : Agence européenne des médicaments

EMCDDA : European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

EU-EWS: European early warning system

FID : Détecteur à ionisation de flamme

FTIR : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

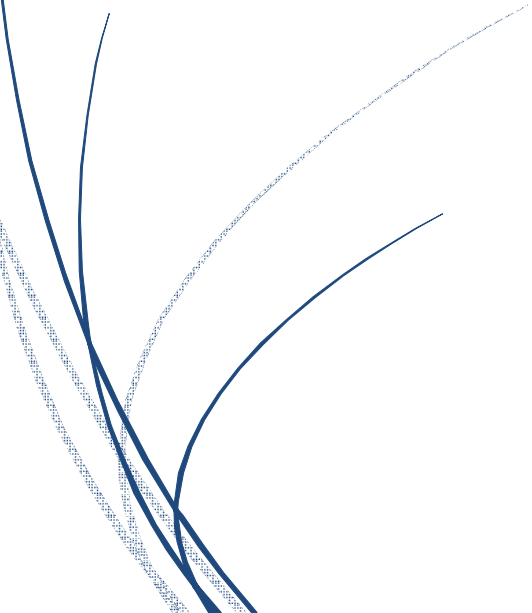
GABA : Acide gamma-amino-butyrique

GH: hormone de croissance
GHB : Acide gamma-hydroxybutyrique
HMQC: Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
IMAO: inhibiteurs de monoamine oxydase
INDH : Initiative Nationale pour le Développement Humain
LDD : Limites de détection
LSD : Diéthylamide de l'acide lysergique
LTP : Long Term Potentiation
MALDI : Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation
MAO : Monoamines-oxydase
mCPP : m-chlorophénylpipérazine
MDA: méthylènedioxyamphétamine
MDBP : 1-(3,4-méthylènedioxybenzyl) piperazine
MDEA : 3,4-méthylènedioxy-N-éthylamphétamine
MDMA :3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine
MDPPP:3,4-méthylènedioxy-alpha-pyrrolidinopropiophénone
MDPV: 3, 4-méthylènedioxypyrovalérone
MeOPP : 1-(4-méthoxyphényl)-pipérazine
MFB : Medial forebrain bundle
MOPP:4-methoxy-alpha-pyrrolidinopropiophénone)
MOPPP : 4-méthoxy- α -pyrrolidino-propriophénone
MPBP:4-méthyl-alpha-pyrrolidinobutiophénone)
MPHP:4-méthyl-alpha-pyrrolidinohexiophénone
MPPP:4-méthyl-alpha-pyrrolidinopropiophénone
NA : Noradrénaline
NASSIM : Association de prévention et lutte contre les addictions
NDS : Nouvelles drogues de synthèse
NET : Transporteur de la noradrénaline
NOESY: Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
NPIS : National Poisons Information Service
NPS : Nouveaux produits de synthèse
NSDUH : National Survey on Drug Use and Health

NSP : Nouvelles substances psychoactives
oCPP : ortho-Chlorophenylpiperazine
OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OMS : Organisation mondiale de la santé
ONUDC : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime
PCP : Phencyclidine
pCPP : para-Chlorophenylpiperazine
PIHKAL: Phenethylamines I Have Known and Loved
PMA : Paraméthoxyamphétamine
PMMA : polymétachrylate de méthyle
PO : Per os
PPP : α -Pyrrolidino-propionophénone
RCB1: Récepteur cannabinoïde type 1
RCB2: Récepteur cannabinoïde type 2
RMN : Résonance magnétique nucléaire
SERT : Transporteur de la sérotonine
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise
SMHR : Spectrométrie de masse à haute résolution
SNC : Système Nerveux Central
TFMPP : 1-(3-trifluorométhylphényl) pipérazine
THC : Δ -9-tétrahydrocannabinol
TMA : Triméthoxyamphétamine
TOC: troubles obsessionnels compulsifs
UE : Union européenne
UGT: UDP-glycosyltransférases
UHPLC : Chromatographie liquide ultra haute performance
URSS : Union des républiques socialistes soviétiques
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine



Liste des illustrations



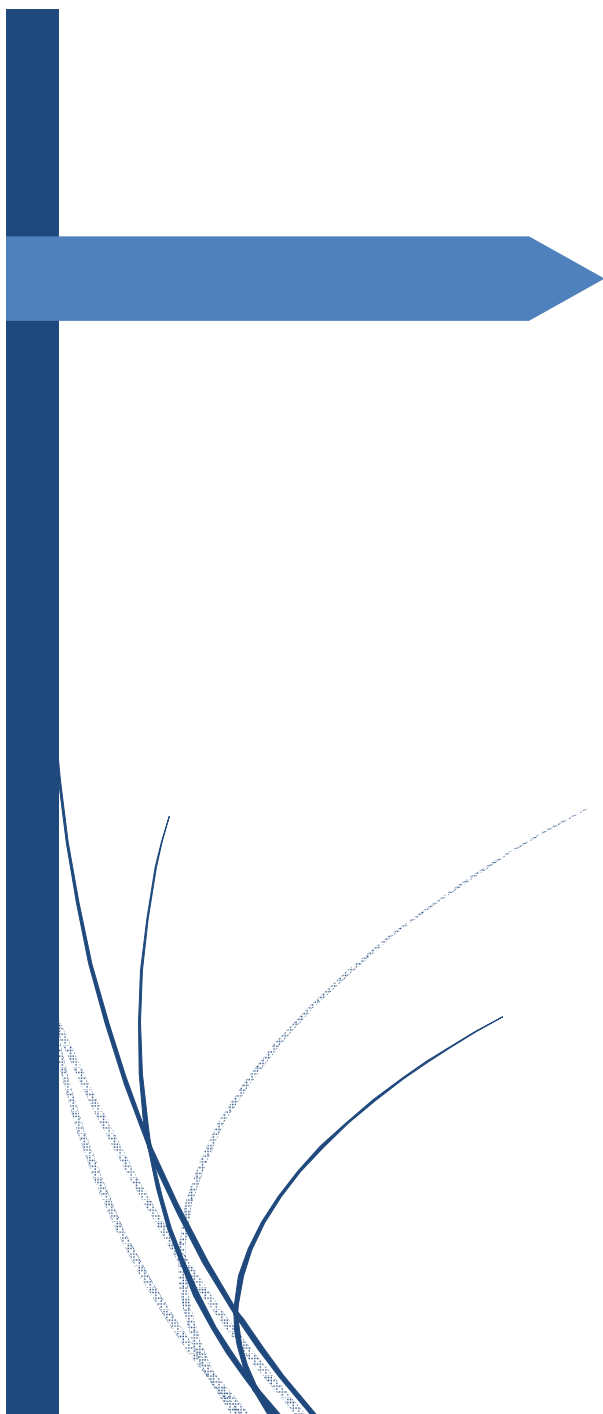
LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Triangle multifactoriel d'Olievenstein	11
Figure 2 : Représentation simplifiée d'une coupe sagittale de cerveau de rat montrant les éléments essentiels du système méso-cortico-limbique et les sites d'action de diverses drogues sur le circuit de récompense.....	18
Figure 3 : Schéma qui illustre certaines des adaptations au niveau du circuit de récompense [26].....	20
Figure 4 : La structure de Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC)	29
Figure 5 : La structure de HU-210	29
Figure 6 : La structure de JWH-018.....	29
Figure 7 : La structure de JWH-073.....	30
Figure 8 : La structure d'AM-2201	30
Figure 9 : La structure de JWH-175.....	30
Figure 10 : La structure de JWH-184.....	31
Figure 11 : La structure de JWH-030.....	31
Figure 12 : La structure de JWH-176.....	31
Figure 13 : La structure de CP-47,497	32
Figure 14 : La structure de JWH-250.....	32
Figure 15 : La structure de RCS-4	32
Figure 16 : La structure de RCS-8	33
Figure 17 : A = structure du delta-9-THC ; B = structure du HU-210. Les différences entre les deux structures sont présentées en rouge.....	34
Figure 18 : Présentation commerciale des cannabinoïdes de synthèse	35
Figure 19 : Un mélange à fumer des cannabinoïdes de synthèse.....	36
Figure 20 : Un e-liquide contenant le cannabinoïde de synthèse 5F-AKB48.....	36
Figure 21 : Structure générale des cathinones de synthèse	59
Figure 22 : structures de l'amphétamine (A), la phénéthylamine (B), la méthcathinone (C) et l'ecstasy (D). En rouge leur pharmacophore	61
Figure 23 : Présentation commerciale des cathinones de synthèse.....	64
Figure 24 : Cristaux en forme de « pales de roues à aubes et de rosettes constituées de lames » que l'on observe si l'on effectue une réaction microcristalline et que l'échantillon contient de la méphédronne	70

Figure 25 : Les différentes phénéthylamines	74
Figure 26 : Structure du noyau phénéthylamine	76
Figure 27 : Structure de mescaline.....	77
Figure 28 : Structure générale des molécules de la série 2C-x	77
Figure 29 : Structure générale des molécules de la série DOx	79
Figure 30 : structure globale des phénéthylamines	81
Figure 31 : Structure du noyau phénéthylamine	82
Figure 32 : Présentation commerciale des phénéthylamines de synthèse	83
Figure 33 : Structure générale des 1-phénylpipérazines.....	92
Figure 34 : Structure générale des 1-benzylpipérazines.....	93
Figure 35 : Présentations commerciales des pipérazines de synthèse	94
Figure 36 : Réaction microcristalline avec du chlorure de mercure pour la BZP.....	106
Figure 37 : Structure générale des tryptamines	113
Figure 38 : Une gélule et un comprimé de 5-MeO-DIPT	115
Figure 39 : Les visions du 5 MeO-DMT	117
Figure 40 : Un paquet de 500 mg de « Vanilla Sky »	126

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Tableau comparatif entre l'approche « maladie » et l'approche « bio-psycho-sociale » de la toxicomanie	15
Tableau II : Effets indésirables somatiques liés à la consommation de cannabinoïdes de synthèse	42
Tableau III : Noms de rue des cannabinoïdes de synthèse	52
Tableau IV : Structure générale des cathinones de synthèse et quelques cathinones	59
Tableau V : Noms de rue des cathinones de synthèse	73
Tableau VI : Structure des molécules de la série des 2C	77
Tableau VII : Structure des molécules de la série D	79
Tableau VIII : Structures des molécules de la famille des benzodifuranes ou fly	80
Tableau IX : structures des autres phénéthylamines.....	81
Tableau X : Noms de rue des phénéthylamines de synthèse.....	88
Tableau XI : Structure des 1-phénylpipérazines	92
Tableau XII : Structure des 1-benzylpipérazines	93
Tableau XIII : Systèmes solvants et méthodes de révélation utilisés pour l'analyse des pipérazines par CCM	107
Tableau XIV : Structure des tryptamines.....	113



Sommaire

INTRODUCTION	1
1^{ERE} PARTIE : GENERALITES	4
I- DEFINITIONS :	5
1- Drogue :	5
2- Nouveaux produits de synthèse :	5
3- Legal highs :	5
4- Designer drug :	6
5- Toxicomanie et pharmacodépendance :	6
6- Dépendance physique et psychique :	7
7- Accoutumance et Assuétude :	7
8- Craving :	8
9- Manque :	8
10- Tolérance :	8
II- CLASSIFICATIONS DES NSP:	9
1- Classification selon l'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) :	9
2- Classification selon l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC) :	10
III- L'APPROCHE BIO-PSYCHO-SOCIALE DE LA TOXICOMANIE : LA TRIADE D'OLIEVENSTEIN :	11
1. Facteurs liés à la substance :	12
2. Facteurs individuels de vulnérabilité et de résistance :	13
3. Facteurs de risques socio-environnementaux :	14
4. Comparaison entre deux modèles d'approche de la toxicomanie :	15
IV- CIRCUIT DE LA RECOMPENSE :	16
1- Le rôle du circuit de la récompense dans les effets de renforcement positif des drogues :	16
2- Adaptations cellulaires et moléculaires induites par l'administration répétée des drogues au niveau du circuit de récompense :	19
2^{EME} PARTIE : NOUVELLES DROGUES	23
I- CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE OU « SPICE » :	25
1- Historique :	25
1.1 Le cannabis :	25
1.2 Les cannabinoïdes de synthèse :	26

2- Epidémiologie :	27
3- Structure et relation structure-activité :	28
3.1- Structure :	28
3.2- Relation structure-activité :	33
4- Présentation et mode de consommation des cannabinoïdes :	35
5- Pharmacologie :	36
5.1- Mécanisme d'action :	36
5.2- Toxicocinétique :	37
6- Effets recherchés :	38
7- Effets indésirables et toxicité :	39
7.1- Effets indésirables somatiques :	40
7.1.1- Sur l'état général :	40
7.1.2- Sur le plan cardiovasculaire :	40
7.1.3- Sur le plan pulmonaire :	40
7.1.4- Sur le plan digestif :	40
7.1.5- Sur le plan rénal :	41
7.1.6- Sur le plan dermatologique :	41
7.1.7- Sur le plan neurologique :	41
7.2- Sur le plan psychiatrique et addictologique :	43
7.2.1- Sur le plan psychiatrique :	43
7.2.2- Sur le plan addictologique :	43
8- Méthodes analytiques recommandées pour l'identification des cannabinoïdes de synthèse :...	44
8.1- Nature des prélèvements :	44
8.2- Extraction :	44
8.3- Méthodes d'analyse :	45
8.3.1- Méthodes de dépistage et d'orientation :	45
8.3.1.1- Immuno-analyse :	45
8.3.1.2- Chromatographie sur couche mince (CCM) :	45
8.3.2- Méthodes de confirmation :	46
8.3.2.1- Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-SM) :	46

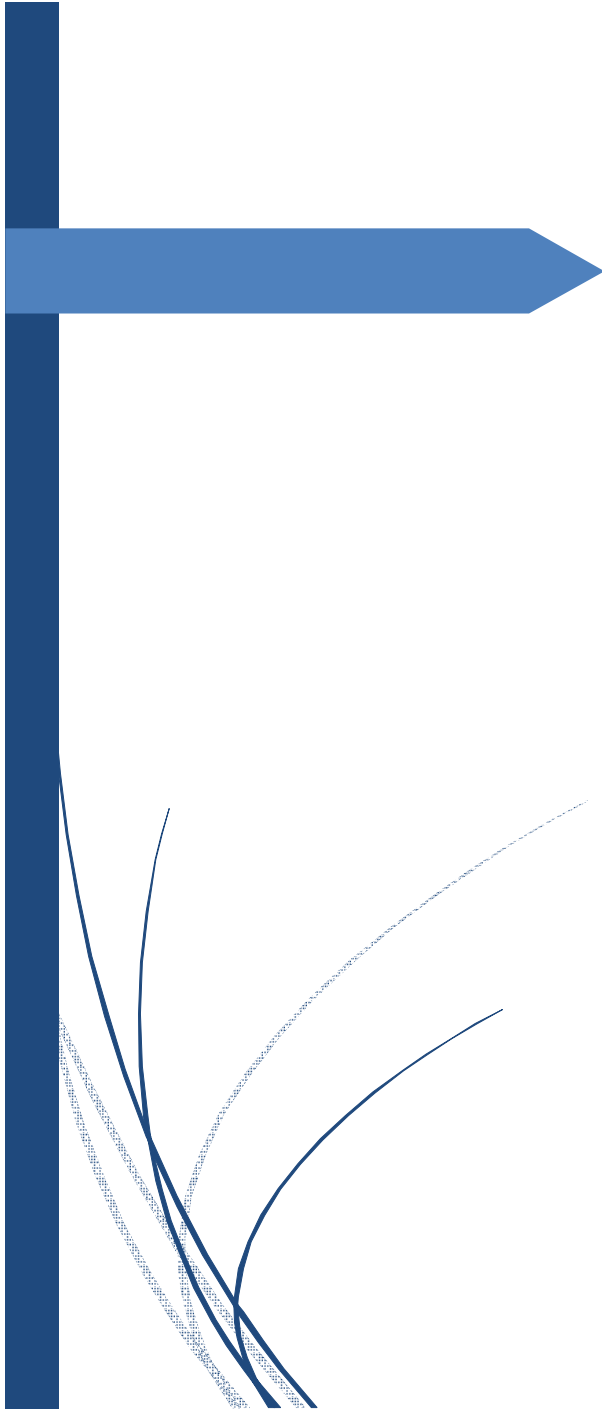
8.3.2.2- Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CLHP-SM/SM):	47
8.3.2.3- Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse haute résolution :	48
8.3.3- Techniques alternatives :	49
8.3.3.1- Spectrométrie de masse et modes d'ionisation ambiante :	49
8.3.3.1.1- L'analyse directe en temps réel (DART) :	49
8.3.3.1.2- L'ionisation électrospray par désorption (DESI) :	49
8.3.3.1.3- La désorption-ionisation laser assistée par matrice (matrix-assisted laser desorption/ionization [MALDI]) :	50
8.3.3.2- Spectroscopie infrarouge :	50
8.3.3.3- Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN):	51
9- Noms de rue :	52
II- CATHINONES OU « SELS DE BAIN » :	53
1- Historique :	53
1.1- Au début était le khat :	53
1.2- Naissance des cathinones de synthèse :	53
1.3- Utilisations thérapeutiques :	54
1.4- Un usage récréatif et toujours plus de cathinones de synthèse :	55
2- Épidémiologie :	57
3- Structure et relation structure-activité :	58
3.1- Structure :	58
3.2- Relation structure-activité :	61
4- Présentation et mode de consommation :	62
5- Pharmacologie :	65
5.1- Mécanisme d'action :	65
5.2- Toxicocinétique :	65
6- Effets recherchés :	67
7- Effets indésirables et toxicité :	67
8- Méthodes analytiques recommandées pour l'identification des cathinones de synthèse :	69
8.1- Nature des prélèvements :	69
8.2- Extraction :	69

8.3- Méthodes d'analyse :	70
8.3.1- Méthodes de dépistage et d'orientation :	70
8.3.1.1- Tests colorimétriques présomptifs :	70
8.3.1.2- Réactions microcristallines :	70
8.3.1.3- Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) :	71
8.3.2- Méthodes de confirmation :	71
8.3.2.1- Chromatographie en phase gazeuse/ spectrométrie de masse (CPG/SM) :	71
8.3.2.2- Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) :	71
8.3.2.3- Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) :	72
9- Noms de rue :	73
III- PHENETHYLAMINES :	74
1- Historique :	74
2- Épidémiologie :	75
3- Structure et relation structure-activité :	76
3.1- Structure :	76
3.1.1- La série des 2C :	76
3.1.2- La série D:	79
3.1.3- Série des benzodifuranes ou fly:	80
3.1.4- Autres phénéthylamines :	81
3.2- Relation structure-activité :	82
4- Présentation et mode de consommation :	83
5- Pharmacologie :	83
5.1- Mécanisme d'action :	83
5.2- Toxicocinétique :	84
6- Effets recherchés :	84
7- Effets indésirables et toxicité :	84
8- Méthodes analytiques recommandées pour l'identification des phénéthylamines :	85
8.1- Nature des prélèvements :	85
8.2- Extraction et préparation des échantillons :	85
8.3- Méthodes d'analyse :	86
8.3.1- Méthodes de dépistage et d'orientation :	86

8.3.1.1- Dosages immunologiques :	86
8.3.1.2- Chromatographie sur couche mince (CCM) :	86
8.3.2- Méthodes de confirmation :	87
8.3.2.1- Chromatographie en phase gazeuse (CPG) :	87
8.3.2.2- Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse (CPG-SM) :	87
8.3.2.3- Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) :	87
9- Noms de rue :	88
IV- PIPERAZINES :	89
1- Historique :	89
2- Épidémiologie :	90
3- Structure et relation structure-activité :	90
3.1- Structure :	90
3.1.1- Les 1-phénylpipérazines :	91
3.1.2- Les 1-benzylpipérazines :	93
3.2- Relation structure-activité :	93
4- Présentation et mode de consommation :	94
5- Pharmacologie :	95
5.1- Mécanisme d'action :	95
5.2- Toxicocinétique :	96
6- Effets recherchés :	96
6.1- Effets de la BZP :	97
6.2- Effets de la mCPP :	97
6.2.1- Effets physiques et physiologiques :	97
6.2.2- Effets endocriniens :	97
6.2.3- Effets neurologiques et psychiatriques :	98
6.2.4- Effets récréatifs : comparaison à l'amphétamine et à la MDMA :	99
6.3- Effets de la TFMPP :	100
7- Effets indésirables et toxicité :	100
7.1- Effets indésirables et toxicité de la BZP :	100
7.2- Effets indésirables et toxicité de la mCPP :	102
7.3- Effets indésirables et toxicité de la TFMPP :	104
8- Méthodes analytiques recommandées pour l'identification des pipérazines :	105

8.1- Nature des prélèvements :	105
8.3- Méthodes d'analyse :	105
8.3.1- Méthodes de dépistage et d'orientation :	105
8.3.1.1- Tests colorimétriques :	105
8.3.1.2- Réactions microcristallines :	105
8.3.1.3- Chromatographie sur couche mince (CCM) :	106
8.3.2- Méthodes de confirmation :	107
8.3.2.1- Chromatographie en phase gazeuse (CPG) :	107
8.3.2.1.1- Chromatographie en phase gazeuse (CPG) : avec détection par ionisation de flamme (CPG/FID) :	107
8.3.2.1.2- Chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (CPG/SM) :	108
8.3.2.1.3- Chromatographie en phase gazeuse à détection infrarouge (CPG/IR):	109
8.3.2.2- Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) :	109
8.3.2.3- Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR):	109
9- Noms de rue :	110
V- TRYPTAMINES :	111
1- Historique :	111
2- Épidémiologie :	111
3- Structure et relation structure-activité :	112
3.1- Structure :	112
3.2- Relation structure-activité :	115
4- Présentation et mode de consommation :	115
5- Pharmacologie :	116
5.1- Mécanisme d'action :	116
5.2- Toxicocinétique :	116
6- Effets recherchés :	116
7- Effets indésirables et toxicité :	118
8- Méthodes analytiques recommandées pour l'identification des tryptamines :	118
8.1- Nature des prélèvements :	118
8.2- Extraction :	118
8.3- Méthodes d'analyse :	118
9- Noms de rue :	119

3^{EME} PARTIE : APPROCHE COMMERCIALE ET LEGISLATIVE	120
I- APPROCHE COMMERCIALE	122
1- Production et fabrication :	122
2- Distribution et commercialisation :	123
3- Stratégies commerciales :	124
II- APPROCHE LEGISLATIVE :	126
1- La législation internationale :	128
1-1 La convention de 1931 :	128
1-2 La convention unique de 1961 :	129
1-3 La convention de 1971 :	130
1-4 Les procédures de classement des NSP sous contrôle international :	132
1.4.1- Procédure prévue pour placer des NSP sous contrôle international en vertu de la convention unique de 1961 :	132
1.4.2- Procédure prévue pour placer de NSP sous contrôle international en vertu de la convention de 1971 sur les substances psychotropes :	133
2- La législation nationale :	134
3- Législation spécifique aux NSP :	136
4^{EME} PARTIE : PREVENTION ET SYSTEMES D'INTERVENTION PRECOCE POUR LA LUTTE CONTRE LES NPS	139
I- SYSTEMES DE PREVENTION INTERNATIONALE :	140
1- Système d'alerte précoce :	140
2- Classement d'urgence :	143
3- Classement des analogues et classement générique :	145
3.1- Système des analogues :	145
3.2 Système générique :	146
4- Application d'une législation sur les médicaments :	149
5- Application des lois de protection des consommateurs :	150
II- SYSTEMES DE PREVENTION NATIONALE :	152
1. AMED : Association Marocaine pour l'écoute et le dialogue	154
2. NASSIM : Association de prévention et lutte contre les addictions	155
CONCLUSION	157
RESUMES	160
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIQUES :	164



Introduction

Selon l'Académie Nationale de Médecine de la France, une drogue est définie comme étant une « substance naturelle ou de synthèse dont les effets psychotropes suscitent des sensations apparentées au plaisir, incitant à un usage répétitif qui conduit à instaurer la permanence de cet effet et à prévenir les troubles psychiques (dépendance psychique), voire même physiques (dépendance physique), survenant à l'arrêt de cette consommation qui, de ce fait, s'est muée en besoin. » [1].

En revanche, il n'existe pas de définition des drogues dans la loi. Les « drogues » désignent l'ensemble des produits psychoactifs, c'est-à-dire ayant une action sur le système nerveux central (SNC), susceptibles d'entraîner des abus ou des pharmacodépendances. Certaines de ces drogues sont illicites car elles sont classées en tant que produit stupéfiant, ce qui signifie que leur usage et leur commerce sont interdits, sauf dans le cadre médical et/ou scientifique. D'autres sont licites soit parce que leur commerce et leur usage sont autorisés (c'est le cas du tabac et de l'alcool), soit parce qu'elles ne font l'objet d'aucune législation en raison de leur récente apparition sur le marché des drogues. Ces dernières sont donc considérées comme légales et sont appelées des « legal highs » ce que l'on pourrait traduire par « euphorisants légaux ». Le terme de drogue ne préjuge donc pas du statut licite ou illicite de la substance psychoactive [2].

Ces nouveaux produits de synthèse (NPS) ont totalement bouleversé la scène des drogues et le paysage actuel des addictions. La terminologie retrouvée dans la littérature scientifique pour désigner ces produits est variée, à savoir « nouvelles drogues de synthèse » (NDS), « euphorisants légaux » ou « legal highs », « euphorisants végétaux » ou « herbal highs », « sels de bains », « engrais », « encens », « smart drugs », « produits pour la recherche chimique » ou « research chemicals ».

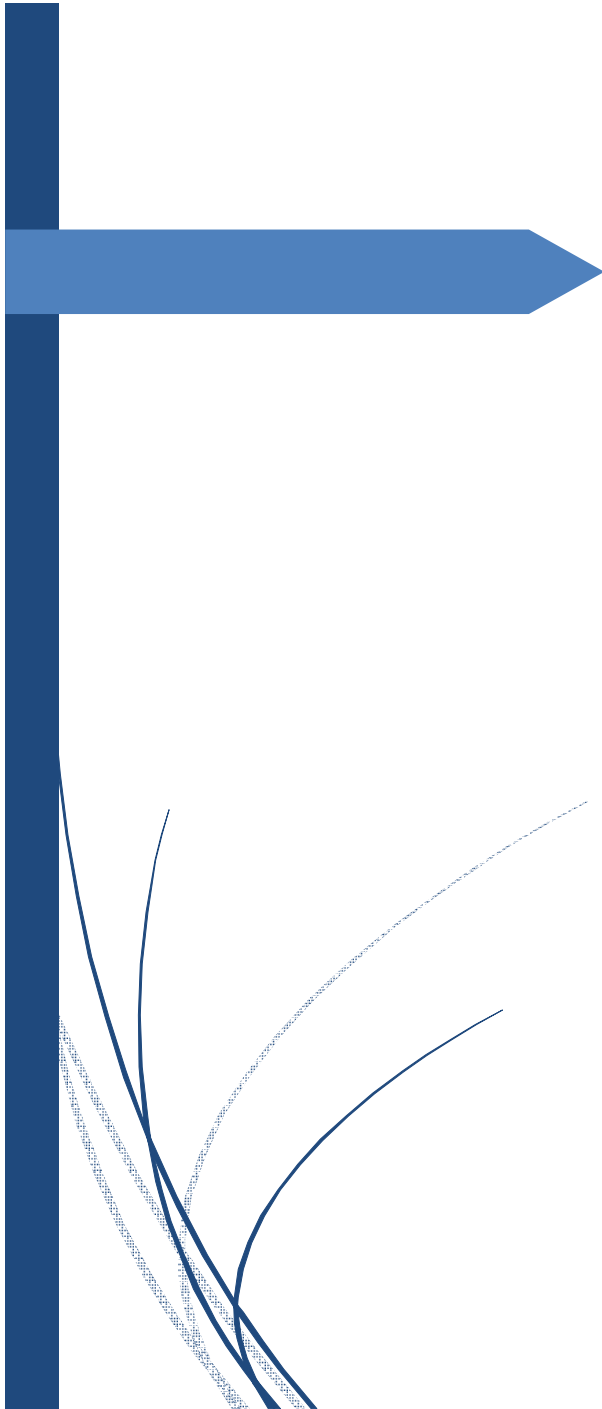
Après nous être penchés sur le terme de « drogues », nous allons définir celui des « nouvelles substances psychoactives » (NSP) qui sont des substances qui font l'objet d'un usage nocif, que ce soit à l'état pur ou dans une préparation, et qui ne sont pas placées sous contrôle en vertu de la convention unique sur les stupéfiants de 1961 ou de la convention de

1971 sur les substances psychotropes, mais qui peuvent représenter une menace pour la santé publique. Dans ce contexte, l'adjectif « nouvelle » ne renvoie pas nécessairement à des substances nouvellement inventées, mais à des substances qui sont récemment devenues disponibles [3].

L'objet de cette thèse vise à dresser un portrait actuel des NPS. Mais avant de développer ce vaste sujet, nous rappellerons quelques définitions, celles des drogues, designer drug, toxicomanie et pharmacodépendance.... Nous donnerons une idée sur les classifications des NPS, l'approche bio-psycho-sociale de la toxicomanie et nous traiterons la physiopathologie à travers le circuit de la récompense.

Nous étudierons dans la deuxième partie les principales familles des nouvelles drogues, les plus consommées et les plus disponibles sur le marché mondial, qui sont respectivement selon l'ordre d'importance : les cannabinoïdes, les cathinones, les phénéthylamines, les pipérazines, et les tryptamines de synthèse, en commençant par l'aspect historique, et quelques données épidémiologiques, nous nous intéresserons par la suite à la chimie de ces NPS, les différents types de présentation, leurs modes de consommation, et leur aspect toxicologique. Ainsi, nous étudierons leurs effets délétères sur la santé humaine, et enfin nous traiterons les moyens de dosage et d'identification des NPS et nous donnerons quelques noms de rue ou noms de marques de ces derniers.

Nous montrerons ensuite dans une troisième partie l'approche commerciale, en traitant la production et la fabrication des NPS, leur commercialisation et distribution et les stratégies commerciales adoptés par les dealers, ainsi que l'approche législative nationale et internationale. Pour finir, dans la quatrième partie nous nous intéresserons à la prévention et systèmes d'intervention précoce pour la lutte contre les NPS.



1^{ère} partie : Généralités

I- DEFINITIONS :

1- Drogue :

Substance naturelle ou de synthèse, ayant une activité psychotrope, suscitant des sensations que l'utilisateur apparente au plaisir, qui sont à l'origine d'une dépendance psychique, pouvant donner lieu à une consommation abusive, souvent dangereuse, et suscitant pour certaines d'entre elles, une dépendance physique rendant l'arrêt de la consommation encore plus pénible, voire impossible [4].

2- Nouveaux produits de synthèse :

Les « NPS » ou « NSP » (dont on reprend couramment l'acronyme anglais *new psychoactive substances*) désignent une panoplie de substances apparues ces dernières années. Dans la définition proposée par la décision du conseil de l'Union européenne (UE) 2005/ 387/ JHA [5], une NSP est tout « nouveau stupéfiant ou psychotrope à l'état pur ou dans une préparation qui n'est pas répertorié dans les tableaux annexés à la convention unique des Nations unies sur les stupéfiants de 1961 [6] et qui peut constituer une menace pour la santé publique comparable à celle que comportent les substances mentionnées dans ses tableaux I, II et IV ». La catégorie englobe à la fois des molécules totalement inédites produites en laboratoire, et des produits connus de longue date pour un usage rituel traditionnel dans certaines zones géographiques, mais dont le mésusage est une pratique nouvelle [7].

3- Legal highs :

Drogues de synthèse qui imitent les effets de certaines substances interdites (ecstasy et cocaïne notamment). Initialement employé pour souligner l'absence de classement sur la liste des stupéfiants de la plupart de ces nouvelles substances, ce terme ne correspond plus aujourd'hui à la stricte réalité. Certaines substances ont été inscrites sur la liste des stupéfiants dans un ou plusieurs pays de l'UE et leur vente à des fins de consommation est dans tous les cas illégale. Les termes *designer drugs* ou *research chemicals* sont également employés. Ces produits sont souvent proposés à la vente sur internet [W1].

4- Designer drug :

Se dit d'une substance qui résulte de la transformation d'une drogue illicite, dont le trafic et la fabrication sont réprimés, en une autre drogue aux effets similaires, mais qui ne figure pas sur la liste des substances interdites. Cette transformation peut consister simplement à rajouter une molécule sur la chaîne originelle [W2].

5- Toxicomanie et pharmacodépendance :

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit La toxicomanie comme : « un état d'intoxication périodique ou chronique, nuisible à l'individu et à la société, engendrée par la consommation répétée d'une drogue (naturelle ou synthétique). Ses caractéristiques sont :

- Un invincible désir ou un besoin (obligation) de continuer à consommer la drogue et de se la procurer par tous les moyens ;
- Une tendance à augmenter les doses ;
- Une dépendance d'ordre psychique (psychologique) et parfois physique à l'égard des effets de la drogue » [8].

Après avoir tenté lors des années 1950, de définir la toxicomanie, l'OMS en 1964, recommandait l'abandon de ce concept peu opérant pour le remplacer par la notion de « dépendance » [9].

En 1969, l'OMS définissait la « pharmacodépendance » comme : « Un état psychique et quelque fois également physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une drogue, se caractérisant par des modifications de comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter la malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs produits » [9].

6- Dépendance physique et psychique :

La dépendance physique définie par un besoin irrépressible, obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque lié à la privation du produit. Elle se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage (apparition de symptômes physiques en cas de manque) et l'apparition d'une tolérance (consommation quotidienne nettement augmentée) [10].

La dépendance psychique définie par le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir, de bien être, la satisfaction, la stimulation que la substance apporte au consommateur, mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le sujet n'a plus son produit (le sevrage « psychique »). Cette dépendance psychique a pour traduction principale le craving ou recherche compulsive de la substance, contre la raison et la volonté, expression d'un besoin majeur et incontrôlable [10].

7- Accoutumance et Assuétude :

L'accoutumance a été définie par l'OMS comme « un état résultant de la consommation répétée d'une drogue ». Ses caractéristiques sont notamment :

- un désir (mais non une obligation) de continuer à prendre de la drogue à cause de la sensation de bien-être qu'elle engendre;
- peu ou pas de tendance à augmenter les doses;
- une certaine dépendance psychique à l'égard des effets de la drogue, mais l'absence de dépendance physique et par conséquent, pas de syndrome d'abstinence;
- les effets nuisibles qui, s'ils existent, concernent avant tout l'individu [11].

L'assuétude ou « addiction » des anglo-saxons est la dépendance psychique éprouvée comme un état de besoin ou de compulsion qui presse le sujet à répéter indéfiniment l'administration du produit afin d'en percevoir les effets psychiques et quelquefois afin d'éviter l'inconfort du sevrage. La tolérance peut être présente ou absente [12].

8- Craving :

Un envie irréprouvable de consommer qui apparaît quelques jours ou quelques heures après la dernière prise du produit psychoactif. Il est soulagé par la prise du produit. La cocaïne est à l'origine d'un craving très intense qui peut survenir même après un long temps d'abstinence (plusieurs mois, voire années) [W2].

9- Manque :

L'état de manque est un état induit chez un sujet dépendant physiquement d'une drogue par la privation brutale de cette drogue ou d'un substitut. Il est caractérisé par des douleurs musculaires et viscérales, un profond état d'angoisse qui conduisent le toxicomane à se procurer cette drogue à tout prix [W3].

10- Tolérance :

La tolérance est le processus d'adaptation d'un organisme à une substance qui se traduit par l'affaiblissement progressif des effets de celle-ci, et qui entraîne la nécessité d'augmenter la dose pour obtenir les mêmes effets [9].

II- CLASSIFICATIONS DES NSP:

1. Classification selon l'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) :

L'EMCDDA a identifié les groupes suivants de substances répertoriés dans son système d'alerte précoce sur les NSP et c'est la classification qu'on a adopté dans le présent travail [13] :

- **Les cannabinoïdes de synthèse** qui sont fonctionnellement similaires au Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC), le principe actif du cannabis;
- **Les cathinones de synthèse**, qui ont des effets stimulants. Les principaux dérivés de la cathinone sont la méthcathinone semi-synthétique et les composés synthétiques méphédron, méthylone et 3,4-méthylènedioxypyrovalérone (MDPV);
- **Les phénéthylamines**, qui englobent un large éventail de substances susceptibles de présenter des effets stimulants, entactogènes ou hallucinogènes;
- **Les pipérazines**, qui sont représentées, entre autres, par la m-chlorophénylpipérazine (mCPP) et la benzylpipérazine (BZP), deux stimulants du SNC;
- **Les tryptamines**, qui comprennent de nombreuses substances ayant principalement des effets hallucinogènes;
- **Les autres produits** notifiés au système d'alerte rapide comprennent diverses substances psychoactives d'origine végétale et synthétiques (par exemple, les indanes, les benzodifuranyls, les analgésiques narcotiques, les dérivés synthétiques de la cocaïne, la kétamine et les dérivés de la phencyclidine (PCP)), qui n'appartiennent pas, stricto sensu, à l'une des familles susmentionnées. Y figurent également un certain nombre de produits et dérivés médicaux.

2. Classification selon l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC) :

D'après la classification de l'ONUDC, les NSP comprennent notamment les substances suivantes [14]:

- Cannabinoïdes de synthèse
- Cathinones de synthèse
- Phénéthylamines
- Pipérazines
- Kétamine
- Substances psychoactives d'origine végétale comme le kratom (*Mitragyna speciosa*), *Salvia divinorum* et le khat (*Catha edulis*)
- Autres substances, dont:
 - Tryptamines
 - Aminoindanes
 - Substances de type PCP.

III- L'APPROCHE BIO-PSYCHO-SOCIALE DE LA TOXICOMANIE : LA TRIADE D'OLIEVENSTEIN :

L'idée du « triangle addictif multifactoriel » ou la « triade d'Olievenstein » élaborée par le Docteur Claude Olievenstein (fig. 1) permet d'appréhender la consommation de substances dans une vision globale et souligne qu'il existe de multiples voies d'entrée dans l'addiction et de ce fait, de multiples voies de sortie. Selon cette approche, les usages et les addictions qui peuvent en découler résultent d'une rencontre entre une personne (personnalité) et un produit dans un contexte socio-culturel déterminé. Le contexte socioculturel est celui qui favorise ou non la consommation, la personnalité est plus ou moins disposée et prédisposée, enfin le produit lui-même est plus ou moins addictif [15].

L'addiction est donc considérée comme résultante de l'interaction de trois facteurs, qui s'influencent mutuellement [16]:

- Des facteurs liés à la substance ;
- Des facteurs individuels de vulnérabilité et de résistance ;
- Des facteurs de risques socio-environnementaux.

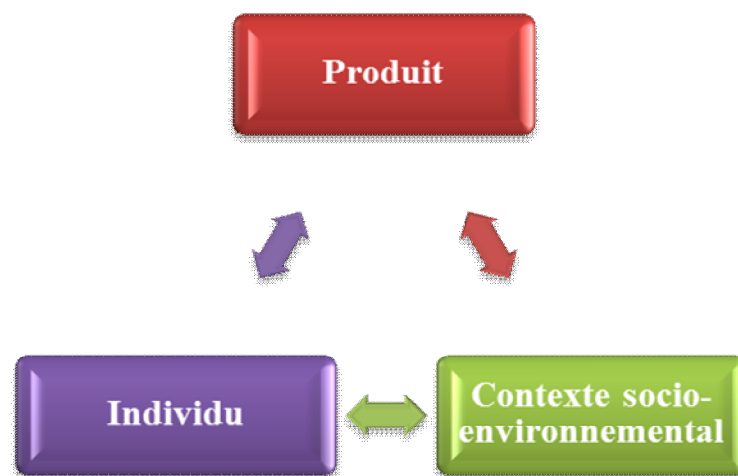


Figure 1 : Triangle multifactoriel d'Olievenstein [15]

1. Facteurs liés à la substance :

Les substances psychoactives sont naturellement consommées pour leurs effets, mais leur usage présente toujours des risques et des dangers. Ces effets, risques et dangers varient d'un produit à l'autre, mais aussi selon l'usage qui en est fait, selon la sensibilité, l'état physique et psychique du consommateur et selon les circonstances de la consommation. Les effets varient donc selon la nature de la substance. On les classe selon trois catégories principales : les déprimeurs, les stimulants et les hallucinogènes. Par ailleurs, selon la dose absorbée et le contexte d'utilisation, certaines substances peuvent présenter des effets de plusieurs catégories [15].

Chaque substance psychoactive présente un potentiel de nuisance dans trois domaines, entraînant des complications somatiques (physiques), psychologiques et sociales à court et à long terme [15]:

- **Un potentiel intoxicant** : composé d'un potentiel intoxicant somatique, c'est-à-dire capable de léser certains organes (tabac) pouvant aller jusqu'à la mort par overdose (cocaïne), et un potentiel intoxicant psychique, pouvant être révélateur de troubles psychologiques, lors de l'arrêt de la consommation ;

- **Un potentiel agressogène** : suppression des inhibitions et sentiment de toute-puissance qui conduisent à surestimer ses capacités et son appréciation du danger, et entraînant le passage à l'acte (agressions, violences conjugales et familiales) ainsi que des accidents (professionnels, domestiques, accidents de la route). C'est le cas des hallucinogènes par exemple (Diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), champignons...) ;

- **Un potentiel addictif** : propriété d'une substance de conduire à la dépendance, qui peut être physique et/ou psychique. Le potentiel addictif est variable selon les substances, en puissance et en rapidité d'installation, mais toujours présent. Très rapide pour certaines substances (opiacés), il se manifeste plus ou moins vite pour les autres produits en fonction du mode de consommation et de l'état psychique de l'utilisateur.

Ces complications sont d'autant plus importantes et marquées lors de polyconsommations.

Par ailleurs, le statut social de la substance psychoactive, qui dépend du caractère licite ou illicite et du type de produit, est également un facteur de risque à prendre en compte. En effet, des substances illicites (héroïne, cocaïne) peuvent entraîner une marginalisation, une délinquance et des complications liées aux difficultés à se procurer le produit. De plus, l'acceptation sociale et juridique des substances licites (alcool, tabac) facilite et encourage leur consommation [15].

2. Facteurs individuels de vulnérabilité et de résistance :

La bonne connaissance de ces facteurs de risques individuels est primordial, puisqu'elle va permettre des actions de prévention ciblées sur les contextes de vulnérabilité propres à chaque individu et constitue également un élément diagnostique et pronostique de toute première importance [15].

Les traits de personnalité et le tempérament peuvent être des facteurs de risque individuels d'installation d'une conduite addictive. En effet, une faible estime de soi, la timidité, l'autodépréciation, des réactions émotionnelles excessives, des difficultés à faire face aux événements et à établir des relations stables et satisfaisantes peuvent entraîner une sensibilité aux « effets apaisants » de certaines substances (alcool, médicaments antidépresseurs). La recherche de sensations, de nouveautés, de réactivité émotionnelle, un faible évitement du danger, un faible niveau de sociabilité, un retour lent à l'équilibre après un stress conduisent plutôt à une sensibilité aux « effets plaisirs stimulants » d'autres substances (cocaïne, amphétamines) [15].

Les facteurs neurobiologiques entrent en jeu dans la vulnérabilité à la consommation de substances psychoactives, de façon directe ou indirecte (psychopathologies), via des perturbations au niveau des systèmes dopaminergique, opioïde, noradrénergique et corticotrope. L'exposition à des événements stressants augmente le risque de prise du produit. D'autres, comme les facteurs génétiques, auraient une influence sur le métabolisme et l'effet des substances psychoactives, contribuant au développement de l'addiction. Les interactions gènes-environnement participaient d'ailleurs, de manière indissociable, à l'expression de la vulnérabilité aux consommations [15].

L'association de troubles psychiatriques aux conduites addictives (anxiété, phobie, vécu dépressif, troubles de l'humeur, tendance suicidaire), notamment chez les adolescents et les jeunes adultes, a fait l'objet de nombreuses études, mais les liens qui les unissent restent

encore complexes. L'existence de troubles psychiatriques, selon les études, multiplieraient par deux le risque d'abus ou de dépendance à une substance psychoactive. Dans 70% des cas, ces troubles précèdent l'apparition d'une dépendance [17, 18].

Enfin, certains événements de la vie peuvent jouer un rôle dans la vulnérabilité individuelle à consommer des produits de manière addictive. Il peut s'agir d'un deuil, d'une rupture sentimentale, de maltraitance, d'abus sexuels ou bien encore de l'absence de domicile fixe [15].

3. Facteurs de risques socio-environnementaux :

Le contexte social dans lequel nous vivons influence en grande partie nos comportements. Les modifications sociétales observées sont tournées aujourd'hui vers la valorisation médiatique, le culte de la performance, l'instantanéité des relations, les technologies de la communication, les comportements impulsifs, valeurs qui favorisent l'apparition de conduites addictives [15].

Le fonctionnement intrafamilial, les liens familiaux et le style d'éducation parentale de type négligeant, rejetant, permissif, influencent l'installation d'une conduite addictive. De plus, il existe des liens étroits entre une histoire familiale de dépendance à des produits psychoactifs et un âge de début précoce des consommations nocives. La tolérance familiale pour l'usage de produits psychoactifs et pour la transgression des règles familiales (faible niveau d'encadrement et d'autorité, violences intrafamiliales) et de la société sont également un facteur de risque de début de consommation de substances chez l'enfant et l'adolescent [15].

Le rôle du groupe de pairs (amis) est indiscutable dans l'initiation de la consommation de certaines substances psychoactives (tabac, alcool...). Le choix du groupe de pairs et ses valeurs, les conduites délinquantes, la marginalisation et la représentation du produit par le jeune sont prédictors du passage de l'expérimentation à la dépendance [15].

Enfin, la fracture avec le système social et la perte des repères sociaux (chômage, précarité, absence de valeurs morales, échec scolaire, criminalité) laissent le sujet livré à lui-même et en proie à la recherche de nouveautés, augmentant ainsi le risque d'apparition de conduites addictives [15].

4. Comparaison entre deux modèles d'approche de la toxicomanie :

Tableau I : Tableau comparatif entre l'approche « maladie » et l'approche « bio-psycho-sociale » de la toxicomanie [19]

APPROCHE « MALADIE »	APPROCHE « BIO-PSYCHO-SOCIALE »
1. L'assuétude est une réalité neurobiologique (génétique, physiologique).	1. L'assuétude est une stratégie d'adaptation, un moyen de négocier avec la vie, surtout avec le stress.
2. Un même traitement s'applique à tous selon la substance.	2. L'intervention respecte les choix personnels quant aux buts (abstinence, modération) et aux moyens adaptés à la réalité de chacun.
3. La personne intervenante et non celle qui consomme des psychotropes, décide du plan d'intervention.	3. La personne définit elle-même son plan d'intervention.
4. On est toxicomane ou on ne l'est pas; il y a peu de place pour les nuances.	4. L'assuétude s'inscrit dans un continuum et ses manifestations varient d'un individu à l'autre.
5. On donne peu de pouvoir à la personne pour maîtriser sa consommation de psychotropes (abstinence incontournable).	5. On donne à l'individu le pouvoir de modifier son modèle de consommation de psychotropes (choix de l'abstinence ou de la modération).
6. Le traitement est centré sur l'assuétude (la substance). Le meilleur soutien, c'est l'entraide d'ex-alcooliques ou d'ex-toxicomanes.	6. Le traitement met l'accent sur les facteurs psycho-sociaux qui entourent l'assuétude (soutien ou éloignement des pairs, de la famille, des relations amicales, des collègues.)
7. Toxicomane un jour, toxicomane toujours.	7. Une fois libérée de son assuétude, la personne ne se définit plus comme "toxicomane".

IV- CIRCUIT DE LA RECOMPENSE :

1. Le rôle du circuit de la récompense dans les effets de renforcement positif des drogues :

Ce circuit, décrit par Olds et Milner en 1954 [20], a pour éléments essentiels les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et le Medial Forebrain Bundle (MFB), faisceau de fibres reliant l'ATV au striatum ventral, plus particulièrement au nucleus accumbens. La stimulation électrique de ce faisceau entraîne un comportement d'autostimulation intracrânienne, considéré comme une « récompense » pour l'animal. Des études ultérieures ont montré que diverses substances toxicomanogènes avaient la capacité de réduire le seuil électrique pour cette autostimulation intracrânienne, suggérant que leur potentiel d'abus pouvait s'expliquer par une sensibilisation de ce circuit de récompense [21].

Les recherches subséquentes (chez l'animal, mais aussi chez l'homme) ont confirmé la place centrale du système dopaminergique méso-limbique dans la motivation comportementale et dans les effets de renforcement positif des drogues; ils ont aussi mis l'accent sur la complexité et la diversité des mécanismes impliqués selon le type de substance consommée [22].

Les neurones dopaminergiques de l'ATV sont un élément essentiel du circuit de récompense. Des études réalisées chez le singe ont permis de mieux préciser le rôle fonctionnel de ces neurones en montrant qu'ils émettent de brèves bouffées de potentiels d'action (2 à 6 potentiels séparés par des intervalles de ~ 50 ms) suite à la présentation d'une récompense inattendue ou, plus précisément, d'un stimulus conditionnel associé à la présentation de la récompense. Cette décharge en bouffées s'accompagne d'une libération accrue de la dopamine (DA) au niveau des terminaisons nerveuses. Si les neurones augmentent leur activité lors de la présentation du stimulus conditionnel, ils ne modifient cependant pas leur activité lors de la présentation de la récompense annoncée. En revanche, si la récompense annoncée par le stimulus n'est pas présentée, l'activité électrique est réduite. L'activité des neurones dopaminergiques de l'ATV est donc liée à l'erreur de prédiction de récompense; ils signalent des changements (positifs ou négatifs) dans la prédiction de récompenses futures [23].

Plus récemment, des études approfondies de l'ATV ont mis en évidence l'existence de sous-populations neuronales se distinguant par leur position au sein de l'ATV, leurs connections nerveuses, leurs propriétés électrophysiologiques et leur rôle fonctionnel. Ces études confirment que les neurones dopaminergiques innervant le nucleus accumbens sont principalement impliqués dans le signalement d'une récompense tandis que les neurones dopaminergiques innervant le cortex préfrontal sont principalement activés par des stimuli aversifs. Ces études indiquent l'existence de circuits distincts capables de générer du renforcement positif et du renforcement négatif, permettant d'attribuer aux neurones dopaminergiques un rôle très large dans le contrôle de la motivation comportementale et, plus largement de la réponse d'un individu à des événements « salients » (c'est-à-dire significatifs pour lui par rapport à son vécu) [24].

Outre l'innervation par les neurones dopaminergiques de l'ATV, le nucleus accumbens reçoit des informations en provenance du cortex préfrontal, de l'amygdale et de l'hippocampe, régions faisant partie du système limbique impliqué dans les émotions. Les neurones du nucleus accumbens (essentiellement de nature GABAergique) envoient, quant à eux, des projections vers la substance noire et le pallidum ventral, lui-même en connexion avec le thalamus, le cortex préfrontal et le striatum dorsal, régions impliquées dans la prise de décision concernant le choix des actions à initier et à effectuer. Le nucleus accumbens occupe donc une position stratégique dans le cerveau pour convertir les signaux émotionnels en actions motivées. L'action de certaines drogues sur d'autres régions cérébrales connectées à la voie ATV - nucleus accumbens peut également intervenir dans leurs effets de renforcement positif [25].

Comme mentionné précédemment, différentes drogues existent, ayant des cibles pharmacologiques distinctes. Ainsi, la cocaïne est un inhibiteur de la recapture des monoamines (DA, noradrénaline (NA) et sérotonine) et prolonge, de ce fait, la durée de vie de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique; les amphétamines stimulent la libération des monoamines en empêchant leur stockage vésiculaire et en inversant leur transport au niveau présynaptique; les opiacés sont des agonistes des récepteurs mu; l'alcool est, notamment, un modulateur allostérique positif du récepteur « acide gamma-amino-butyrique » (GABA)_A et le THC est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes [26].

Ces différentes drogues stimulent le circuit de récompense par leur effet direct sur la recapture de DA ou sur sa libération, les psychostimulants, comme la cocaïne ou les amphétamines, stimulent directement la transmission dopaminergique au niveau du nucleus accumbens et exercent des effets de renforcement positif puissants chez l'animal. En revanche, d'autres drogues comme les opiacés, l'alcool ou le cannabis n'ont pas un effet direct sur la transmission dopaminergique, mais désinhibent les neurones dopaminergiques de l'ATV par inhibition d'inter-neurones GABAergiques présents dans cette région (fig. 2). Cette désinhibition s'accompagne également d'une augmentation de la libération de DA dans le nucleus accumbens et d'un effet de renforcement positif. L'animal s'auto-administre ces drogues lorsque la canule est implantée au niveau de l'ATV (et non au niveau du nucleus accumbens) [26].

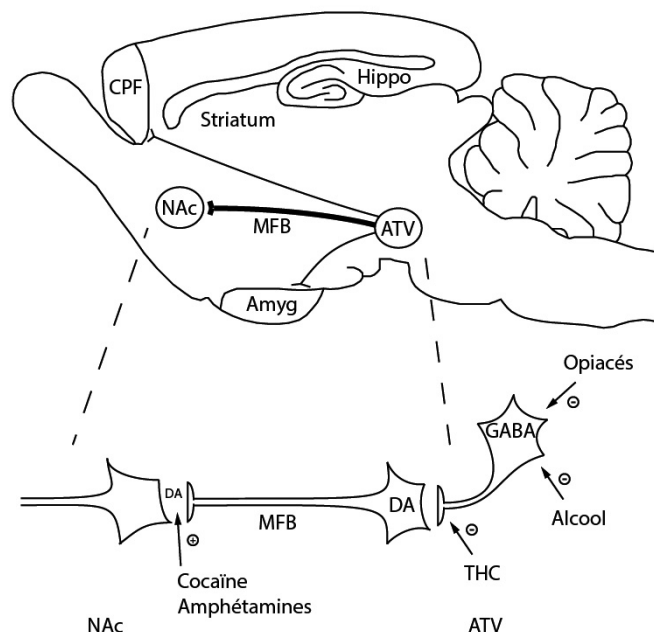


Figure 2 : Représentation simplifiée d'une coupe sagittale de cerveau de rat montrant les éléments essentiels du système méso-cortico-limbique et les sites d'action de diverses drogues sur le circuit de récompense [26]

2- Adaptations cellulaires et moléculaires induites par l'administration répétée des drogues au niveau du circuit de récompense :

L'administration répétée des drogues entraîne des modifications cellulaires et moléculaires au sein du circuit de récompense, mais aussi dans diverses régions du cerveau, associées ou non à ce circuit [26].

Dans des conditions physiologiques normales, le circuit de récompense fournit la motivation nécessaire à la réalisation d'actions ou de comportements adaptés à la survie, comme la recherche de nourriture, la reproduction, le contact social. La stimulation par les substances toxicomanogènes est cependant nettement plus intense et plus durable que la stimulation induite par les récompenses naturelles, ce qui aura pour résultat de focaliser l'attention et la motivation sur la drogue au détriment des stimuli naturels. Avec la répétition de la consommation, cette activation anormalement intense et durable peut générer, chez des individus susceptibles ou dans des circonstances particulières, des modifications synaptiques durables au sein du circuit de récompense et des régions associées et entraîner des modifications psychologiques et comportementales qui peuvent aboutir à la dépendance. On peut dire que les drogues usurpent le circuit de récompense et le détournent de son rôle physiologique normal [26].

De nombreuses études ont été réalisées chez l'animal et chez l'homme pour tenter de mieux comprendre les modifications neurobiologiques entraînées par la prise chronique des drogues. Ces études ont été réalisées avec des substances diverses et des procédures expérimentales variées et les résultats obtenus ont permis une meilleure compréhension du processus d'addiction, même si ces résultats ne sont pas toujours concordants [22, 27-29].

Etant donné que les substances toxicomanogènes ont la propriété commune de stimuler le circuit de récompense lors de leur administration aiguë, il n'est pas étonnant qu'elles induisent des modifications communes au sein de ce circuit lors de leur administration répétée (fig. 3), même si certaines différences existent selon le type de drogue. De manière générale, le cerveau répond de manière homéostatique à l'exposition chronique aux drogues par une

diminution compensatoire du fonctionnement du système dopaminergique; il s'agit du phénomène de tolérance. Les taux de DA cérébrale sont réduits et la réponse aux récompenses naturelles est réduite. Ceci pourrait expliquer les sensations émotionnelles négatives ressenties entre les périodes de consommation de drogue et lors de l'abstinence [26].

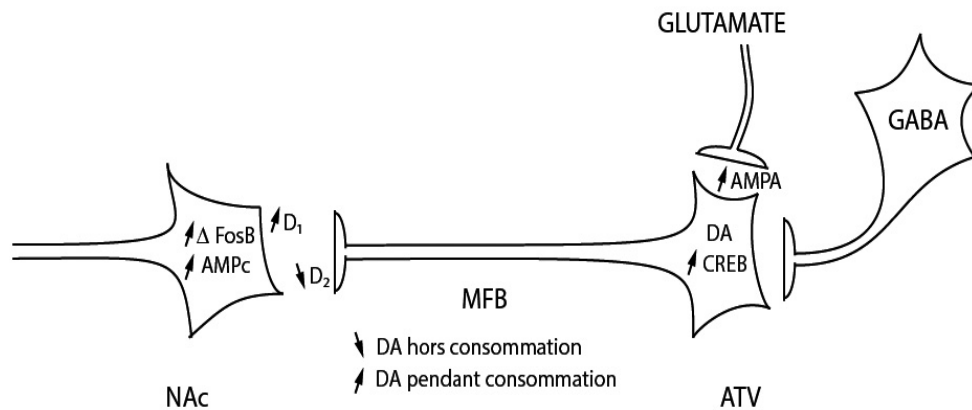


Figure 3 : Schéma qui illustre certaines des adaptations au niveau du circuit de récompense [26]

Mais, en même temps, l'exposition chronique aux drogues entraîne une sensibilisation des systèmes dopaminergiques qui se manifeste par une augmentation plus importante de la transmission dopaminergique lorsque la drogue est consommée. Un changement psychologique important est la sensibilisation motivationnelle ou hypersensibilité aux effets motivationnels des drogues et des stimuli associés à leur consommation. Les buts habituels de la vie sont négligés et le comportement s'oriente de plus en plus exclusivement vers la recherche de drogue et sa consommation [30].

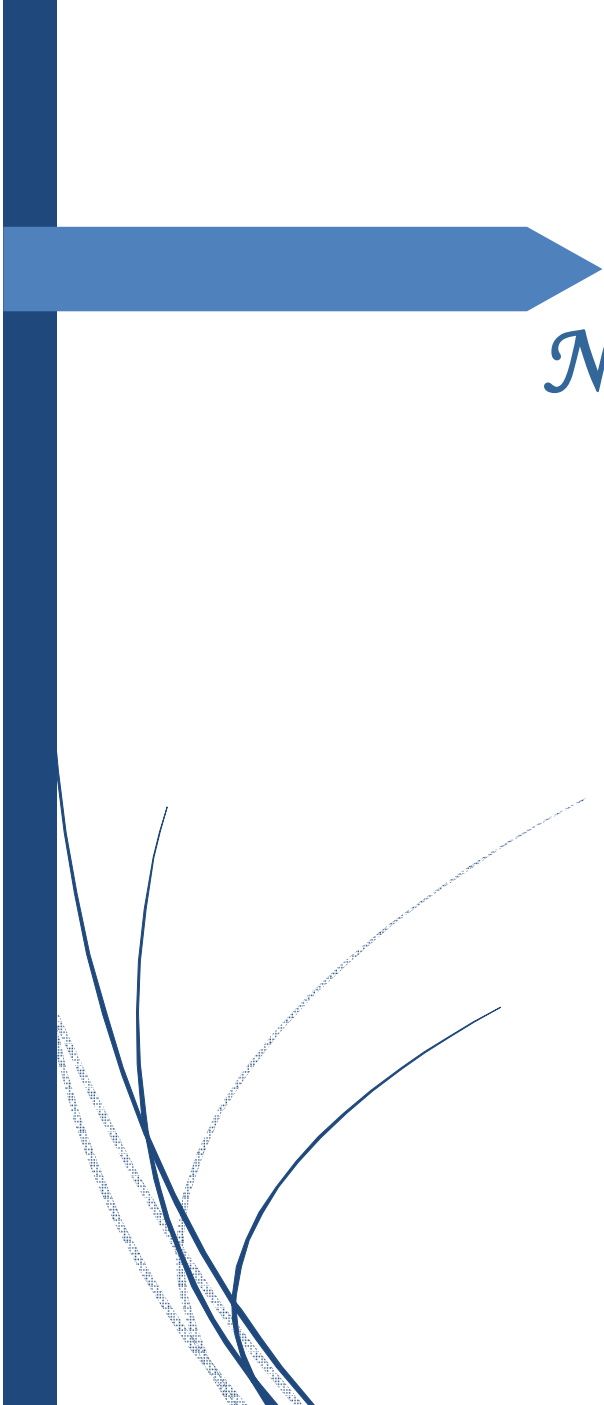
Le phénomène de sensibilisation comportementale peut être étudié chez l'animal, notamment au niveau locomoteur, même si le degré de pertinence de ce modèle est discuté. Il s'agit en fait d'un phénomène de tolérance inverse qui se manifeste par une augmentation des effets de la drogue lors d'une exposition répétée intermittente. L'intensité de la sensibilisation est influencée par différents facteurs tels que la dose, le mode d'administration, l'intervalle entre les administrations, le sexe et la génétique. Cette sensibilisation peut durer longtemps, jusqu'à plusieurs mois après la prise de la drogue. L'environnement joue un rôle prépondérant

dans l'expression de la sensibilisation comportementale, et cela pourrait expliquer le risque de rechute élevé en présence de stimuli précédemment associés à la consommation de la drogue [29].

Le phénomène de sensibilisation a été décrit pour des drogues aussi diverses que la cocaïne, la morphine, l'éthanol, la nicotine ou le THC et de la sensibilisation croisée est également décrite, ce qui suggère l'existence de mécanismes communs. De manière assez générale, le processus de sensibilisation implique une augmentation de la transmission dopaminergique au sein du système méso-cortico-limbique. Des modifications de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques ont été mises en évidence: diminution de la sensibilité des autorécepteurs D2 et augmentation de la sensibilité des récepteurs D1 au niveau du nucleus accumbens. D'autre part, les neurones dopaminergiques de l'ATV ont une expression accrue de récepteurs « Acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique » (AMPA) présentant une perméabilité accrue au calcium (Ca^{2+}), ce qui leur confère une sensibilité accrue au glutamate et expliquerait le phénomène de « Long Term Potentiation » (LTP) ou potentialisation durable de la transmission excitatrice, observé au niveau de l'ATV avec diverses drogues [23]. Le fait que les différentes substances toxicomanogènes entraînent des adaptations communes au sein du circuit de récompense ouvre des perspectives intéressantes pour le développement de nouveaux traitements de l'addiction [27].

Si toutes les drogues entraînent des modifications communes au sein du circuit de récompense, il n'en est pas moins vrai qu'elles ont aussi des effets spécifiques qui les distinguent l'une de l'autre et sont liés à leur action sur des cibles pharmacologiques distinctes. Ces spécificités se marquent dans les effets (recherchés ou non) des drogues sur l'organisme. Ainsi, les opiacés ont des effets analgésiques liés à la stimulation des récepteurs mu situés au niveau des voies de transmission de la douleur; la cocaïne stimule le système cardio-vasculaire en bloquant la recapture des catécholamines au niveau du système orthosympathique; les substances psychédéliques perturbent les voies striato-thalamiques servant à filtrer les influx sensoriels arrivant au cortex. Des spécificités existent aussi dans les modifications neurobiologiques entraînées par l'administration chronique des différents types

de drogues: diminution de la sensibilité des récepteurs mu pour les opiacés, diminution de la sensibilité des récepteurs GABA_A pour l'alcool, modifications de la densité des récepteurs nicotiques pour le tabac. Et des effets spécifiques sont également décrits au niveau même du circuit de récompense. Ainsi, l'administration chronique des psychostimulants comme la cocaïne, les amphétamines et la nicotine augmente de manière durable le nombre de dendrites et la densité des boutons synaptiques au sein du nucleus accumbens et du cortex préfrontal alors que l'administration chronique des opiacés a un effet inverse. Les raisons et les implications de ces différences ne sont pas élucidées [31].



2^{ème} partie : *Nouvelles drogues*

À côté des drogues traditionnelles comme l'héroïne, la cocaïne, l'ecstasy et le cannabis toujours bien présents, on trouve de nouvelles drogues qui représentent un danger supplémentaire considérable pour la santé, en particulier pour les plus jeunes. Ce nouveau danger frappe de nombreux pays. Nous assistons depuis quelques années à une prolifération du nombre de ces nouvelles drogues proposées via Internet sur le marché mondial. Nombre d'entre elles sont plus puissantes et beaucoup plus toxiques que les drogues traditionnelles. Menaçant même parfois le pronostic vital, elles représentent un véritable danger pour la santé des utilisateurs.

Ces nouvelles molécules peuvent être regroupées en un certain nombre de familles et sous-familles en fonction de leur structure moléculaire et chaque famille est composée d'un nombre plus ou moins important de substances. Dans cette partie nous allons étudier 5 familles principales et qu'on peut les diviser en 3 principaux groupes en fonction notamment des effets produits et recherchés :

- Les cannabinoïdes de synthèse ;
- Les stimulants et empathogènes :
 - Cathinones de synthèse
 - Phénéthylamines
 - Pipérazines
- Les hallucinogènes : tryptamines.

I- CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE OU « SPICE » :

1- Historique :

1.1 Le cannabis :

Le cannabis est une des plantes parmi les plus anciennement connues par l'homme. Originnaire d'Asie centrale elle aurait été diffusée au gré des migrations humaines vers l'Orient et l'Occident. Les premiers témoignages de son utilisation médicinale, retrouvés en Chine, datent d'environ 5 000 ans avant notre ère [32, 33].

Le cannabis appartient à la famille des cannabacées. Ses multiples aspects ont divisé pendant longtemps les botanistes quant à la question du nombre d'espèces existantes. Si certains considèrent qu'il existe trois espèces de cannabis, *Cannabis indica* (ou chanvre indien), *Cannabis sativa* (ou chanvre fibreux) et *Cannabis ruderalis*, la plupart des botanistes contemporains s'accordent sur l'existence d'une seule espèce, *Cannabis sativa*, qui présente elle-même plus d'une centaine de variétés [32].

Le cannabis contient plusieurs centaines de composés différents, dont certains sont des constituants communs des plantes. Sa spécificité tient à la présence des cannabinoïdes, substances spécifiques du cannabis et responsables de ses effets psychotropes. Ils sont essentiellement présents dans la résine, mais également dans les feuilles [32, 34]. Parmi la soixantaine de cannabinoïdes recensés à ce jour, le THC est le principal responsable des effets psychoactifs du cannabis chez l'homme. Il est classé comme stupéfiant.

Le cannabis peut être consommé sous plusieurs formes [35]:

- L'herbe (marijuana) est un mélange séché de sommités fleuries pouvant contenir aussi en proportions variables, des feuilles, des tiges et des graines.
- La résine de cannabis (ou haschich) est obtenue au Maroc en tamisant ou en séparant les sommités florales séchées (plus ou moins mélangées aux feuilles) de façon artisanale ou industrielle, comprimées ensuite sous forme de barrettes, pains, savons...
- L'huile de cannabis, est un liquide brun vert à noirâtre, obtenu à partir de l'herbe ou du haschisch par extraction de la résine par de l'alcool à 90°.

1.2 Les cannabinoïdes de synthèse :

Dans les années 1970, les premiers cannabinoïdes de synthèse étaient synthétisés dans l'espoir de comprendre le fonctionnement du système endocannabinoïde endogène et ainsi développer de nouveaux traitements dans la prise en charge de la douleur cancéreuse [36]. Dans les années 2003-2004, des substances désignées sous le nom de « Spice » ont fait leur première apparition en Grande-Bretagne, en Suisse et en Allemagne [37].

Cette dénomination est inspirée de « l'épice » ou « mélange » qui est au centre de la nouvelle de Franck Herbert intitulée « Dune », permettant de prolonger la vie, renforçant les défenses immunitaires et permettant les voyages interstellaires [38]. Initialement peu populaires, l'usage de ces substances se limitait alors à un groupe restreint d'usagers expérimentateurs. Des équipes de recherche allemandes et autrichiennes ont identifié un premier agent psychoactif dans la composition de ces substances: l'aminoalkylindole JWH-018 [39]. Celui-ci a été retrouvé à la base de diverses compositions de « Spice », en quantités variables et à l'origine de nombreux dérivés [40-43]. Surveillés par l'european early warning system (EU-EWS), les cannabinoïdes de synthèse doivent en fait leurs noms aux initiales des scientifiques les ayant en premier synthétisés (JWH pour John W. Huffman, AM pour Alexandros Makriyannis, CP pour Carl Pfizer), les composés HU correspondent en revanche aux travaux faits dans la Hebrew University (Université Hébraïque de Jérusalem, Israël) [41].

Dernièrement, une majorité de leurs noms proviennent des initiales de leurs composition chimique (ex.: APICA pour N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide; CHMINACA pour N-[[1-(cyclohexylméthyl)-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-3-méthyl-L-valine). En mai 2016, l'EMCDDA a décidé d'harmoniser ces dénominations en arrangeant la composition des cannabinoïdes de synthèse désignés: groupe de liaison–liaison–noyau–queue, modifiant ainsi certaines d'entre elles (ex.: N-(1-carbamoyl-2-méthyl-propyl)-1-[(4-fluorophenyl) méthyl] indazole-3-carboxamide initialement AB-FUBINACA et devenant MABO-FUBINACA) [36]. Les cannabinoïdes de synthèse regroupent de nombreuses dénominations sur le plan commercial et dans le marché de rue (tableau III).

Chaque composé de la famille des cannabinoïdes de synthèse présente une durée de vie moyenne de 12 à 24 mois avant d'être remplacé par de nouveaux analogues [44]. La rapidité du «turn-over» des constituants de cette famille exige un renouvellement constant de la réglementation de ces NPS.

2- Epidémiologie :

La prévalence de l'usage de cannabinoïdes de synthèse est difficile à évaluer car leur consommation n'est pas recherchée de manière systématique dans tous les états, y compris au sein de l'UE, ni par les cliniciens ni par les analystes d'ailleurs. Les grandes disparités entre les rares études disponibles en termes de méthodologie, d'échantillonnage et de terminologie compliquent encore la situation. Les données actuelles proviennent essentiellement du EWS instauré par le conseil de l'UE en 2005, et destiné à surveiller l'émergence de NSP [5].

De grandes tendances se dégagent toutefois. Il semble que la prévalence en population générale soit faible. Selon le Global Drug Survey 2014 Findings [W4], la prévalence de la consommation de cannabinoïdes de synthèse en population générale (n = 78 819 répartis sur 17 pays) sur l'année 2013 est de 3,9 % contre 48,2 % pour le cannabis. Aux États-Unis, la prévalence de l'usage des cannabinoïdes de synthèse était en 2013 respectivement de 7,4 et 7,9 % dans les tranches d'âges 15-16 ans et 17-18 ans [45]. Au Royaume-Uni, la prévalence au cours de la vie en population adulte (16-64 ans) était de 0,2 % en 2010-2011 et de 0,1 % en 2011-2012 [46, 47].

La prévalence est plus élevée en population étudiante. En Allemagne, la prévalence chez des étudiants âgés de 15 à 18 ans sur la ville de Frankfort se situe entre 7 et 9 % de 2009 à 2012 [W5]. Selon Hu et al. [48], 8 % d'un échantillon d'étudiants d'une importante université américaine ont consommé du K2. Selon Jonhson et al. [45], les cannabinoïdes de synthèse seraient les substances les plus consommées après la marijuana chez les étudiants. En Europe, 7 % de la tranche d'âge 15-18 ans aurait consommé au moins une fois dans la vie un dérivé de synthèse [49]. D'autre part, des études réalisées dans des groupes particuliers (clubbers, internautes) avec des échantillons non probabilistes, ont identifié des niveaux plus élevés d'utilisation de cannabinoïdes de synthèse que dans la population générale [W5]. Au Maroc, on ne dispose d'aucune donnée quant à la prévalence de ces molécules.

Les consommateurs sont donc principalement des adolescents ou des adultes jeunes, plus souvent de sexe masculin, présentant un niveau de qualification élevé. Le phénomène semble également se développer rapidement chez les militaires. La consommation est généralement solitaire, au domicile, et le plus souvent sous forme inhalée [50]. Aux États-

Unis, la médiane de l'âge de la première consommation de cannabinoïdes de synthèse est de 21 ans, contre 16 ans pour le cannabis [51].

Concernant les consommations associées, les usagers de cannabinoïdes de synthèse déclarent être, dans la majorité des cas, des consommateurs expérimentés de cannabis [51]. En plus du cannabis, un certain nombre d'usagers déclarent consommer en parallèle de l'alcool, du tabac, des psychostimulants et des hallucinogènes [50-52].

Citons également les communautés d'usagers qui se développent sur internet. Il s'agit essentiellement de forums de discussion, certains en langue anglaise (Erowid notamment) ou avec des versions dans différentes langues (PsychoActif, Psychonaut), sur lesquels les usagers partagent leurs expériences et décrivent de manière précise les molécules et leurs modalités d'usage, les effets indésirables, les complications, etc. Ces « trip reports » constituent, en l'absence d'études longitudinales, des témoignages précieux sur les effets cliniques des cannabinoïdes de synthèse. Ils servent également à véhiculer des conseils de réduction des risques ainsi que des avis sur les différents sites de vente [53, 54].

3- Structure et relation structure-activité :

3.1- Structure :

Les cannabinoïdes de synthèse sont similaires d'un point de vue fonctionnel au THC, le principe actif du cannabis. On dénombre 14 familles chimiques [55] regroupées en 7 groupes structuraux principaux: le dérivé historique (HU-210), les naphtoyloindoles (JWH-018, JWH-073, AM-2201), les naphthylméthylindoles (JWH-175 et 184), les naphtoylpyrroles (JWH-30), les naphthylméthylindènes (JWH-176), les cyclohexylphénols (CP-47,497 ; CP-55,490), phénylacétyloindoles ou benzoyloindoles (JWH-250, RCS-4 et 8) [56]. Les cannabinoïdes dits classiques (le dérivé historique) sont effectivement dérivés du Δ^9 -THC, mais les autres ne sont pas du tout apparentés structurellement au Δ^9 -THC mais présentent une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes [3].

Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) :

Formule brute : $C_{21}H_{30}O_2$

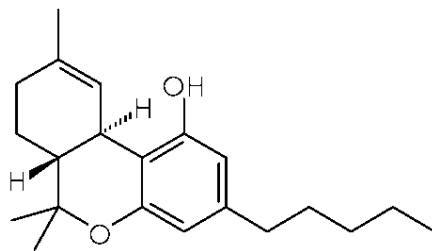


Figure 4 : La structure de Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) [W6]

Le dérivé historique : HU-210

Formule brute : $C_{25}H_{38}O_3$

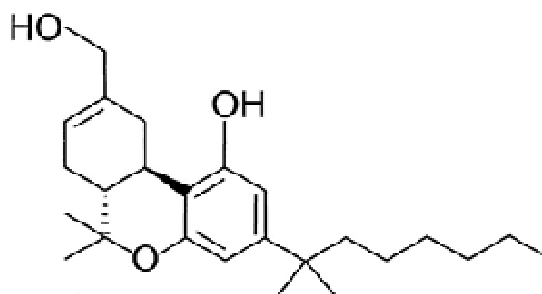


Figure 5 : La structure de HU-210 [57]

Les naphtoyloindoles: JWH-018, JWH-073, AM-2201

Formule brute: $C_{24}H_{23}NO$

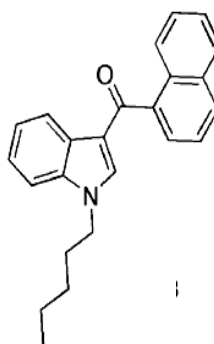


Figure 6 : La structure de JWH-018 [58]

Formule brute : $C_{23}H_{21}NO$

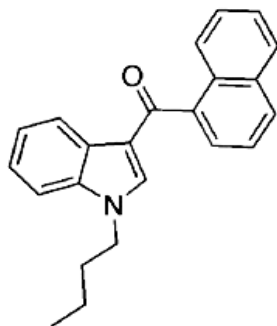


Figure 7 : La structure de JWH-073 [58]

Formule brute : $C_{24}H_{22}FNO$

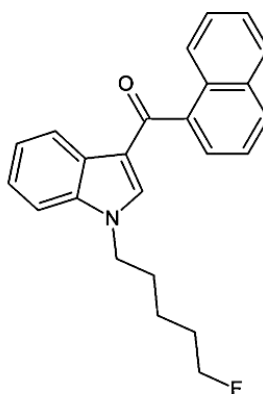


Figure 8 : La structure d'AM-2201 [59]

Les naphthylméthylindoles : JWH-175 et JWH-184

Formule brute : $C_{24}H_{25}N$

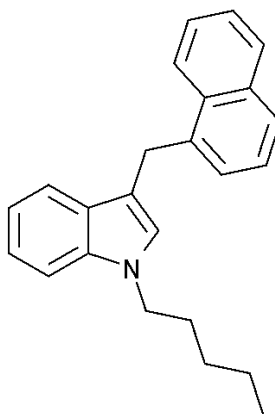


Figure 9 : La structure de JWH-175 [60]

Formule brute : $C_{25}H_{27}N$

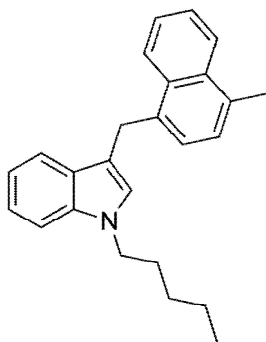


Figure 10 : La structure de JWH-184 [61]

Les naphtoylpyrroles : JWH-30

Formule brute : $C_{20}H_{21}NO$

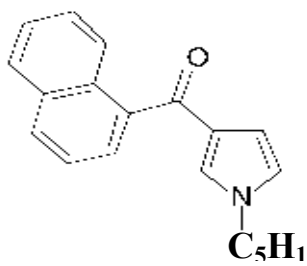


Figure 11 : La structure de JWH-030 [62]

Les naphthylméthylindènes : JWH-176

Formule brute : $C_{25}H_{24}$

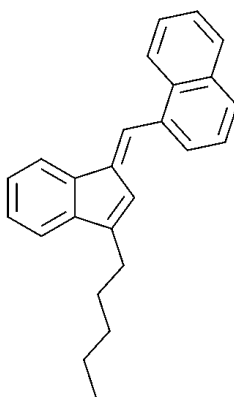


Figure 12 : La structure de JWH-176 [60]

Les cyclohexylphénols : CP-47,497 ; CP-55,490

Formule brute : $C_{21}H_{34}O_2$

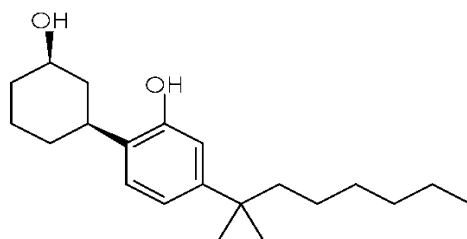


Figure 13 : La structure de CP-47,497 [63]

Phénylacétylindoles ou benzoylindoles : JWH-250, RCS-4 et 8

Formule brute : $C_{22}H_{25}NO_2$

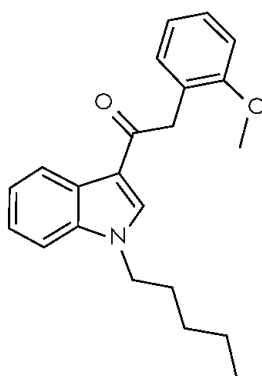


Figure 14 : La structure de JWH-250 [W7]

Formule brute : $C_{21}H_{23}NO_2$

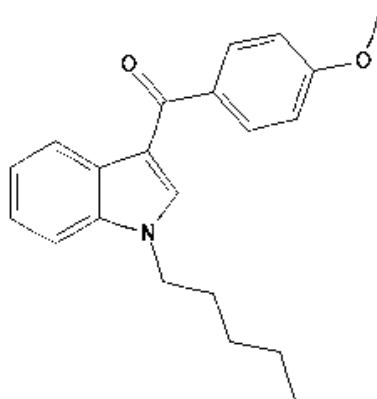


Figure 15 : La structure de RCS-4 [W8]

Formule brute : $C_{25}H_{29}NO_2$

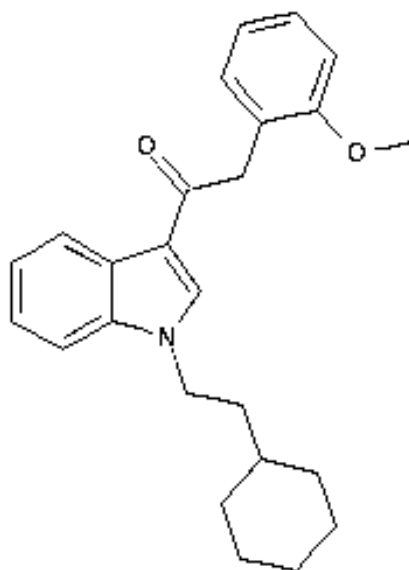
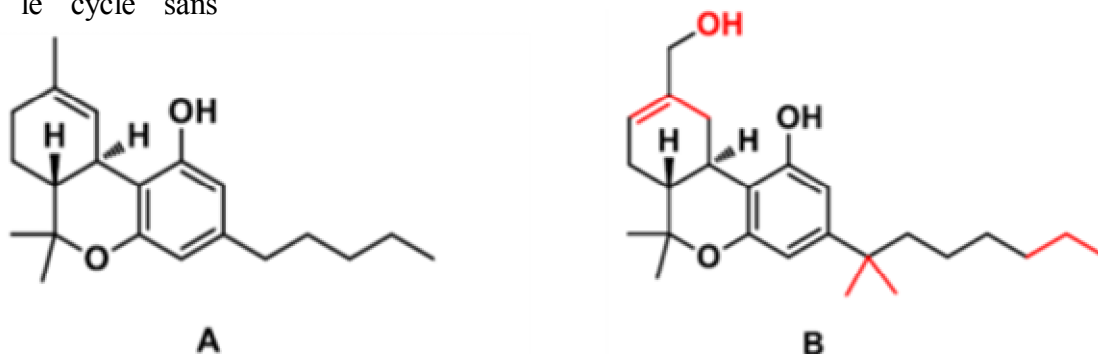


Figure 16 : La structure de RCS-8 [W9]

3.2- Relation structure-activité :

Les relations structure activité des cannabinoïdes classiques sont relativement simples et sont également celles s'appliquant au THC naturel. Le pharmacophore de base est constitué d'un noyau benzopyrane, substitué idéalement par un hydroxyle en position 2 et par une chaîne alkyle en position 4 (fig.17). L'hydroxyle peut être remplacé par un substituant azoté ou être estérifié sans que l'activité ne soit diminuée, à contrario un thiol ou une éthérification diminuent l'activité. C'est la longueur de la chaîne latérale qui a le plus d'influence sur l'activité des cannabinoïdes classiques : elle doit être suffisamment longue, la ramification augmentant l'activité [63].

Le groupement diméthyle placé sur le cycle pyrane est optimum pour l'activité. L'atome d'oxygène peut être remplacé par un atome d'azote, un carbone peut également venir élargir le cycle sans



changer d'activité. Enfin, comme pour le THC qui est actif préférentiellement sous son isomère Δ^9 , la stéréochimie est importante pour ces dérivés [63].

Figure 17 : A = structure du delta-9-THC ; B = structure du HU-210.

Les différences entre les deux structures sont présentées en rouge [64].

Ce sont cependant les dérivés indole et pyrrole qui sont les plus fréquemment rencontrés dans les sachets de spice [64].

Les relations structure activité des naphtoylindoles sont très complexes, et peuvent être simplifiées en quatre points essentiels pour être ligands du récepteur cannabinoïde type 1 (RCB1) [64]:

- Un cycle aromatique carboné, simple ou double (phényl, naphtyl,...) ;
- Une liaison par une chaîne à 1 ou 2 carbones hydrogénée (éthanone, méthanone, carboxamide, carboxylate) ;
- Un corps de molécule, le plus fréquemment indole ou pyrrole,
- Et une chaîne carbonée, nécessaire à l'activité comme pour les dérivés des cannabinoïdes synthétiques, de longueur variable et ramifiée ou non.

La stéréochimie a également un rôle clé dans l'activité pharmacologique. Partant de ce pharmacophore, de très nombreux dérivés ont été créés et testés, sans pouvoir présager du rôle agoniste ou antagoniste sur les récepteurs cannabinoïdes des composés nouvellement formés [W5, 65].

4- Présentation et mode de consommation des cannabinoïdes :

Ces cannabinoïdes de synthèse, très lipidiques, se retrouvent sous forme de poudre ou de liquide dissous dans un solvant et conditionné dans des sprays. Ils sont ainsi aisément mélangés à différents végétaux broyés. Ces végétaux sont le plus souvent des mélanges de plusieurs plantes, où l'on retrouve la mélisse, la menthe, le thym, la passiflore, etc., plantes qui contiennent souvent elles-mêmes des alcaloïdes avec des vertus psychoactives, afin de dissimuler le rajout des cannabinoïdes de synthèse. Une fois le mélange végétal et cannabinoïdes de synthèse réalisé, on appelle ces mélanges des « Spices » (fig.18, 19 et 20). La teneur en cannabinoïdes de synthèse dans les Spices est de l'ordre de 0,5 % à 3 %. Parfois, d'autres substances sont ajoutées, notamment de la vitamine E (tocophérol) dont le rôle est mal défini (antioxydant ou interférent analytique) [66].

Le mode de consommation le plus fréquent est bien entendu la voie inhalée, comme le THC, mais il a été décrit des consommations par voie orale après infusion ou décoction, malgré la faible solubilité des cannabinoïdes de synthèse dans les milieux aqueux [67].



Figure 18 : Présentation commerciale des cannabinoïdes de synthèse [W7]



Figure 19 : Un mélange à fumer des cannabinoïdes de synthèse [W7]



Figure 20 : Un e-liquide contenant le cannabinoïde de synthèse 5F-AKB48 [W10]

5- Pharmacologie :

5.1- Mécanisme d'action :

De nombreux travaux se sont intéressés au système endocannabinoïde, connu pour avoir une action sur l'appétit, l'humeur, la douleur et l'inflammation. Dans les années 1990, un groupe de chercheurs a identifié la localisation de récepteurs cannabinoïdes. Le RCB1 a été identifié en 1990. Cette découverte a été suivie en 1993, de celle du récepteur cannabinoïde type 2 (RCB2) [68].

Ces deux types de récepteurs endogènes appartiennent à la famille des récepteurs à 7 hélices transmembranaires couplés aux protéines G [69]. Les récepteurs CB1 se situent majoritairement au niveau du SNC mais également au niveau du système nerveux périphérique et dans certains organes périphériques et tissus. Ces récepteurs sont fortement représentés dans le cortex cérébral, les noyaux gris centraux, le cervelet, le thalamus, l'amygdale, jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière – site privilégié d'une importante convergence synaptique. Ces récepteurs participent à l'inhibition de l'adénylate cyclase et de canaux ioniques. L'activité des récepteurs CB1 peut influencer sur l'activité motrice, la mémorisation ainsi que sur l'analgésie [68, 69].

Les récepteurs CB2 se trouvent, quant à eux, majoritairement dans les cellules du système immunitaire ainsi que dans le système nerveux périphérique. Ces récepteurs ont un rôle d'activation de cascades kinases. Leur activité influe sur l'inflammation en agissant sur la migration de ces cellules ainsi que dans le relargage et la recapture de cytokine au niveau du cerveau [42, 69].

Les cannabinoïdes de synthèse, molécules extrêmement lipophiles [42], agissent en tant qu'agonistes complets des récepteurs CB1 et CB2 [70]. Contrairement au Δ^9 -THC retrouvé dans le cannabis, nombre de cannabinoïdes de synthèse présentent une forte affinité ligand et des activités intrinsèques similaires aux récepteurs CB1 et CB2 [71].

De fait, tandis que l'affinité du Δ^9 -THC au RCB1 reste modeste ($KI = 35-80$ nmol), les cannabinoïdes de synthèse présentent une meilleure affinité ($KI = 27-29$ nmol) et même la plus forte ($KI = 0,1$ nmol pour le composé AM-694). Cette forte affinité ligand est suspectée d'être à l'origine, en partie, des effets adverses plus sévères causés par les cannabinoïdes de synthèse [42].

À la suite de stimuli créés par certaines substances, il a été établi que le circuit de la récompense était intimement lié à la neurotransmission de DA à l'échelle cérébrale. Les cannabinoïdes de synthèse semblent être impliqués dans l'augmentation de la sécrétion de DA dans le noyau accumbens du rat et dans la diminution de décharges postsynaptiques GABA-dépendantes des neurones dopaminergiques de l'ATV. Ce mécanisme soupçonné d'être à l'origine de propriétés addictogènes, serait rendu possible grâce à l'activation de récepteurs CB1 [71].

5.2- Toxicocinétique :

Le métabolisme n'est connu que pour certains cannabinoïdes de synthèse. Les plus étudiés ont été le JWH-018 et le JWH-073. Ce métabolisme, hépatique et extra-hépatique, est souvent important, avec formation de dizaine de métabolites le plus souvent [72]. Les réactions oxydatives de phase I s'effectuent par des cytochromes P450 (CYP) de type 2C9 et 1A2 majoritairement [73]. Les CYP 2C9 sont localisés au niveau hépatique mais également au niveau intestinal et interviendraient dans ce cas lors d'une administration orale ; les CYP 1A2 sont quant à eux hépatiques mais également pulmonaires, et sont donc les acteurs

majeurs de ce métabolisme lors d'une administration inhalée. Il semblerait que ce métabolisme pulmonaire puisse être impliqué dans la formation de métabolites actifs et/ou toxiques [74].

Les premiers métabolites formés sont des métabolites monohydroxylés, qui représentent les métabolites majoritaires. Ces composés présentent encore une forte affinité pour les RCB1 et/ou RCB2 et ont une activité agoniste sur ces récepteurs. Ils participent donc à l'activité en la potentialisant et en la prolongeant, et il est donc important de les rechercher [58, 75]. Puis ces premiers métabolites vont être carboxylés sur la chaîne alkyle, donnant des métabolites qui semblent avoir toujours une forte affinité pour les RCB1 ou RCB2 mais dénués d'activité agoniste sur ces récepteurs.

Enfin le métabolisme comprend des réactions de phase II afin de rendre les métabolites encore plus hydrophiles pour pouvoir être éliminés par le rein. Interviennent les UDP-glycosyltransférases (UGT) 1A1, 1A9 et 2B7 majoritairement. Les métabolites hydroxylés sont présents sous cette forme de glucuronides, puis sont éliminés dans les urines. C'est la forme majoritaire retrouvée dans les urines, les molécules mères sous forme inchangée n'étant retrouvées qu'à l'état de trace [70, 76]. Lors de la recherche des cannabinoïdes de synthèse dans les milieux biologiques, on retrouvera les molécules mères quelques heures dans la salive et jusqu'à 48 h dans le sang, les métabolites dans les urines jusqu'à 72 h. Il sera nécessaire d'hydrolyser ces urines afin d'en augmenter la sensibilité [77].

6- Effets recherchés :

Les effets du « Spice » et de ses dérivés sont multiples, produit, dose et administration dépendants [78, 79]. La plupart des effets psychoactifs des cannabinoïdes de synthèse sont comparables aux effets induits par le Δ^9 -THC. Les principaux effets recherchés par les consommateurs sont la sensation de bien-être, l'euphorie et la désinhibition sociale [39]. Sont retrouvés également une sédation, une hyperesthésie, des distorsions perceptives et parfois un repli social. Au-delà de ces effets communs, différentes marques de cannabinoïdes de synthèse sont également à l'origine de modifications inconstantes des perceptions sensorielles, allant jusqu'aux hallucinations, et peuvent aussi donner l'impression qu'il existe une distorsion temporelle [80].

Les signes physiques, également décrits, retrouvent une hyperhémie conjonctivale, un appétit augmenté, une sécheresse buccale, des épisodes d'hypertension artérielle, une tachycardie (la fréquence cardiaque pouvant augmenter de 20 à 50 % en quelques minutes à un quart d'heure, jusqu'à 3 heures maximum [41]) et des effets bronchodilatateurs aigus [80].

Après avoir fumé une cigarette contenant 0,3 grammes de Spice Diamond – un mélange d'analogues de diméthyl CP47,497, de trans-diautomère de l'analogue de CP47,497 et du JWH-018 en faible quantité – les effets psychoactifs aigus s'observent en une dizaine de minutes. Ces effets incluaient une altération de l'humeur, de la perception, des palpitations, une hyposialorrhée et une hyperhémie conjonctivale [81].

Il n'y a pas eu d'observation objective de déficit moteur, bien que certains consommateurs aient eu la sensation d'être limité dans leurs mouvements. Les effets observables se résorbaient en près de 6 heures. Pour certains, certains effets indésirables mineurs persistaient 24 heures plus tard [81].

Comparée au THC, la durée des effets est plus courte pour le JWH-018 (1-2 heures) et plus longue pour le CP47,497 et son homologue C8 (5-6 heures). La plupart des consommateurs décrivent que les effets persistent en moyenne 6 heures puis diminuent progressivement, jusqu'au lendemain parfois [82].

7- Effets indésirables et toxicité :

Les cannabinoïdes de synthèse ont une toxicité beaucoup plus marquée que celle du cannabis, avec un plus grand nombre d'effets secondaires toxiques que ce dernier [82]. Les métabolites participeraient pour une part importante à cette toxicité [61]. Cette toxicité ne semble pas liée aux impuretés parfois retrouvées dans les cannabinoïdes de synthèse [83].

Une incidence importante d'effets secondaires associés à la consommation de cannabinoïdes de de synthèse a été documentée dans la littérature [38, 84]. Uniquement sur la période de 2010 à 2011, une étude concernant le nombre de passages aux urgences aux États-Unis, en lien avec la consommation de cannabinoïdes de synthèse, mettait en lumière un doublement de celui-ci en à peine un an. Quant aux consultations concernant les jeunes âgés de 18 à 20 ans dans le même contexte, elles ont été multipliées par quatre [85].

7.1- Effets indésirables somatiques : Le tableau II les résume.

7.1.1- Sur l'état général :

Les signes d'une intoxication aiguë par les cannabinoïdes de synthèse incluent une mydriase, une hyperhémie conjonctivale, des nausées et vomissements, une dysarthrie, un essoufflement, parfois même des palpitations voire des douleurs thoraciques, des spasmes musculaires, des sueurs et une pâleur [86-88].

7.1.2- Sur le plan cardiovasculaire :

Les signes d'une intoxication aiguë par les cannabinoïdes de synthèse incluent une tachycardie [89], des arythmies [90], une cardiotoxicité [91] pouvant aller jusqu'à entraîner un infarctus du myocarde [92] et le décès. On peut également observer un allongement du segment QT corrigé à l'électrocardiogramme ainsi que des torsades de pointe, en particulier s'il existe une prise de médicaments à l'origine d'une interaction médicamenteuse [93]. Par moment, on peut observer des épisodes d'hypertension [94] ou d'hypotension [95]. Moins fréquemment, on retrouve des épisodes de bradycardie [96].

7.1.3- Sur le plan pulmonaire :

De premiers résultats d'étude semblent indiquer un lien entre l'utilisation de cannabinoïdes de synthèse et de lésions pulmonaires [42]. Dans des cas chroniques d'inhalation de multiples cannabinoïdes de synthèse dont l'AM-2201 [97, 98], on a pu observer des infiltrats pulmonaires diffus. Des pneumonies ont été décrites suite à l'utilisation d'ADB-PINACA [99]. Les cannabinoïdes de synthèse seraient par ailleurs responsables d'un rendu noirâtre (charbonné) lors de lavages broncho-alvéolaires [100].

7.1.4- Sur le plan digestif :

En dehors de possibles nausées et vomissements, Hopkins et Gilchrist ont décrit un cas de syndrome d'hyperémèse cannabinoïde [101] chez un consommateur régulier de cannabinoïdes de synthèse (JWH-018, JWH-073, JWH-122, AM-2201 et AM-694). Ces effets ont uniquement été décrits dans un cas unique et doivent être confirmés par d'autres études [102].

7.1.5- Sur le plan rénal :

Les reins peuvent être endommagés de diverses manières dans l'utilisation de cannabinoïdes de synthèse [103]. Des insuffisances rénales aiguës ont été rapportées en lien avec la consommation de XLR-11 [104, 105] et autres cannabinoïdes de synthèse [106-108]. Les effets rapportés incluent également des vomissements, des douleurs abdominales, une créatininémie augmentée [106] et également des rhabdomyolyses [109-111].

7.1.6- Sur le plan dermatologique :

Une étude a identifié que les plus grandes plaintes sur le plan dermatologique chez les consommateurs de cannabinoïdes de synthèse étaient l'apparition de cernes, joues creuses et d'un vieillissement précoce de la peau, associé ou non à de l'acné. Ils se plaignaient également d'une perte et d'un grisonnement des cheveux [112].

7.1.7- Sur le plan neurologique :

Les complications neurologiques associées à la consommation de cannabinoïdes de synthèse nécessitent une attention toute particulière, en particulier de la part des médecins directement confrontés à ces usagers chroniques. De nombreuses conséquences neurologiques ont été rapportées incluant des tremblements, une ataxie, des fasciculations, une hypertonie ou spasticité, une hyperflexion ou hyperréflexivité, ainsi que des hyperextensions [113].

Des effets secondaires sévères ayant pour cible le SNC existent également, tels que l'agitation, des troubles de conscience et de la mémoire, la confusion [114], des hémorragies [115], des accidents vasculaires et embolies [104, 116-118].

Tableau II : Effets indésirables somatiques liés à la consommation de cannabinoïdes de synthèse

Sur l'aspect général [86-88]	Hyperhémie conjonctivale, mydriase, pâleur, sueurs, nausées, dysarthrie, essoufflement, palpitations voire douleurs thoraciques, spasmes musculaires
Cardiovasculaires	Tachycardie [89], arythmies [90], cardiotoxicité [91], infarctus du myocarde [92], allongement du Qtc, Torsades de pointe (cas d'interactions médicamenteuses), hypertension [94] ou hypotension [95], moins fréquemment bradycardie
Pulmonaire	Pneumopathies [99], lésions pulmonaires non spécifiques [42], infiltrats pulmonaires diffus [97, 98], rendu noirâtre (charbonné) lors de lavages broncho-alvéolaires [100]
Digestif	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, hyperémèse cannabinoïde [101, 102]
Rénal [103]	Insuffisance rénale aiguë [105-108], créatinémie augmentée [114], rhabdomyolyses [109-111]
Dermatologique [112]	Obscurcissement du sillon jugo-palpébral, joues creuses, vieillissement précoce de la peau, acné, calvitie précoce, canitie précoce
Neurologique [113]	Tremblements, sensation ébrieuse, ataxie, fasciculations, hypertonie ou spasticité, hyperflexion ou hyper réflexivité, Hyper extensions, mydriase [80], nystagmus [80], discours ralenti [80], agitation, troubles de conscience, troubles de la mémoire, confusion [104], hémorragies [105], accidents vasculaires [105, 116-118], embolies, crises d'épilepsies, troubles cognitifs non compatibles avec la conduite [80]

7.2- Sur le plan psychiatrique et addictologique :

7.2.1- Sur le plan psychiatrique :

Les effets psychiatriques indésirables incluent des symptômes dépressifs comme maniaques [119]. On note également de l'insomnie, de l'hyperactivité, de l'agitation, de l'irritabilité, des ruminations, de l'anxiété, des attaques de panique, des atteintes sur la mémoire à court terme et d'autres troubles cognitifs, de la paranoïa, l'apparition de reviviscences et des idéations suicidaires [86, 104, 120-122].

Des automutilations ont été rapportées dans le cadre d'une consommation de « Black Diamond », comprenant une brûlure auto-infligée aux membres supérieurs résultant en une amputation du bras droit et une procédure de greffe d'orteils après la perte de doigts de la main gauche [123]. Deux cas de catatonie secondaire à une consommation de cannabinoïdes de synthèse ont également été décrits chez des patients sans antécédent d'épisode psychotique [124].

Il semble important de rappeler que les préparations contenant des cannabinoïdes de synthèse ne contiennent pas de cannabidiol. De ce fait, il est probable que ces drogues soient d'autant plus susceptibles d'être à l'origine de pharmacopsychose [125, 126]. Des symptômes délirants, des hallucinations acousticoverbales et des éléments dissociatifs ont été décrits [127, 128]. Les cannabinoïdes de synthèse pourraient exacerber des symptômes psychotiques chez des patients stabilisés ou déclencher des épisodes psychotiques brefs chez des personnes saines mais vulnérables [42].

7.2.2- Sur le plan addictologique :

Le potentiel addictif des cannabinoïdes de synthèse ne doit pas être négligé [38, 67, 120, 129]. Un phénomène de tolérance et des symptômes de sevrage résultant d'un usage à long terme de « Spice » ont été décrits [130-132]. Un certain nombre de symptômes rapportés par les patients à l'arrêt de la consommation sont similaires à ceux rapportés lors d'un syndrome de sevrage en cannabis: insomnie, cauchemars, anxiété, nausées, impatiences ou crampes, frissons [133]. Zimmermann et al. ont décrit un cas de syndrome de sevrage sévère après consommation de « Spice Gold », incluant des impatiences, des cauchemars, une tachycardie

ainsi qu'une hypertension artérielle. Les symptômes se résorbaient en moins d'une semaine avec un traitement symptomatique [134]. Nacca et al. ont observé des signes de sevrage tels qu'une anxiété sévère, des rêves intenses, des céphalées, des crampes aux extrémités des membres, des sueurs, des frissons, une anorexie durant jusqu'à 6 jours après l'arrêt de la substance [135]. La présence d'un craving d'intensité sévère est constatée [134, 135].

8- Méthodes analytiques recommandées pour l'identification des cannabinoïdes de synthèse :

L'analyse des cannabinoïdes de synthèse constitue un véritable défi pour le toxicologue analyste face à la dynamique de marché et l'émergence continue de nouveaux produits. L'analyse de ces composés et de leurs métabolites dans les matrices biologiques nécessite la mise en œuvre de méthodes spécifiques et sensibles au regard des concentrations rapportées. À ce titre, la spectrométrie de masse couplée à une séparation chromatographique en phase gazeuse ou en phase liquide fait figure de référence. Les méthodes plus récentes en spectrométrie de masse à haute résolution (SMHR) sont particulièrement indiquées pour l'analyse des cannabinoïdes de synthèse. L'analyse des poudres et des mélanges de plantes peut être réalisée par des techniques alternatives généralement moins sensibles mais également moins coûteuses, plus faciles à mettre en œuvre et/ou fournissant des renseignements structuraux complémentaires [136].

8.1- Nature des prélèvements :

Le sang (ou le sérum), l'urine, la salive et le cheveu sont les principales matrices biologiques étudiées à l'heure actuelle pour mettre en évidence la consommation de cannabinoïdes de synthèse [136].

8.2- Extraction :

Dans les mélanges de plantes, les cannabinoïdes de synthèse sont essentiellement présents à la surface du produit. L'extraction recommandée est simple et requiert l'utilisation d'un solvant polaire ou moyennement polaire, une simple sonication et une filtration, si nécessaire. Pour l'analyse quantitative, une stratégie d'échantillonnage doit être mise en place en incluant notamment une étape d'homogénéisation avant extraction. Si la mise en évidence

de substances dans les fluides biologiques requiert généralement la mise en œuvre d'extractions spécifiques [137] (précipitation des protéines, extraction liquide-liquide, extraction liquide-liquide sur support solide par exemple), l'extraction liquide-liquide semble néanmoins être la plus utilisée et reste suffisante pour la plupart des applications [138].

8.3- Méthodes d'analyse :

8.3.1- Méthodes de dépistage et d'orientation :

8.3.1.1- Immuno-analyse :

Les tests immunologiques ont l'avantage d'être bon marché et rapide à mettre en œuvre. Parmi ces tests, la méthode enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa), la plus fréquemment utilisée, est relativement sensible (limites de détection (LDD) comprises entre 1 et 10 µg/L) et permet un dépistage rapide pour un prix abordable. Si ces tests ont largement été utilisés pour la détection d'autres substances psychoactives, leur disponibilité pour les cannabinoïdes de synthèse remonte seulement à début 2012. L'urine représente la matrice de choix car elle possède généralement la fenêtre de détection la plus grande. Les développements récents permettent la détection des cannabinoïdes de synthèse et de leurs métabolites non seulement dans l'urine [139, W11] mais également dans le sérum, le sang total [W11] et plus récemment, dans la salive [140]. Les méthodes Elisa possèdent un potentiel élevé de faux négatifs mais représentent une première approche très intéressante pour l'analyse de nombreux échantillons, en particulier les échantillons négatifs. En cas d'analyse positive, le recours à une méthode plus spécifique est fortement recommandé [141, 142, 143].

8.3.1.2- Chromatographie sur couche mince (CCM) :

La CCM est une méthode d'analyse simple et peu coûteuse mais peu sensible avec les modes de détection usuels (spectrophotométrie) : elle est donc difficilement applicable aux prélèvements biologiques. En 2012, Logan et al. ont développé une méthode d'identification d'une douzaine de cannabinoïdes de synthèse dans des extraits de plantes par CCM, en comparant différents solvants et méthodes de révélation [144]. Le recours à des modes de détection plus spécifiques et sensibles comme la spectrométrie de masse est une solution alternative pour permettre de distinguer les molécules aux distances de migration très proches.

Une approche intéressante consiste à coupler la CCM à des sources d'ionisation à pression atmosphérique en utilisant par exemple la désorption thermique : technique direct analysis in real time (DART) [145] ou en appliquant un spray liquide : technique desorption electrospray ionization (DESI) [146, 147] avant une analyse par spectrométrie de masse.

8.3.2- Méthodes de confirmation :

8.3.2.1- Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-SM) :

La CPG-SM est un outil puissant pour l'analyse des cannabinoïdes de synthèse : elle allie le pouvoir de séparation de la chromatographie gazeuse à la sensibilité et la spécificité d'une détection en spectrométrie de masse [30, 39, 3, 148-154].

L'identification des composés peut être réalisée par comparaison des spectres de masse obtenus par une source d'ionisation d'impact électronique, avec une banque de données spectrales [155-158, W12] ou idéalement au spectre de masse obtenu avec un matériau de référence. Dans le cas d'analyses de traces et pour certaines molécules possédant des groupements polaires (en particulier les métabolites), le recours à une étape de dérivation est recommandé [W13, W14]. Grigoryev et al. préconisent l'emploi d'une dérivation par acétylation compte tenu de l'instabilité thermique observée dans le cas des dérivés trifluoroacétyl de JWH-018, JWH-073, JWH-250 et de leurs métabolites [159]. L'instabilité thermique de certains cannabinoïdes de synthèse (principalement les esters) et leur décomposition dans l'injecteur du Chromatographie en phase gazeuse (CPG) demeurent le point faible de l'analyse par CPG-SM [160].

Pour contourner la législation encadrant l'usage des cannabinoïdes de synthèse, de nouvelles molécules sont produites par la simple synthèse d'un isomère de position. La chromatographie ne permet pas toujours de séparer de façon efficace ces isomères et la spectrométrie de masse est parfois incapable de les différencier lorsque ceux-ci se fragmentent de façon identique. Le recours à une technique complémentaire comme la spectrométrie infrarouge peut offrir une alternative intéressante pour identifier les isomères dans le cas de l'analyse de plantes ou de poudres (voir section techniques alternatives). En l'absence de standards certifiés de référence et si la molécule recherchée est absente des

librairies, le recours à des techniques complémentaires telles que la spectrométrie de masse haute résolution (par la mesure de masse exacte et l'analyse des fragments SMⁿ) ou la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) sont envisageables (voir section techniques alternatives) [136].

8.3.2.2- Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CLHP-SM/SM):

La CLHP-SM/SM est de loin la technique la plus utilisée actuellement pour l'analyse des matrices biologiques : l'application de la CLHP-SM/SM a largement été décrite pour l'analyse de matrices biologiques et notamment pour le sérum [161], le sang [162-165], l'urine [69, 142, 166-168], la salive [140, 169-173] et le cheveu [174-176]. L'analyse des cannabinoïdes de synthèse par CLHP-SM/SM est hautement spécifique et permet d'obtenir une sensibilité de l'ordre de 0,1 µg/L dans les liquides biologiques et de 0,1 pg/mg dans le cheveu voire en-deçà pour les méthodes ciblant un petit nombre de molécules. Les séparations sont réalisées sur des colonnes à polarité de phase inversée, le plus souvent sur des phases à groupements C₁₈, par un gradient composé d'eau, de tampon formiate ou acétate et de méthanol ou d'acétonitrile. Le mode d'ionisation privilégié est l'électrospray en mode positif, pour la plupart des cannabinoïdes de synthèse, en mode négatif pour les cyclohexylphénols qui ne présentent pas d'atome d'azote dans leur structure (CP-47,497 et dérivés, HU-210). La détection de ces derniers est généralement moins sensible. De nombreux cannabinoïdes de synthèse possèdent une structure proche et produisent des fragments communs. Il est donc nécessaire d'optimiser les conditions chromatographiques afin de séparer au mieux les composés isobares. Scheidweiler et Huestis ont développé une méthode de quantification de 53 cannabinoïdes de synthèse et métabolites dans l'urine pour des LDD comprises entre 0,1 et 0,5 µg/L (deux injections séparant ionisation positive et négative). Les auteurs ont choisi une séparation sur une colonne biphényl qui permet de séparer plus facilement les métabolites hydroxylés isomères [176].

8.3.2.3- Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse haute résolution :

La SMHR permet de discriminer des composés de m/z proche ($\Delta m/z$ 0,001), permettant **théoriquement de déterminer la composition élémentaire de ces composés**. Parmi les spectromètres à haute résolution, les analyseurs en temps de vol (time of flight (TOF)) [141, 154, 177-179] et Orbitrap [30, 148, 180-182], devenus moins coûteux ces dernières années, sont en plein essor. La SMHR permet de combiner une spécificité et une sensibilité comparables à celles de la spectrométrie de masse en tandem, et la flexibilité d'une analyse en spectrométrie de masse simple. Avec les technologies actuelles, il est possible de réaliser simultanément une analyse en mode full-scan à haute résolution et une analyse en spectrométrie de masse en tandem déclenchée par les résultats du mode full-scan ou indépendamment de ces résultats. La quantification est alors entreprise sur le spectre de masse simple avec une précision de plus ou moins 5 ou 10 ppm de la masse exacte des composés ionisés, et leur identité est confirmée par comparaison de la distribution isotopique et du spectre de fragmentation aux bibliothèques [141, 177]. Il est ainsi possible d'ajouter de nouveaux composés à la méthode sans pour autant de voir la revalider intégralement. Cette stratégie est importante compte tenu de la dynamique de marché des cannabinoïdes de synthèse. Il est également possible de rechercher rétrospectivement des molécules ou des métabolites qui n'étaient pas inclus dans la méthode d'origine mais qui ont été néanmoins pris en compte dans l'analyse. Scheidweiler et al. ont ainsi récemment développé un screening permettant la détection de 47 métabolites des cannabinoïdes de synthèse dans l'urine avec des LDD comprises entre 0,25 et 20 $\mu\text{g/L}$ [177]. Kronstrand et al. ont développé un screening permettant l'identification de 38 métabolites des cannabinoïdes de synthèse dans l'urine pour une LDD à 2 $\mu\text{g/L}$ [141].

La filtration par défaut de masse représente également une approche intéressante pour l'analyse non ciblée des composés apparentés ou analogues. Celle-ci, utilisée depuis plusieurs années pour l'identification de métabolites [183], a récemment été appliquée à la détection de cannabinoïdes de synthèse [179]. Le défaut de masse d'un composé est la différence entre la masse exacte calculée et la masse nominale (valeur entière la plus proche). Cette technique

tire parti du fait qu'au sein d'une même famille, les cannabinoïdes de synthèse ont des structures de base similaires et donc des défauts de masse très proches : les modifications structurales entraînent nécessairement un décalage en masse mais un très faible décalage en défaut de masse. L'application d'un filtre permet la recherche de tous les ions (précurseurs et fragments) de défauts de masse proches de ceux des composés connus : cette approche semble offrir une perspective intéressante comme outil de dépistage [136].

8.3.3- Techniques alternatives :

D'autres méthodes, moins répandues, peuvent être employées dans la détection des cannabinoïdes de synthèse. La plupart de ces méthodes ne possèdent pas la sensibilité ou la spécificité requise pour une application à des prélèvements biologiques mais certaines peuvent néanmoins fournir des informations structurales supplémentaires permettant l'identification formelle de cannabinoïdes de synthèse dans des spices ou des poudres [136].

8.3.3.1- Spectrométrie de masse et modes d'ionisation ambiante :

Si la spectrométrie de masse est fréquemment couplée à une séparation chromatographique, certaines techniques d'ionisation ambiante permettent une analyse sans extraction ni séparation préalable, offrant ainsi un gain de temps non négligeable pour l'analyse de produits de saisie [136].

8.3.3.1.1- L'analyse directe en temps réel (DART) :

Parmi les premières sources d'ions à pression atmosphérique (2005), la source DART permet d'ioniser gaz, liquides et solides à l'air libre avant l'analyse par spectrométrie de masse. Musah et al. ont mis en évidence la présence de AM-251 et de JWH-015 sur trois échantillons de plantes dopées [184] et de 5 cannabinoïdes de synthèse sur 6 échantillons réels titrés entre 4 et 141 mg/g [153, 185] en utilisant une source DART couplée à un spectromètre de masse. Une source DART peut être installée sur la plupart des spectromètres de masse actuels [W5].

8.3.3.1.2- L'ionisation électrospray par désorption (DESI) :

Un spray chargé est dirigé sur la surface d'un échantillon en appliquant une tension. Les gouttelettes chargées contenant les ions ainsi créés vont ensuite être dirigés vers l'interface à

pression atmosphérique reliée à un spectromètre de masse. L'utilisation principale d'une source DESI couplée à un spectromètre de masse semble être l'identification de cannabinoïdes de synthèse préalablement séparés sur une plaque CCM [146, 147]. Tout spectromètre de masse équipé d'une source électrospray peut être modifié pour fonctionner en DESI [186].

8.3.3.1.3- La désorption-ionisation laser assistée par matrice (matrix-assisted laser desorption/ionization [MALDI]) :

L'ionisation est provoquée par un faisceau laser à l'aide d'une matrice utilisée pour protéger les molécules de la destruction et faciliter la vaporisation et l'ionisation. Gottardo et al. ont développé une méthode permettant la mise en évidence de cannabinoïdes de synthèse dans des mélanges de plantes en utilisant une source « Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation » (MALDI) couplée à un spectromètre de masse à temps de vol [154].

8.3.3.2- Spectroscopie infrarouge :

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IR-TF), bien que destinée initialement à l'analyse de poudres (substances pures) peut également s'appliquer à d'autres produits de saisie (comme les mélanges de plantes) ne contenant qu'un seul cannabinoïde de synthèse. Elle ne requiert qu'une simple extraction suivie d'une évaporation sur la cellule de diamant attenuated total reflectance (ATR). Le spectre obtenu peut être ensuite comparé à une base de données spectrale. Cette technique est parfaitement adaptée pour la différenciation d'isomères [149]. La chromatographie gazeuse couplée à la détection infrarouge à transformée de Fourier (CPG-IRTF) permet de combiner le pouvoir de séparation de la CPG avec l'identification moléculaire de l'infrarouge à transformée de Fourier : elle devient ainsi parfaitement adaptée à l'analyse de mélanges complexes. En complément d'autres techniques, la spectroscopie infrarouge peut être très performante dans l'identification de nouvelles molécules. Le manque de sensibilité de la méthode exclut toutefois toute application à des prélèvements biologiques compte tenu de la concentration des cannabinoïdes de synthèse dans ces matrices [136].

8.3.3.3- Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN):

Le recoupement d'analyses en RMN permet d'élucider la structure de cannabinoïdes de synthèse inconnus. La RMN à deux dimensions permet d'obtenir une preuve irréfutable de la structure. Cette technique s'est avérée être un outil très utile pour la caractérisation de nouveaux cannabinoïdes synthétiques [3, 150-152, 182]. Il s'agit cependant d'une méthode coûteuse et qui nécessite la purification préalable de la molécule. Son emploi est donc difficilement concevable pour l'analyse de routine.

9- Noms de rue :

Tableau III : Noms de rue des cannabinoïdes de synthèse [187]

A	Albino Rhino Buds, Aroma
B	Black Mamba, Bliss, Bombay Blue
C	Caneff 5 star, Chillin XXX
D	D-Raw, Dark Matter, (thid) Dream
E	Everlast ; Experience: Chill; Experience: Ignite; Experience: Red Ball
F	Fake marijuana, Fake weed
G	Galaxy, Genie, Gorilla
H	Herb Dream, Herbal incense Ice Bud Extra
K	(Cold) K2, Kronie, K3, K3 Legal, Krypto Buds
M	Magic Mojo, Moon Rocks
S	Spice, (Pep) Spice, Spice Arctic, Synergy Spice Tropical, Synergy Spice Diamond Spice Gold, Spice Gold Spirit, Spice Silver, Spicey XXX, SpiceWorld420 Spice99 (Ultra), Spike 99, Smoke Spice Platinum, Star Fire Syn (Red Magic) Sence Skunk, Smoke Solar, Flare Space, Space Truckin
XYZ	Yucatan Fire, Zohai, Zohai SX

II- CATHINONES OU « SELS DE BAIN » :

1- Historique :

1.1- Au début était le khat :

Implanté dans les pays de la Corne orientale de l'Afrique ainsi qu'au Yémen, le khat (*Catha edulis*) est connu pour être à l'origine d'une pratique addictive traditionnelle. À l'image des feuilles de coca des peuples andins et de bétel des populations du Sud-Est asiatique, le khatisme consiste à mastiquer – « brouter » dans le jargon local – quotidiennement des feuilles dans le but de bénéficier de leur activité psycho stimulante. Du jus âcre et amer exprimé des feuilles ressort un alcaloïde doté de propriétés psycho stimulantes : la cathinone. Présente en quantité importante dans la plante, elle se dégrade rapidement en cathine, moins active lorsque les feuilles sèchent, moisissent ou, simplement, vieillissent. L'accélération des moyens de transport a ouvert, depuis la fin du XIX^e siècle, de nouveaux marchés pour le khat. La propagation de son usage s'est encore plus étendue avec l'émigration massive des populations de la Corne de l'Afrique vers l'Europe. Avec près de 20 millions d'adeptes à travers le monde, le trafic du khat s'est donc intensifié [188].

1.2- Naissance des cathinones de synthèse :

Le khat étant classé comme stupéfiant depuis 1957 en France, l'idée est venue aux chimistes œuvrant pour les réseaux de narcotrafiquants de modifier légèrement la structure chimique de la cathinone afin de créer de nouvelles molécules non soumises à réglementation. La cathinone est alors devenue sujet d'expérience, en laboratoire. Diverses substitutions chimiques ont permis de donner naissance à une nouvelle famille de substances psychoactives : les cathinones de synthèse que caractérisent une action psychotrope plus importante et un usage légal, du moins avant que la législation ne soit actualisée [188].

La synthèse des dérivés de la cathinone date de la fin des années 1920 (méthcathinone synthétisée en 1928 et méphédrone en 1929) [189]. La methcathinone était déjà utilisée dans l'union Soviétique dans les années 1930 comme antidépresseur, et a connu une explosion de son usage récréatif dans les années 1970 à 1980, puis aux Etats-Unis dans les années 1990. Entre 1997 et 2004, six dérivés pyrrolidiniques ont été détectés [190]. Ce sont des dérivés de

la cathinone en substituant le cycle qui sont apparues sur le marché des drogues non réglementées au milieu des années 2000. Jusqu'en 2010, les cathinones les plus fréquemment rencontrées étaient la méphédronne, la MDPV et la méthylone, mais leur nombre est bien plus important [191].

1.3- Utilisations thérapeutiques :

Il y a 700 ans déjà, une revue médicale arabe recommandait le khat pour traiter la dépression [192].

Les dérivés de la cathinone ont fait l'objet de nombreuses recherches afin de mettre à contribution leurs propriétés stimulantes du SNC pour des usages thérapeutiques. En effet, rappelons que ces cathinones de synthèse agissent essentiellement en augmentant les concentrations des cathécholamines : DA, sérotonine et norépinephrine au niveau synaptique [193].

Ainsi, plusieurs substances ont été utilisées comme principes actifs médicamenteux notamment :

- L'éphédronne (methcathinone) était utilisée en union des républiques socialistes soviétiques (URSS) comme antidépresseur dans les années 30 et 40 puis après comme stimulant du SNC, agent analeptique et stimulant locomoteur [193-195].
- Le bupropion toujours commercialisé en France sous le nom de Zyban® est utilisé dans le sevrage tabagique [195].
- L'amfépramone encore appelée diéthylpropion (N, N-diéthylcathinone) ainsi que la métamfépramone encore appelée diméthylpropion (N, N-diméthylcathinone) sont employées en tant que coupe-faim [194].
- Dès les années 70, d'autres cathinones de synthèse : les alphapyrrolidinopropiophenone (alpha PPP) dont la 4-méthyl-alpha-pyrrolidinopentanophenone et la pyrovalérone sont utilisées pour traiter l'obésité, l'asthénie, la léthargie [196]. Puis, elles sont retirées du marché.

- La MDPV a été brevetée par le laboratoire Boehringer Ingelheim en 1967 et utilisée comme stimulant du SNC [195].
- En 1996, la méthylone est synthétisée et utilisée en tant qu'antidépresseur et antiparkinsonien puis est plus tard retirée [197].

1.4- Un usage récréatif et toujours plus de cathinones de synthèse :

Si les cathinones de synthèse intéressent les chercheurs pour la recherche clinique, elles suscitent un grand intérêt auprès des fabricants de drogues. Depuis le début des années 2000 mais surtout à partir de 2009, les NPS et particulièrement les cathinones de synthèse rencontrent un succès grandissant chez les consommateurs de drogues [191].

Les cathinones de synthèse sont populairement nommées et vendues sous le nom de « Bath salts » : sels de bain en français en raison de leur forme la plupart du temps cristalline et de leur conditionnement imitant le design des vrais sels de bain. Ces bath salts ne sont en rien des sels de bains mais de puissantes drogues stimulantes [198].

La methcathinone, encore appelée éphédronne, ainsi que la méphédronne font partie des premières cathinones de synthèse largement consommées car diffusées à grande échelle. La facilité à synthétiser l'éphédronne en fait la première cathinone de synthèse à faire l'objet d'abus dès les années 90 [199]. En effet, une recette maison mélangeant de l'acide acétique et du permanganate de potassium à des médicaments vendus librement contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine conduit facilement à la synthèse d'éphédronne [196, 200].

La méphédronne constitue quant à elle la première cathinone ayant été détectée par les autorités européennes en novembre 2007. En 2010, les 28 états membres de l'UE détectée [199].

La méthylone (3,4-methylenedioxymethcathinone), synthétisée dès 1996 et ayant des effets proches de la 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA), est présentée aux Pays-Bas dès 2004 en solution liquide et est vendue comme désodorisant à la vanille nommé « Explosion ». La méthylone constitue la première cathinone de synthèse vendue sur internet et est donc largement diffusée à travers le monde [196].

L'année 1996 marque aussi l'apparition sur le marché des drogues récréatives des cathinones pyrrolidine-N-substituées : la famille des pyrrolidinophénones parmi lesquelles on retrouve : La MPPP (4-méthyl-alpha-pyrrolidinopropiophénone), la MPHP (4-méthyl-alpha-pyrrolidinohexiophénone), la MPBP (4-méthyl-alpha-pyrrolidinobutiophénone), la MOPP (4-methoxy-alpha-pyrrolidinopropiophénone), la MDPPP (3,4-méthylendioxy-alpha-pyrrolidinopropiophénone) et la MDPV [197].

Dès le début des années 2000, on note l'émergence de la vente de cathinone en Israël sous la forme de capsules présentées comme psychostimulantes et aphrodisiaques et dénommées « Hagigat ». En 2007, une autre cathinone de synthèse synthétisée dès 1929, la méphédronne, est essentiellement retrouvée en Israël et vendue sur Internet sous le nom de «Neodove». Initialement vendue légalement en Israël, la méphédronne y est interdite en 2008. Depuis, elle connaît un franc succès en Europe puis aux États-Unis [197].

Dès 2008, apparaissent sur le marché des drogues récréatives d'autres cathinones de synthèse dont l'ethcathinone (N-éthylcathinone), la fléphédronne (ou 4-FMC : 4-fluoromethcathinone), la 3-FMC (3-fluoromethcathinone), la 4-MEC (4-méthylethcathinone) et la buphédronne (alpha-méthylaminobutyrophénone) [197].

Plus tard, en 2010, l'interdiction de la méphédronne en Europe permet de susciter un certain engouement pour les substituts de la méphédronne dont la MDPV détectée pour la première fois au Japon en 2006, et en Allemagne en 2007 [201].

La buphédronne synthétisée en 1928 et la méthédronne (4-méthoxymethcathinone) réapparaissent en 2010 spécifiquement en raison de l'interdiction de la méphédronne en Europe bien que cette dernière soit toujours disponible parmi les drogues illicites. 2010 marque aussi l'essor des consommations de fléphédronne, 3-FMC, butylone ou encore betak-MBDB (beta-keto-N-methyl-3,4-benzodioxymethylbutanamine), éthylone [197]. La butylone synthétisée par Koeppe et son équipe dès 1967 apparaît en 1994 et connaît un certain engouement à partir de 2008 [196].

Dès 2011 d'autres cathinones apparaissent telles que la 3,4-DMMC (3,4-diméthylmethcathinone) puis la pentadrone (alpha-méthylaminovalérophénone), l'alpha-PVP (alpha-pyrrolidinovalérophénone) allongeant la longue liste des cathinones de synthèse [199].

2- Épidémiologie :

Les données épidémiologiques concernant l'utilisation des cathinones de synthèse restent encore limitées et la prévalence de leur utilisation est donc difficile à mesurer [201]. Dans la population générale, les données disponibles suggèrent que la consommation des NPS reste basse. Toutefois, les NPS sont les secondes drogues les plus consommées derrière le cannabis [202].

En 2010, la méphédrone est la cathinone de synthèse la plus utilisée en Europe et représente à elle seule la quatrième drogue la plus consommée en Europe derrière le cannabis, l'ecstasy et la cocaïne. La prévalence des utilisateurs de cathinones de synthèse est de 1% ou moins parmi les adultes. Entre 2012 et 2013, l'utilisation de méphédrone parmi les personnes de 16 à 59 ans est estimée à 0,5% [199].

Aux États-Unis, selon « The American Association of Poison Control Centers » (AAPCC), le nombre d'appels concernant des cas d'intoxications aux bath salts est passé de 306 cas en 2010, à 6137 en 2011, puis a diminué à 2691 appels en 2012 [203]. La « Drug Enforcement Administration » (DEA) a répertorié un nombre grandissant de rapports concernant les saisies de cathinones de synthèse : 14 rapports provenant de 8 pays en 2009 contre 290 provenant de 21 pays en 2010 [203]. En 2011, le Drug Abuse Warning Network (DAWN) a répertorié 22904 visites au service des urgences dues à des intoxications aux bath salts [199].

En Europe, les données issues d'EWS montrent une nette élévation du nombre de procès de police et de cas médico-légaux associés aux cathinones de synthèse depuis 2009 [203].

Au Royaume-Uni, selon le National Poisons Information Service (NPIS), le nombre d'intoxications aux cathinones de synthèse est passé de 0 cas en 2009 à 600 cas en 2010 [199].

En 2010, le British Crime Survey (BCS) montre que parmi les 16-59 ans la prévalence de consommation de méphédrone atteint le même niveau que celle de l'ecstasy, soit 1,4%. Pour la tranche des 16-24 ans, cette prévalence de consommation de méphédrone atteint la même que celle de la cocaïne, soit 4,4% [202].

En 2010, la méphédronne était la troisième drogue la plus consommée au Royaume-Uni, environ 20% des britanniques de 14 à 20 ans utilisaient la méphédronne [204].

La prévalence d'utilisation de la méphédronne et des « Legal highs » dans le nord de l'Irlande est estimée à 2% pendant le temps libre et cette même prévalence est la plus élevée parmi le groupe des 15-24 ans soit 6% [202].

En 2010, 0,7% des lycéens espagnols âgés de 14 à 18 ans déclaraient utiliser des cathinones de synthèse pendant leur temps libre [202].

3- Structure et relation structure-activité :

3.1- Structure :

La famille des cathinones, composée de molécules de structures proches des monoamines (DA, sérotonine, NA) et également proches des amphétamines et de la MDMA, présente donc des propriétés à la fois psychostimulantes et hallucinogènes. Les cathinones (β -kétoamphétamine) sont caractérisées par un groupement cétone sur le carbone en β du squelette phénéthylamine, caractéristique des amphétamines [205].

Les cathinones de synthèse existent sous la forme de mélanges racémiques R et S ; chaque stéréo-isomère peut avoir des propriétés pharmacologiques différentes. Plus d'une cinquantaine de cathinones sont répertoriées, constituant 3 séries de molécules [206]:

- une première série avec des substituants simples (cathinones, méphédronne, 4-MEC et bupropion) ;
- une deuxième série avec l'azote de la fonction amine, inséré dans un cycle pyrrolidinyl (exemple : PVP) qui confère une lipophilie plus importante ;
- la troisième série avec un cycle « méthylène dioxy » accolé au cycle phényl (exemple méthylone) : cette dernière série est donc calquée sur la structure des amines de type MDMA. Il faut noter que le MDPV possède une structure originale car il possède à la fois le cycle pyrrolidinyl et le cycle « méthylène dioxy » qui lui confère des propriétés spécifiques cocaïne-like.

Tableau IV : Structure générale des cathinones de synthèse et quelques cathinones [207]

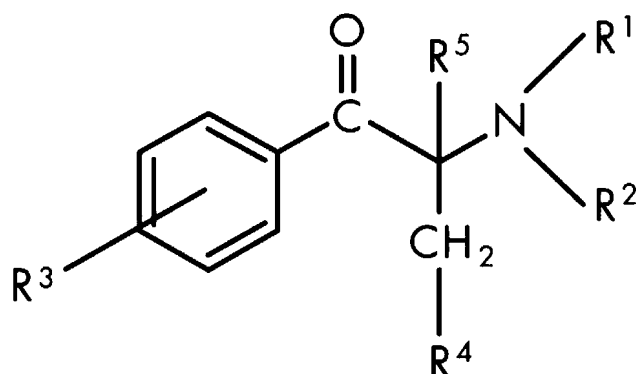


Figure 21 : Structure générale des cathinones de synthèse [207]

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Nom
H	H	H	H	H	Cathinone
Méthyle	H	H	H	H	Méthcathinone (éphédron)
Méthyle	Méthyle	H	H	H	N, N-Diméthylcathinone (métamfèpramone)
Éthyle	H	H	H	H	N-Éthylcathinone
Méthyle	H	H	Méthyle	H	Buphèdrone
Éthyle	H	4-Méthyle	H	H	4-Methyl-N-ethylcathinone
Méthyle	H	4-Méthyle	H	H	Méphèdrone
Éthyle	Éthyle	H	H	H	Amfèpramone
t-Butyle	H	3-Cl	H	H	Bupropion
Méthyle	H	3,4-Méthylendioxy	H	H	Méthylone (βk-MDMA)

Éthyle	H	3,4-Méthylenedioxy	H	H	Éthylone (βk-MDEA : βk-3,4-méthylènedioxy-N-éthylamphétamine)
Méthyle	H	4-Méthyle	Méthyle	H	Butylone (βk-MBDB)
Méthyle	H	4-Méthoxy	H	H	Méthédrone (βk-PMMA : polymétachrylate de méthyle)
Méthyle	H	4-F	H	H	Fléphédrone (4-FMC)
Méthyle	H	3-F	H	H	3-FMC
{pyrrolidino}		H	H	H	PPP
{pyrrolidino}		4-Méthyle	H	H	MPPP
{pyrrolidino}		4-MeO	H	H	4-méthoxy-α-pyrrolidino-propionophénone (MOPPP)
{pyrrolidino}		4-Méthyle	Propyle	H	MPHP
{pyrrolidino}		4-Méthyle	Éthyle	H	Pyrovalerone
{pyrrolidino}		4-Méthyle	Méthyle	H	MPBP
{pyrrolidino}		4-Méthyle	H	Méthyle	4-Méthyl-α-pyrrolidino-α-méthylpropionophénone
{pyrrolidino}		3,4-Méthylenedioxy	H	H	MDPPP
{pyrrolidino}		3,4-Méthylenedioxy	Éthyle	H	MDPV

3.2- Relation structure-activité :

Ces molécules sont très proches structuralement des phénéthylamines et de l'amphétamine, ainsi que du MDMA (ecstasy) (fig.22).

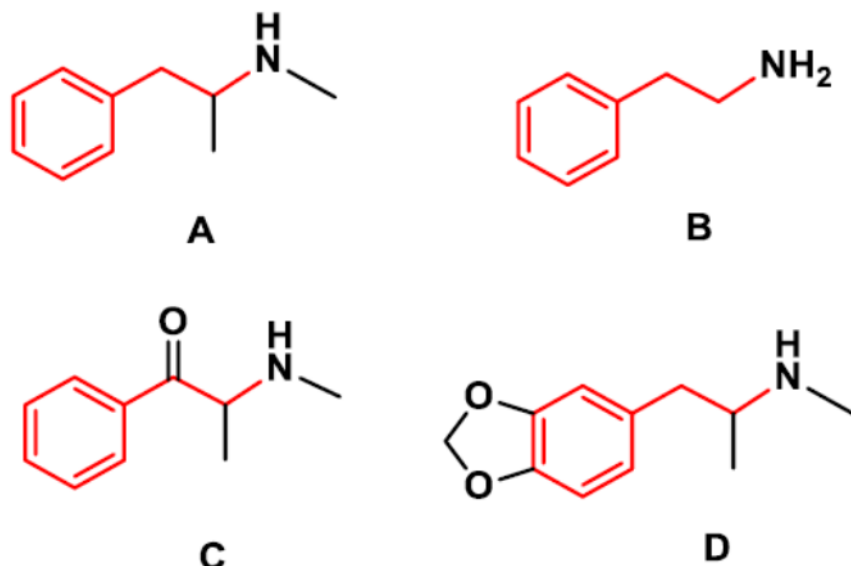


Figure 22 : structures de l'amphétamine (A), la phénéthylamine (B), la méthcathinone (C) et l'ecstasy (D). En rouge leur pharmacophore [208]

Amphétamine, ecstasy, et phénéthylamine ont exactement le même pharmacophore, c'est-à-dire la partie de leur structure qui leur confère leur activité pharmacologique. A partir de cela, on peut prévoir que les cathinones aient des effets similaires [208].

Cependant, la puissance des dérivés de la cathinone est moindre que celle des amphétamines, probablement car le groupe β -cétone augmente la polarité et rend le passage de la barrière hémato-encéphalique plus difficile. Cela implique une quantité de drogue lors de la prise plus importante et des prises rapprochées. Le problème de polarité est amoindri avec la sous-classe des dérivés pyrrolidiniques : en effet le cycle carboné rend les molécules plus lipophiles et permet un meilleur passage de la barrière hémato-encéphalique [190].

4- Présentation et mode de consommation :

Ces cathinones de synthèse, vendues sous le nom de « bath salts », sont retrouvées sous différentes formes galéniques : la plupart du temps sous forme de poudres amorphes ou cristallines, blanches ou brunes, mais aussi sous forme de gélules, de capsules, de comprimés, ou bien de liquides [193, 209] (fig.23).

Les voies d'administration les plus communément retrouvées sont la voie orale (53%) et la voie nasale (32%) [194].

Les cathinones de synthèse hydrosolubles permettent une prise orale sous forme de solutions ou peuvent être injectées par voie intraveineuse ou intramusculaire [198]. En ce qui concerne la voie orale, on retrouve souvent la technique dite du parachute : « bombing ». Le « bombing » consiste à enrouler la poudre dans une feuille de cigarette puis à l'avaler, ce qui permet de masquer le mauvais goût [203].

Pour ce qui est de la voie nasale, les consommateurs sniffent la drogue. Cette insufflation se nomme la technique du « keying ». Le « keying » consiste à saupoudrer de poudre une clé puis à inspirer avec le nez la poudre au-dessus de la clé. Cette technique présente pour principal inconvénient une irritation des fosses nasales conduisant à la longue à une nécrose [204]. Un gramme de cathinone représente 5 à 8 « clés » à sniffer [70].

Les consommateurs de cathinones pratiquent parfois aussi l'inhalation de vapeurs en utilisant la technique dite de la « chasse au dragon ». Cette technique consiste à chauffer la poudre sur une feuille d'aluminium et à respirer par la bouche la fumée dégagée [204]. Ce procédé aurait surtout pour avantage de permettre de mieux contrôler les quantités absorbées.

D'autres consommateurs s'injectent les cathinones par voie intramusculaire ou intraveineuse notamment lorsqu'il s'agit de la pyrovalérone. Ils pratiquent ainsi le « Slam » [210]. Cette pratique, consistant à s'injecter des substances par voie intraveineuse dans diverses parties du corps (anus, sexe, bras), est retrouvée dans la communauté gay dans un contexte sexuel ce qui n'est pas sans poser problème quant à la transmission du VIH.

Certains utilisent la voie rectale en lavement ou en employant des capsules de gélatine [200]. Les voies vaginales, gingivales et même oculaires (« eyeballing ») sont quant à elles rarement envisagées [197].

Les utilisateurs de cathinones de synthèse varient les voies d'administration :

- Pour contrer leurs effets néfastes tels que les irritations nasales ou les dyspepsies par exemple avec la méphédrone [203].
- Pour varier les délais d'action, les pics de concentration ainsi que la durée d'action des cathinones [198].

L'injection intraveineuse et l'insufflation sont les voies d'administration avec le délai d'action le plus rapide, mais avec la durée d'action la plus courte. La voie orale, très appréciée, possède, quant à elle, un délai d'action et une durée d'action plus longs [203].

Par exemple, lorsque la méphédrone est utilisée par voie nasale, son délai d'action pour obtenir des effets psychoactifs est de l'ordre de 10 à 20 minutes et sa durée d'action de 1 à 2 heures. Lorsqu'elle est ingérée son délai d'action est de 15 à 45 minutes et sa durée d'action de 2 à 4 heures. Par voie intraveineuse ses effets apparaissent dès 10 à 15 minutes pour se dissiper rapidement dès 30 minutes [70].

Certains utilisateurs associent successivement plusieurs voies d'administration notamment l'insufflation et la voie orale pour avoir des effets rapides et prolongés [198].

Les doses administrées varient de 1 mg à plus de 1 g en fonction des molécules et des voies d'administration [194, 210]. Pour une même cathinone, la quantité nécessaire pour avoir un effet doit être plus importante par voie orale que si elle est sniffée ou bien injectée. Il est conseillé de les prendre à jeun pour un meilleur effet. La consommation de cathinones de synthèse est variable selon les individus, pouvant aller d'une consommation épisodique à journalière [203]. La moitié de ces utilisateurs déclare en consommer une fois par trimestre et un sur dix toutes les semaines [210].

Les cathinones de synthèse sont souvent consommées en association avec d'autres produits afin de pallier à leurs effets indésirables ou de potentialiser les effets attendus [211]. Ainsi, l'association avec l'alcool permet de contrer leur effet tachycardisant, celle avec la

dompéridone permet de calmer les nausées et vomissements éventuels et celle avec les benzodiazépines permet de lutter contre l'anxiété. À l'inverse, l'association avec d'autres stupéfiants (cocaïne, amphétamine, méthamphétamine, hallucinogènes) potentialise les effets stimulants et entactogènes des cathinones, celle avec les opiacés permet d'obtenir des effets comparables au speedball et la zopiclone peut être associée afin de produire des hallucinations visuelles [212].

D'un paquet de « bath salts » de même marque à un autre, le contenu peut varier. La nature des composants et leurs concentrations sont différents en fonction des paquets, ce qui a pour conséquence des effets différents pas toujours évidents à évaluer pour l'utilisateur, pouvant ainsi mener au surdosage parfois mortel [203].



Figure 23 : Présentation commerciale des cathinones de synthèse [W15, W16]

5- Pharmacologie :

5.1- Mécanisme d'action :

Au niveau mécanistique, les cathinones augmentent la concentration synaptique des monoamines (DA, NA et sérotonine) selon deux mécanismes [213] :

- l'inhibition de la recapture des monoamines par leur transporteur spécifique, le transporteur de la dopamine (DAT), de la NA (NET) et de la sérotonine (SERT);
- l'augmentation de la libération présynaptique des monoamines.

Ces différences de mécanisme d'action à l'origine de l'augmentation des monoamines cérébrales ont ainsi permis de proposer une classification non plus basée sur les analogies structurales mais sur les propriétés pharmacologiques. Ainsi, les pyrovalérone-cathinones (pyrovalérone et MDPV) agissent comme des ligands puissants et sélectifs des transporteurs de monoamines, avec une préférence pour le NET et le DAT, une interaction négligeable avec le SERT (sauf pour la naphyrone), et l'absence d'effets sur la libération des monoamines, à l'origine d'effets s'apparentant de ceux de la cocaïne. Dans un autre sous-groupe, la méphédronne et la méthylone agissent de manière non sélective sur les transporteurs des monoamines, en augmentant en parallèle la libération synaptique de sérotonine, les rapprochant du mécanisme d'action du MDMA plutôt que de celui de la cocaïne. Enfin, la cathinone et la methcathinone stimulent la libération centrale de monoamines par les neurones pré-synaptiques, tout en inhibant le DAT et le SERT de façon identique à l'amphétamine [214].

5.2- Toxicocinétique :

Les études montrent que plus les doses de cathinones administrées sont élevées, plus leurs concentrations sanguines retrouvées sont importantes. Toutefois, leurs délais d'action ne sont pas dépendants des doses administrées. En fonction des différentes cathinones de synthèse et de leurs voies d'administration, des doses consommées, des délais d'action, des pics plasmatiques, les durées d'action varient considérablement. En prenant en compte ces différents paramètres, les consommateurs arrivent à obtenir des ressentis différents bien que les cathinones aient des effets communs [197].

Si l'on compare les cathinones de synthèse à leurs analogues de la famille des phénéthylamines, les cathinones de synthèse, du fait de leur fonction cétone, sont plus polaires et passent donc plus difficilement la barrière hémato-encéphalique [210]. Le noyau pyrrolidine notamment retrouvé dans la famille des cathinones N-pyrrolidine (ex : MDPV), permet de diminuer la polarité de la molécule et ainsi d'augmenter les effets observés. De plus, elles sont considérées moins puissantes que leurs analogues, les amphétamines, car moins efficaces sur l'inhibition de la recapture des neurotransmetteurs. Ainsi, comparé aux doses utilisées par les consommateurs de MDMA, de méthamphétamine, les doses administrées par les utilisateurs des cathinones sont plus importantes pour avoir des effets recherchés semblables [197].

Après leur libération puis leur absorption, ces cathinones de synthèse subissent un métabolisme de phase I grâce aux isoenzymes du foie : les CYP450. La fonction cétone des dérivés de la cathinone est réduite en une fonction alcool. Ainsi, à partir de la cathinone, on obtient deux stéréoisomères : la cathine et la noréphédrine. L'éphédrone subit, quant à elle, une réduction de sa fonction cétone donnant l'éphédrine, suivi d'une N-déméthylation de la fonction amine conduisant à la formation de noréphédrine. En ce qui concerne la méphédrone, le métabolisme de phase I conduit à la formation de sept métabolites. En effet, la méphédrone subit une N-déméthylation de sa fonction amine primaire. Le métabolite ainsi formé subit, soit une oxydation du groupement méthyle du cycle aromatique, soit une réduction de la fonction cétone menant à un groupement hydroxyle [194].

D'autre part, la méphédrone subit aussi directement une oxydation suivie, soit d'une autre oxydation et d'une réduction, soit d'une N-déméthylation. Durant le métabolisme de phase II, la plupart des métabolites formés ont subi des réactions d'acétylation et/ou de glucuronidation. La méthylone, l'éthylone et la butylone, subissent quant à elles une désalkylation ou une réduction de la fonction cétone menant dans ce cas à un groupement hydroxyle. Elles subissent aussi une déméthylénation suivie d'O-méthylation grâce à l'enzyme COMT : Catechol O-méthyltransférase. Lors du métabolisme de phase II, les métabolites issus de la phase I possédant une fonction alcool subissent des glucuronidations et des sulfonations des groupements hydroxyles [201].

La MDPV et l' α -PVP subissent une réduction de leur fonction cétone. Elles rencontrent aussi plusieurs étapes d'hydroxylations suivies de déshydrogénations successives puis une oxydation menant dans le cas de la MDPV au catéchol et au méthoxycathécol pyrovalérone. Les cathinones de synthèse non métabolisées et leurs métabolites sont ensuite excrétés dans les urines [196].

6- Effets recherchés :

Les consommateurs de cathinones de synthèse recherchent la plupart du temps une euphorie, une augmentation de l'énergie, de la concentration, de la vigilance, de l'empathie, de l'aptitude à communiquer, de la libido, un spectaculaire éveil des sens, ainsi qu'une diminution de l'anxiété, de l'appétit et du sentiment d'insécurité [215].

Ces effets apparaissent généralement 30 à 45 minutes après administration et durent entre 1 et 3 heures [209].

7- Effets indésirables et toxicité :

Les effets indésirables augmentent exponentiellement lors d'usage intensif. Parmi les effets indésirables rencontrés lors d'intoxications chez les consommateurs de cathinones de synthèse, on retrouve des effets similaires à ceux observés avec le khat, [216, 217] c'est-à-dire des troubles :

- **Neurologiques** : des maux de tête, des vertiges, des étourdissements, des convulsions, des tremblements, des chutes, une confusion, une somnolence, une sudation exacerbée, une agitation psychomotrice, des myoclonies, une diminution de la mémoire à court terme, des paresthésies.

- **Cardiovasculaires** : essentiellement de la tachycardie, des palpitations, une hypertension artérielle, une hypovolémie, des douleurs au thorax, une vasoconstriction périphérique responsable d'une décoloration des mains pouvant conduire à des cardiomyopathies ischémiques ou des infarctus du myocarde et des arrêts cardiaques.

- **Gastro-intestinaux** : des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des dysfonctions hépatiques.

- **Respiratoires** : de la tachypnée, des essoufflements, des insuffisances et arrêts respiratoires.

- **Musculaires** : une vasoconstriction périphérique, une rhabdomyolyse et une augmentation de l'enzyme créatine phosphokinase (CPK).

- **Rénaux** : une hyponatrémie pouvant conduire à un œdème cérébral, une hyperkaliémie, une hyperuricémie, une augmentation de la créatininémie, des insuffisances rénales aiguës, des lésions rénales.

- **Ophtalmiques** : une mydriase, une vision floue, des mouvements d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire encore appelés nystagmus.

- **Hématologiques** : une thrombocytopénie, une anémie, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

- **ORL** : des épistaxis, des irritations orales et pharyngées, un trismus c'est-à-dire des contractions involontaires des muscles des mâchoires qui empêchent la bonne ouverture de la bouche, un bruxisme c'est-à-dire un grincement ou un serrement intempestif des dents.

- **Cutanés** : un rash cutané, une détérioration de la peau, des infections locales, des abcès, des croûtes, des nécroses tissulaires dont la fasciite nécrosante, une thrombose veineuse, principalement retrouvés lors d'injections intraveineuses.

- De plus, on observe une **hyperthermie**, des **douleurs osseuses**, un **syndrome sérotoninergique** (avec une tachycardie, une hypertension, des palpitations, une vasoconstriction périphérique et des convulsions)

- **Psychiatriques** : une agitation et une agressivité exacerbée, une anxiété menant à des attaques de panique et à des changements de personnalité, une anorexie, des hallucinations, une paranoïa, un délirium, une anhédonie c'est-à-dire une incapacité à ressentir les émotions positives, des comportements psychotiques, une dépression, une tendance suicidaire avec des passages à l'acte, un excès de violence menant parfois à des automutilations, des comportements meurtriers, des comas, ou bien à des issues parfois fatales [199].

Ce sont la plupart du temps les intoxications aiguës qui sont responsables de décès. Lors d'intoxications aiguës aux cathinones de synthèse, les effets indésirables observés peuvent durer de quelques heures à plusieurs jours [209].

Les cathinones de synthèse entraînent aussi une forte dépendance et une tolérance.

8- Méthodes analytiques recommandées pour l'identification des cathinones de synthèse :

Une des principales caractéristiques des cathinones réside dans le fait qu'elles restent souvent mal détectées, ce qui explique en partie leur succès auprès des consommateurs. En effet, une fois absorbées ces cathinones de synthèse sont très vite métabolisées en molécules qui ne sont pas toujours bien identifiées [134].

Pourtant, des méthodes de détection ont été mises en place permettant de les identifier et de les doser [218]. Devant les consommations et les intoxications en augmentation et devant le nombre de cathinones de synthèse différentes vendues sous des appellations tout aussi variées, des méthodes simples et rapides doivent être en mesure d'en détecter et d'en quantifier le plus grand nombre possible [219].

8.1- Nature des prélèvements :

Des tests de détection des cathinones de synthèse dans les liquides biologiques, principalement le sang et l'urine, existent mais ils ne sont pas pratiqués en routine à l'hôpital [220]. On peut utiliser aussi pour leur détection les tissus (même en post mortem) ou les cheveux.

8.2- Extraction :

Les échantillons doivent être préparés en fonction de l'aspect des substances à analyser comme suit [221]:

- Poudre: Préparer une solution dont la concentration s'élève à environ 1 mg/ml dans du méthanol.
- Comprimés: Réduire en poudre fine un nombre représentatif de comprimés (selon la procédure d'échantillonnage) et préparer une solution de la même manière que pour la poudre.
- Gélules: Retirer le contenu d'un échantillon représentatif de gélules et préparer une solution de la même manière que pour la poudre.
- Seringue ou verrerie: Doivent être lavées avec une très petite quantité de méthanol.

8.3- Méthodes d'analyse :

8.3.1- Méthodes de dépistage et d'orientation :

8.3.1.1- Tests colorimétriques présomptifs :

Les tests présomptifs sont des tests non spécifiques qui peuvent être utilisés pour déterminer à quelle classe de composés une substance appartient. En revanche, ils ne peuvent servir à identifier un composé particulier au sein de la classe en question. Par conséquent, ces tests préliminaires doivent toujours être accompagnés d'essais de confirmation [221].

L'un des tests présomptifs les mieux adaptés aux cathinones de synthèse est le test de Zimmermann, qui donne un résultat clair et sans ambiguïté pour les sels de chlorhydrate ou de bromhydrate dans la plupart des cas [221].

8.3.1.2- Réactions microcristallines :

Les réactions microcristallines permettent d'identifier les substances de manière rapide, simple et extrêmement sensible. Les cristaux issus de la réaction entre le composé cible et un réactif chimique sont analysés au moyen d'un microscope polarisant puis comparés à des substances de référence. En général, pour effectuer cette comparaison, on utilise des photographies de cristaux connus, des étalons de référence ou des échantillons de drogue connus. Des procédures faisant intervenir du chlorure de mercure ont été décrites et, dans ce cas, il a été observé que la méphédronne formait des « pales de roues à aubes et des rosettes constituées de lames » caractéristiques (fig. 24) [222].



Figure 24 : Cristaux en forme de « pales de roues à aubes et de rosettes constituées de lames » que l'on observe si l'on effectue une réaction microcristalline et que l'échantillon contient de la méphédronne [223]

8.3.1.3- Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) :

La RMN est une technique d'analyse puissante qui peut être utilisée pour déterminer la structure d'une molécule et connaître la pureté d'une drogue (lorsque les conditions d'analyse sont satisfaisantes). Il est possible de faire correspondre avec certitude les résonances et les groupes fonctionnels d'une molécule à l'aide d'expériences RMN à une dimension mettant en jeu le spectre du proton (^1H) et du carbone (^{13}C) et de la combinaison d'expériences de corrélation bidimensionnelles comme NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) ou HMQC (Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation) [221].

8.3.2- Méthodes de confirmation :

8.3.2.1- Chromatographie en phase gazeuse/ spectrométrie de masse (CPG/SM) :

La CPG/SM, l'une des techniques les plus fréquemment employées pour identifier les échantillons de drogue d'intérêt criminalistique, peut être utilisée comme essai de confirmation pour les cathinones. Elle offre deux moyens d'analyse indépendants (la séparation chromatographique et les données relatives à la fragmentation). Il existe un large éventail d'appareils différents et l'analyse doit être effectuée à l'aide de colonnes capillaires classiques. Cette CPG/SM après dérivation constitue la méthode de choix pour rapidement identifier et doser les cathinones de synthèse sous forme de poudre [221].

8.3.2.2- Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) :

La LC-MS/MS est une technique de confirmation puissante qui combine les possibilités de séparation de la CLHP classique et les capacités de détection d'un spectromètre de masse en tandem, ce qui accroît considérablement la sélectivité. Ses faibles LDD permettent d'analyser des traces et des échantillons biologiques comme le sang ou les cheveux. Grâce à sa sensibilité et à sa sélectivité élevées, la LC-MS/MS convient à l'analyse tant qualitative que quantitative des cathinones de synthèse contenues dans des substances saisies ou dans des échantillons biologiques [221].

La LC-MS/MS souvent après extraction liquide/liquide représente donc l'unique méthode permettant de les identifier et de les doser dans les liquides biologiques tels que l'urine, le sang ou les tissus (même en post mortem) [221].

8.3.2.3- Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) :

La FTIR permet de confirmer l'identité d'une substance. Il est donc possible d'identifier de manière certaine une cathinone de synthèse grâce à l'unicité de son spectre. Le spectre infrarouge des poudres considérées comme relativement pures peut être obtenu directement à l'aide de la technique des pastilles de KBr [221].

La technique des pastilles de KBr consiste à réduire un échantillon sec en poudre très fine puis à mélanger à peu près 2 mg de l'échantillon homogénéisé à 200 mg de bromure de potassium soigneusement séché et broyé. Ce mélange est ensuite pressé afin d'obtenir une fine pastille transparente. Le bromure de potassium doit être de « qualité infrarouge » et séché à 105 °C pendant au moins une heure. Il peut être conservé dans un dessiccateur contenant un déshydratant puissant (gel de silice) ou laissé dans le four puis retiré en temps utile [221].

9- Noms de rue :

Tableau V : Noms de rue des cathinones de synthèse [201]

Cathinones de synthèse	Noms de marque (Noms de rue)
Méphédronne : 4 -methylnethcathinone	Meph, Drone, 4-MMC, MMCat, MMC hammer, Subcoca, TopCat,, Meow Meow, M-Cat, Bubles, Diablo XXX, Blow...
Méthylone : 3,4-methylenedioxy-N-methylathinone	Explosion, M1
MDPV	Magic, White Horse, Powdered Rush, Super Coke, Black Rob, MDPK, Maddie, MTV, PV, Cloud 9
Naphyrone : naphtylpyrovalérone	Energy-1, NRG-1, Rave
4-Méthylmethcathinone	4-MEC
Éphédronne : Methcathinone	CAT

III- PHENETHYLAMINES :

1- Historique :

Les phénéthylamines Constituent la troisième catégorie par ordre de fréquence parmi les NPS, après les cannabinoïdes de synthèse et les cathinones synthétiques, elles présentent des propriétés stimulantes comme les amphétamines. Des modifications de leur structure sont à l'origine des propriétés hallucinogènes [56].

Elles représentent une vaste classe de produits psychoactifs. Elles sont d'origines à la fois naturelle et synthétique et regroupent énormément de sous classes et de produits. Les plus connus d'entre eux sont l'ecstasy (MDMA) et les amphétamines qui ne seront pas développés dans cette partie car ils ne sont pas considérés comme « nouvelles » drogues de synthèse par contre les substances utilisées à des fins récréatives dérivées de la cathinone seront développées dans cette dernière (fig. 25) [64].

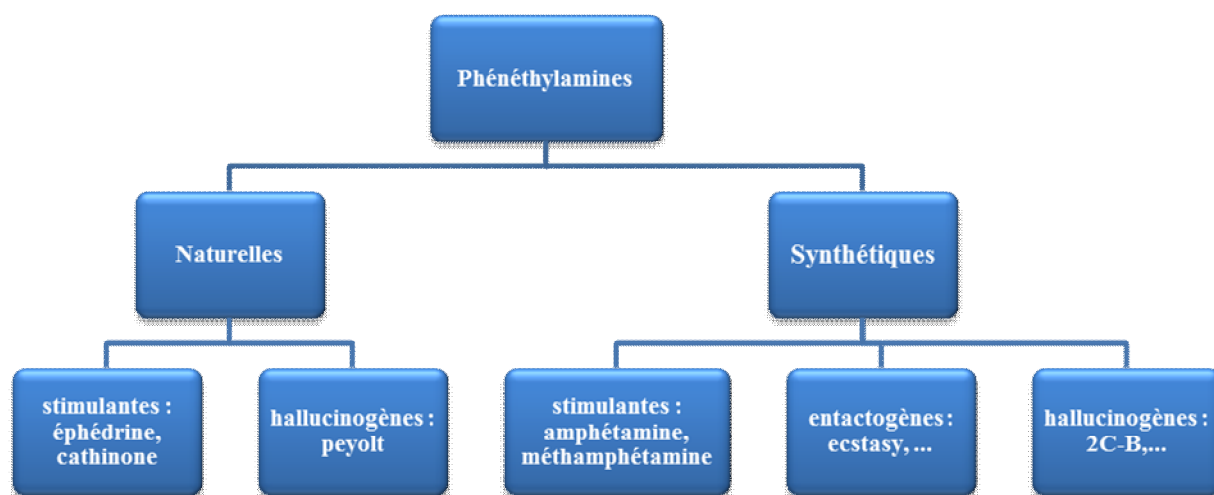


Figure 25 : Les différentes phénéthylamines [64]

Les molécules dérivées de phénéthylamines sont nombreuses et leur utilisation en tant que drogue est très ancienne. Les dérivés naturels issus de plantes sont consommés depuis des siècles (comme le peyolt ou la cathinone), et de nombreux dérivés synthétiques sont déjà

interdits et considérés comme stupéfiants, comme les amphétamines ou la MDMA (ecstasy), très populaire au milieu des années 1980 et classée définitivement sur la liste I de la convention de 1971 en 1988 [224].

Les dérivés synthétiques phénéthylaminés comme « designer drugs » sont apparus tardivement sur le marché des drogues récréatives. Leur première apparition dans la plupart des pays et régions (sauf l'Afrique) était avant 2008. Bulgarie, l'Irlande, la Lettonie et la Turquie ont annoncé leur première apparition en 2009, tandis que la Mongolie et la Nouvelle-Zélande ont signalé la première apparition de phénéthylamines en 2011 [W17].

2- Épidémiologie :

L'intérêt pour ces substances a augmenté avec la publication du livre « Phenethylamines I Have Known and Loved (PIHKAL) » en 1991. À partir de ce moment, les phénéthylamines substituées comme la 4-bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine (2C-B) ont été rencontrées sur le marché international de la drogue. Cependant, après quelques années, d'autres phénéthylamines ont commencé à apparaître [225].

Depuis 2005, les phénéthylamines les plus couramment rencontrés dans l'UE comprennent les 4-fluoroamphétamine (4-FA), le 2, 5-diméthoxy-4-iodophenethylamine (2C-I), et 2,5-diméthoxy-4-éthylphénéthylamine (2C-E) mais le 2C-B était toujours le « nouveau » phénéthylamine le plus fréquemment rapporté à l'EMCDDA [226].

Le 2C-B et le 4-FA étaient les NPS les plus fréquemment détectés aux Pays-Bas et en Europe en 2013. En outre, les benzofuranes ont aussi été fréquemment décelés : (5-(2-aminopropyl) benzofurane (5-APB) ou 6-(2-aminopropyl) benzofurane (6-APB)) et ils ont d'abord été signalés à l'EMCDDA en 2010 et 2011. Depuis lors, leur présence sur le marché des drogues illicites a rapidement augmenté. Par exemple, le 6-APB a été parmi les plus fréquemment offerts NPS dans les magasins en ligne en 2012 [225].

La prévalence de l'utilisation de « benzodifuranes » en 2012 était de 2,7% et de 2,3% chez les visiteurs des boîtes de nuit au Royaume-Uni. Aux Pays-Bas, la prévalence de l'utilisation de 2C-B et de 4-FA en 2013 était d'environ 10%. En 2014 une nouvelle méthode d'enquête sur les tendances de l'usage de drogues a été appliquée, dans laquelle des

échantillons d'urine groupés recueillis à partir d'urinoirs autonomes dans le centre de Londres ont été analysés. Au cours d'une période de 6 mois, cela a abouti à la détection de 13 NPS, y compris méphédron et 5-APB [227].

3- Structure et relation structure-activité :

3.1- Structure :

On peut diviser les phénéthylamines en plusieurs familles :

- La série des 2C
- La série D
- Série des benzodifuranes ou fly
- Autres phénéthylamines

Toutes les molécules de ces familles contiennent le noyau phénéthylamine dans leurs structures (fig. 26).

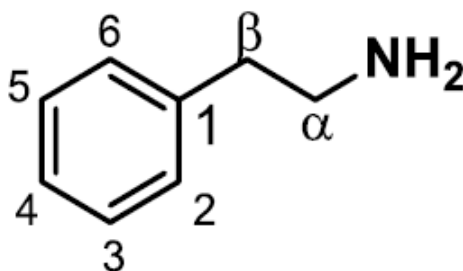


Figure 26: Structure du noyau phénéthylamine [W18]

3.1.1- La série des 2C :

Les 2C-x est le nom général pour les phénéthylamines psychédéliques contenant des groupes méthoxy (O-CH₃) se trouvant en position 2 et 5 de l'anneau benzène. La famille des 2C-x sont des analogues de la mescaline (fig.27). Dans la famille classique des 2C-x, R₃ n'est autre que la molécule d'hydrogène [228].

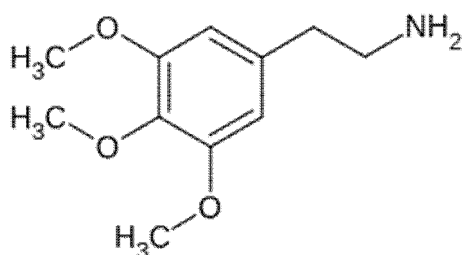


Figure 27 : Structure de mescaline [228]

La plupart des molécules 2C-x ont été découvertes dans les années 1970 et 1980 par le Docteur Alexander "Sasha" Shulgin et publiées dans son livre « PIHKAL ». Le Dr Alexander Shulgin a également inventé le terme 2C, le « 2C » est un acronyme pour les deux atomes de carbone entre l'anneau benzène et le groupe amine [228].

Tableau VI : Structure des molécules de la série des 2C [W19]

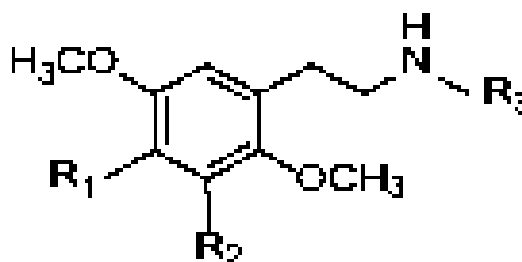


Figure 28: Structure générale des molécules de la série 2C-x [W19]

R ₁	R ₂	R ₃	Nom chimique	Nom commun
Cl	H	H	4-chloro-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-C
Cl	H	CH ₂ C ₆ H ₅ OCH ₃	1-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]-2-ethanamine	2C-C-NBOMe
CH ₃	H	H	4-methyl-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-D
CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅ OCH ₃	1-(4-methyl-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]-2-ethanamine	2C-D-NBOMe

C₂H₅	H	H	4-ethyl-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-E
F	H	H	4-fluoro-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-F
CH₃	CH ₃	H	3,4-dimethyl-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-G
H	H	H	2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-H
I	H	H	4-iodo-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-I
i-Pr(isopropyl)	H	H	4-isopropyl-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-IP
NO₂	H	H	4-nitro-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-N
isopropoxy	H	H	4-isopropoxy-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-O-4
C₃H₇	H	H	4-propyl-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-P
SeCH₃	H	H	4- methylseleneo-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-SE
SCH₃	H	H	4-methylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-T
SC₂H₅	H	H	4-ethylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-T-2
i-PrS (isopropylthio)	H	H	4-isopropylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-T-4
SC₅H₇	H	H	4-propylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-T-7
CF₃	H	H	4-trifluoromethyl-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-TFM
CH=CH₂	H	H	4-ethenyl-2,5-dimethoxyphenethylamine	2C-V
C≡CH	H	H	4-ethynyl-2,5-dimethoxyphenylethylamine	2C-YN
H	H	CH ₂ C ₆ H ₅ OCH ₃	1-(2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl] ethanamine	25H-NBOMe
I	H	CH ₂ C ₆ H ₅ OCH ₃	1-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl) methyl]ethanamine	25I- NBOMe, 2C-I-NBOMe

3.1.2- La série D:

Les structures des molécules de cette série se diffèrent de celles de la série 2C par la position des méthoxy sur le cycle. On les retrouve ici en position 3 et 6.

Tableau VII: Structure des molécules de la série D [W19]

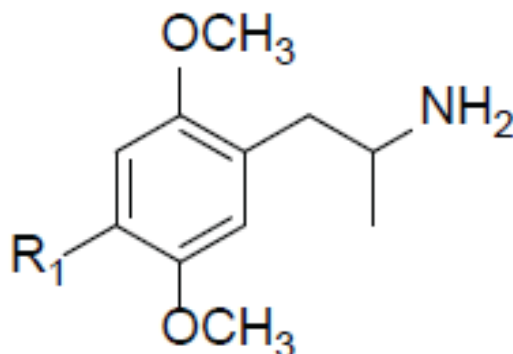


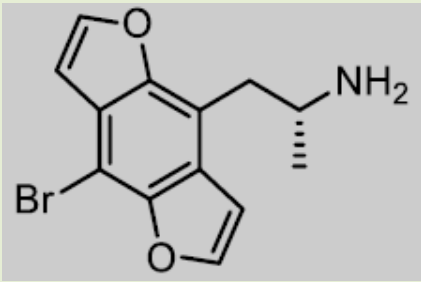
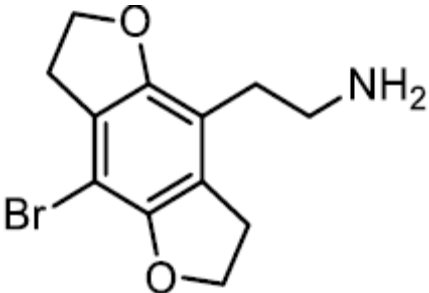
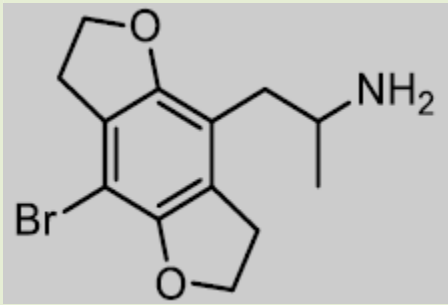
Figure 29 : Structure générale des molécules de la série DOx [W19]

R ₁	Nom chimique	Nom commun	Abréviation
Cl	1-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-propan-2-amine	2,5-Dimethoxy-4-chloroamphetamine	DOC
I	1-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-propan-2-amine	2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine	DOI

3.1.3- Série des benzodifuranes ou fly:

Les substituants méthoxy dans cette série sont inclus dans un cycle furane. Les structures de ces molécules forment comme une sorte d'une aile de chaque côté du noyau phényléthylamine d'où leur surnom fly (qui signifie en anglais mouche ou voler).

Tableau VIII : Structures des molécules de la famille des benzodifuranes ou fly [W19]

Structure	Nom chimique	Nom commun
	1-(4-Bromofuro[2,3-f][1]benzofuran-8-yl)propan-2-amine	Bromo-Dragonfly
	2-(8-bromo-2,3,6,7-tetrahydrofuro [2,3-f][1]benzofuran-4-yl)ethanamine	2C-B-fly
	1-(8-bromo-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[2,3-f][1]benzofuran-4-yl)-propan-2-amine	3C-B-fly

3.1.4- Autres phénéthylamines :

Les autres phénéthylamines sont pour la plupart des analogues dérivés des amphétamines. On retrouve dans leur structure la fonction phényléthylamine substituée en diverses positions tant sur le cycle que sur les carbones de la chaîne éthylique.

Tableau IX : structures des autres phénéthylamines [W19]

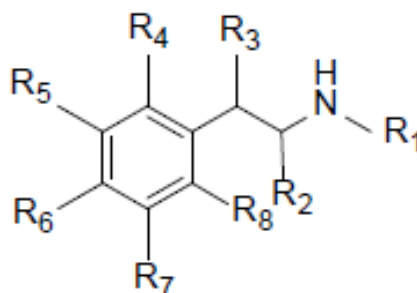


Figure 30 : structure globale des phénéthylamines [W19]

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Nom chimique	Nom commun	Abréviation
H	CH ₃	H	H	H	H	-O-CH=C H-		1-benzofuran-4-ylpropan-2-amine	4-(2-Aminopropyl)benzofuran	4-APB
CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-methylpropan-2-amine	3,4-Dimethoxymethamphetamine	DMMA
H	CH ₃	H	H	H	F	H	H	1-(4-fluorophenyl)propan-2-amine	4-Fluoroamphetamine	4-FA, PFA
CH ₃	CH ₃	H	H	H	F	H	H	N-methyl-1-(4-fluorophenyl)propan-2-amine	4-Fluoromethamphetamine	4-FMA
CH ₃	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	N-methyl-1-(4-methoxyphenyl)propan-2-amine	p-Methoxymethamphetamine, 4-Methoxymethamphetamine	PMMA
CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H	N-methyl-1-(4-methylphenyl)propan-2-amine	4-Methylmethamphetamine	4-MMA

3.2- Relation structure-activité :

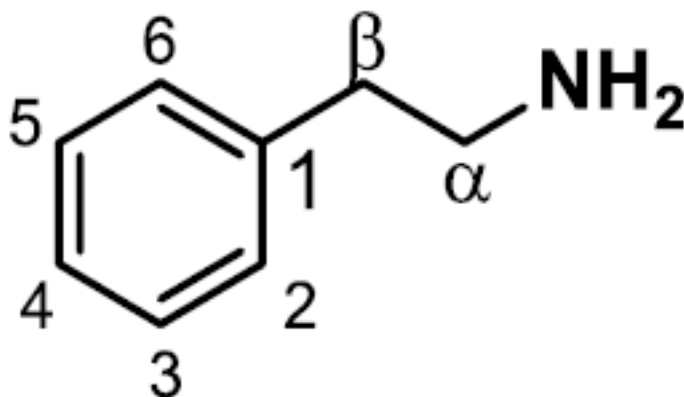


Figure 31 : Structure du noyau phénéthylamine [W18]

C'est la substitution du cycle aromatique en position 2, 4 et 5 et particulièrement par des groupements méthoxy qui confère l'activité hallucinogène (fig. 31). En effet, ces substituants rapprochent structuralement le noyau phénéthylamine de la mescaline. Le remplacement de ce substituant par un éthoxy (ou tout allongement de la chaîne jusqu'à 4 carbones) augmente la puissance hallucinogène des dérivés [224].

L'activité est maximale si la substitution par le groupement méthoxy s'effectue en 2 et 5. Elle est également favorisée si le substituant en position 4 se trouve être une chaîne alkyle, augmentant la lipophilie et donc la pénétration au travers de la barrière hémato-encéphalique mais également la durée de vie en comparaison avec un groupement fortement métabolisable du fait de leur exposition spatiale favorable à l'action des enzymes des métabolismes oxydatifs (position para) [224].

La substitution de la chaîne éthyle de la phényléthylamine a également son importance: un groupement alkyle et particulièrement un méthyle en α augmente l'activité quand une substitution en β la limite. La stéréochimie a également son importance : les dérivés R(-) ont une activité hallucinogène supérieure [224].

4- Présentation et mode de consommation :

Les phénéthylamines sont généralement disponibles sous forme de pilules (fig. 32), mais les FLY composés sont généralement vendus sous forme de poudre, alors que des doses orales (sur un bout de papier buvard) sont généralement disponibles pour les « substances de D ». L'ingestion est la voie la plus commune de l'administration de phénéthylamines [W19].



Figure 32 : Présentation commerciale des phénéthylamines de synthèse [W20, W21]

5- Pharmacologie :

5.1- Mécanisme d'action :

Les phénéthylamines ont une activité hallucinogène due à leur propriété agoniste pour les récepteurs sérotoninergiques 5-hydroxytryptamine (5HT)_{2A} et 5HT_{2C} [229]. Le mécanisme est complexe et non encore parfaitement élucidé, car l'agonisme de ces récepteurs induit un effet hallucinogène quand un excès de sérotonine ne le produit pas [228].

Ces molécules, et particulièrement la famille des 2C, ont également une activité agoniste α adrénergique sympathomimétique, et une activité inhibitrice de la recapture des monoamines cérébrales (DA, sérotonine et NA) [229].

5.2- Toxicocinétique :

Compte tenu de leur structure relativement simple, le métabolisme des phénéthylamines se fait en deux temps. Les dérivés méthoxylés subissent une O-déméthylation hépatique, en plus d'une désamination par les monoamines-oxydase (MAO) A et B dans une moindre mesure [229].

6- Effets recherchés :

À faible dose, les phénéthylamines renforcent la vigilance, donnent de l'énergie aux personnes fatiguées et augmentent l'endurance. Elles ont généralement des propriétés anorexigènes. À forte dose, elles induisent une sensation d'euphorie, renforcent l'estime de soi (notamment diminution de la peur, de l'anxiété et de l'insécurité), mais peuvent également augmenter la tension artérielle, la température corporelle (hyperthermie) et le rythme cardiaque, causer des hallucinations et entraîner la mort par arrêt cardiaque, attaque ou atteinte du cerveau (commençant par une perte de mémoire). Leur consommation peut provoquer diverses formes de psychose et de paranoïa liées aux drogues [14].

Les phénéthylamines plus psychédéliques entraînent généralement une intensification des sens (ouïe, toucher, odorat, vue, goût) et ont donc des effets aphrodisiaques; elles créent différents effets hallucinogènes, même à faible dose, et provoquent diverses distorsions mentales, auditives et visuelles [14].

7- Effets indésirables et toxicité :

Les phénéthylamines inclus dans la « série D » sont décrits comme plus durable, plus efficace et aurait plus susceptibles d'induire une vasoconstriction que les autres membres de la famille de Phényléthylamines. Les effets indésirables rapportés associés à l'utilisation des dérivés de la « série D » incluent l'agitation, tachycardie, mydriase, des hallucinations, une ischémie sévère des membres, des convulsions, une insuffisance hépatique et rénale [W22].

Bromo-Dragonfly a également été associé à un nombre de décès dans Scandinavie. Un cas de psychose aiguë après ingestion de 4-isopropylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-T-4) a été signalé au Japon. Trois cas mortels liés à l'utilisation de 4-propylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-T-7) ont été identifiés, dont deux impliqués poly-consommation de drogues utiliser [W22].

Paraméthoxyamphétamine (PMA), PMMA et 4 méthylthioamfetamine ont été le plus souvent associée à des décès accidentels que les autres phénéthylamines. PMA et PMMA sont connus pour avoir une toxicité particulièrement élevée, mais il n'y a pas de données disponibles sur les décès associés à leur utilisation. Les observations cliniques ont rapporté une hyperthermie sévère suite à l'utilisation de ces substances [W22].

8- Méthodes analytiques recommandées pour l'identification des phénéthylamines :

8.1- Nature des prélèvements :

Les matrices biologiques les plus utilisées pour la détection des phénéthylamines sont les urines [230].

8.2- Extraction et préparation des échantillons :

En général, les tests de dépistage immunologique nécessitent fort peu de préparation des échantillons. Il n'est pas nécessaire d'hydrolyser les urines car les dosages immunologiques mesurent à la fois les formes libres et conjuguées de la drogue et/ou de ses métabolites. Il peut être nécessaire d'ajuster le pH ou de centrifuger l'urine pour en éliminer la turbidité [230].

- 9- En ce qui concerne l'extraction pour préparer les échantillons pour la chromatographie, c'est l'extraction en phase solide qui est recommandée [230]. C'est une méthode de préparation de l'échantillon au cours de laquelle des composés en solution ou en suspension dans une phase liquide sont séparés des autres éléments du mélange par adsorption sélective sur une phase solide en fonction de leurs propriétés physico-chimiques. Ce procédé utilise une phase **stationnaire** composé d'un adsorbant ou d'un polymère à empreinte moléculaire [231].

8.3- Méthodes d'analyse :

8.3.1- Méthodes de dépistage et d'orientation :

8.3.1.1- Dosages immunologiques :

Ces dosages n'étant pas spécifiques, tout résultat positif doit être confirmé par une deuxième méthode, plus spécifique. Aucun seuil de concentration ou de limite de détection n'a été établi pour les phénéthylamines de synthèse. Toutefois, les données relatives aux réactions croisées peuvent être comparées aux niveaux de réactions croisées et aux seuils de concentration pour l'amphétamine et la méthamphétamine et permettent de se faire une idée des seuils concernant les phénéthylamines synthétiques [230].

8.3.1.2- Chromatographie sur couche mince (CCM) :

Les méthodes CCM demandent peu d'investissements en biens d'équipement et autres frais d'installation, mais exigent beaucoup de main-d'œuvre et sont généralement moins sensibles que d'autres. Il faut une très grande expérience pour les appliquer avec précision, vu le caractère subjectif de l'interprétation des résultats. Elles sont recommandées comme test de confirmation des résultats des dépistages immunologiques, et comme test initial quand les coûts salariaux revêtent moins d'importance que les dépenses en capital, à la condition de disposer d'un personnel qualifié [230].

Quand, faute de ressources, le laboratoire doit s'en tenir à la seule méthode CCM, les résultats du dosage d'un spécimen ne doivent pas constituer la preuve unique de la présence ou de la consommation d'une drogue, vu que cela risque d'être lourd de conséquences pour la personne concernée. Si le laboratoire ne dispose pas d'un appareillage plus perfectionné, mieux vaut procéder à un test de confirmation à l'aide d'un autre mélange de solvants au moins et/ou d'un réactif de détection [230].

8.3.2- Méthodes de confirmation :

8.3.2.1- Chromatographie en phase gazeuse (CPG) :

C'est une méthode sensible et spécifique de confirmation, mais elle nécessite un appareillage très cher et un personnel qualifié et expérimenté [230].

Pour la CPG, il existe deux méthodes [230] :

- Méthode avec dérivation de l'échantillon
- Méthode sans dérivation de l'échantillon : technique de la colonne à remplissage

8.3.2.2- Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse (CPG-SM) :

Le couplage CPG - SM est la méthode la plus sensible et la plus spécifique de confirmation de la présence d'une drogue dans un spécimen biologique. C'est celle qui exige le plus d'investissements en capital, en formation et en entretien, mais c'est également celle qui risque le moins d'être contestée devant un tribunal [230].

8.3.2.3- Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) :

La CLHP est extrêmement sensible et spécifique pour la confirmation de résultats positifs des tests présomptifs, mais elle exige un appareillage plus coûteux que la CCM ou le dosage immunologique. Vu sa haute technicité, elle requiert aussi un personnel très qualifié et expérimenté [230].

Deux méthodes sont indiquées ci-après pour le dosage des phénéthylamines de synthèse dans l'urine par CLHP.

- Méthode sans dérivation [232]
- Méthode avec dérivation [233]

9- Noms de rue :

Tableau X : Noms de rue des phénéthylamines de synthèse [W19]

Phénéthylamines de synthèse	Noms de marque (Noms de rue)
2C-E	Europa
4-FA	4-FMP para-fluoroamphetamine RDJ
PMMA	4-MMA Methyl-MA

IV- PIPERAZINES :

1- Historique :

Les pipérazines ont été décrits comme des « produits pharmaceutiques défaillants », comme certains les avaient évalués en tant qu'agents thérapeutiques potentiels par les compagnies pharmaceutiques, mais jamais mises sur le marché [W23]. Généralement utilisées en recherche pharmacologique, ces molécules sont détournées de cet emploi pour leurs propriétés psychotropes proches de la MDMA [234, 235].

Au début des années 2000, l'usage récréatif des pipérazines N-substituées s'est développé. Parmi ces molécules, deux types de structures donnent lieu à un usage abusif: les benzylpipérazines, dont la BZP est le chef de file et les phénylpipérazines parmi lesquelles la 1-(3-trifluorométhylphényl) pipérazine (TFMPP), la mCPP et la 1-(4-méthoxyphényl)-pipérazine (MeOPP) [236].

La BZP a été initialement conçu comme un antidépresseur potentiel. Dans les années 1980, il a été utilisé en Hongrie pour fabriquer piberaline, une substance commercialisé comme un antidépresseur, mais retirée par la suite. À la fin des années 1990, la BZP a émergé en Nouvelle-Zélande comme une « alternative légale » de MDMA et de la méthamphétamine. En Europe, son utilisation a été signalée pour la première fois en Suède en 1999, mais il ne s'est répandu comme une NPS à partir de 2004 jusqu'à ce que les contrôles sur la substance ont été introduits en 2008, dans l'UE [W23].

La mCPP, serait plus répandue que la BZP dans certaines régions du monde, elle a été développé à la fin des années 1970 et est utilisée comme intermédiaire dans la fabrication de plusieurs antidépresseurs, comme la trazodone et la néfazodone. La TFMPP est presque toujours perçue en combinaison avec la BZP à produire les entactogènes effets de la MDMA [W23].

En Europe, les systèmes d'observation des drogues et des toxicomanies, ainsi que les services de police, rapportent un trafic et un usage croissant des pipérazines. En France, les signalements concernant ce type de substances sont de plus en plus fréquents notamment depuis 2005 pour la mCPP et depuis le second semestre 2006 pour la BZP et la TFMPP, mais

ni la BZP ni d'autres pipérazines ne sont sous contrôle international, bien que plusieurs (BZP, TFMPP, mCPP, 1-(3,4-methylenedioxybenzyl) piperazine (MDBP)) ont été pré-examinées par le Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance en 2012. Plusieurs pays ont introduit des mesures de contrôle nationales sur pipérazines [W23].

2- Épidémiologie :

Les données de prévalence sur l'usage de la BZP et autres pipérazines sont très limitées. Une enquête en ligne menée fin 2009, en collaboration avec le magazine Mixmag, a montré que, parmi le groupe d'utilisateurs dits « clubbers » (milieu festif) 25,8 % avaient expérimenté la BZP au moins une fois au cours de leur vie et que 12,1 % l'avaient expérimenté au cours de l'année 2010. En 2011, la même enquête a montré une baisse à 17,2 % pour ceux qui ont essayé la BZP au moins une fois, et 5,0 % pour ceux qui ont essayé au cours de l'année 2011 [W24].

3- Structure et relation structure-activité :

3.1- Structure :

Les pipérazines substituées sont des amines dibasiques sans stéréo-isomères. Ce sont des substances synthétiques [W24]. Ils sont des hétérocycles de synthèse dont la structure est caractérisée par la présence d'un noyau pipérazine [237]. La BZP, normalement produite commercialement sous forme de dihydrochlorure et de sels phosphate ou citrate, est étroitement apparentée à de nombreuses diphénylméthylpipérazines, comme la cyclizine (1-diphényl-méthyl-4-méthylpipérazine), qui ont trouvé usage en tant que médicaments antihistaminiques/anti-émétiques. D'autres dénominations chimiques pour la mCPP sont méta-chlorophénylpipérazine, 1-(3-chlorophényl) pipérazine, 3CPP et 3Cl-PP. Ces abréviations doivent être utilisées avec précaution, car le terme « CCP » est également utilisé pour un herbicide non apparenté, l'acide 2-(4-chlorophénoxy) propionique [W24].

Les dérivés de la pipérazine ne sont chimiquement similaires à aucune des substances plus courantes faisant l'objet d'une utilisation abusive, mais ont un lien plus éloigné avec la PCP et la 1-phényléthylamine et ses dérivés. Le fait de suggérer que la BZP et d'autres dérivés de la pipérazine sont extraits du poivrier peut avoir pour origine la confusion avec une substance non apparentée, la pipérine, un constituant du poivre noir (*Piper nigrum*) [W24].

Il existe deux isomères de position de la mCPP, à savoir la 1-(4-chlorophényl) pipérazine (également appelée pCPP, para-CPP, 4CPP et 4Cl-PP) et la 1-(2-chlorophényl) pipérazine, (également appelée oCPP, ortho-CPP, 2CPP et 2Cl-PP). Tous deux sont disponibles commercialement. Des isomères de position similaires existent pour d'autres phénylpipérazines substituées [W24].

Deux sous familles de pipérazines sont utilisées comme substances psychoactives.

3.1.1- Les 1-phénylpipérazines :

Les 1-phénylpipérazines possèdent un noyau pipérazine dont les fonctions amines sont substituées respectivement en position 4 par un groupement R4 variable et en position 1 par un noyau phényle substitué en ortho, méta ou para [W24].

Tableau XI : Structure des 1-phénylpipérazines [W24]

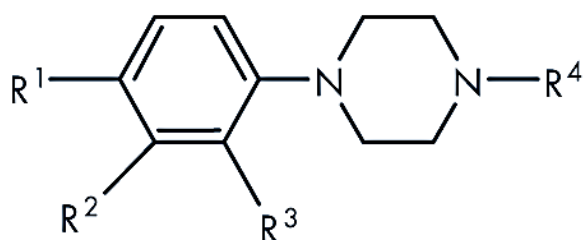


Figure 33 : Structure générale des 1-phénylpipérazines [W24]

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Nom
H	Cl	H	CH ₂ CH ₂ -CH ₂ Cl	1-(3-chlorophényl)-4-(3-chloropropyl)pipérazine (mCPCPP)
H	Cl	H	H	1-(3-chlorophényl)pipérazine (mCPP)
Cl	H	H	H	1-(4-chlorophényl)pipérazine (pCPP)
F	H	H	H	1-(4-fluorophényl)pipérazine (pFPP)
H	H	MeO	H	1-(2-méthoxyphényl)pipérazine (oMeOPP)
MeO	H	H	H	1-(4-méthoxyphényl)pipérazine (pMeOPP)
H	méthyle	H	H	1-(3-méthylphényl)pipérazine (mMPP)
méthyle	H	H	H	1-(4-méthylphényl)pipérazine (pMPP)
H	CF ₃	H	H	1-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine (TFMPP)

3.1.2- Les 1-benzylpipérazines :

Cette fois-ci notre noyau pipérazine est substitué par un groupement variable en R4 et par un benzyle invariable en position 1.

Tableau XII : Structure des 1-benzylpipérazines [W24]

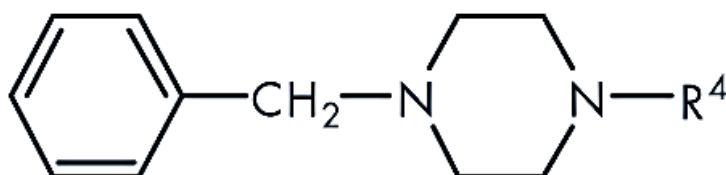


Figure 34 : Structure générale des 1-benzylpipérazines [W24]

R ⁴	Nom
Méthyle	1-benzyl-4-méthylpipérazine (MBZP)
H	1-benzylpipérazine (BZP)
C ₆ H ₅ -CH ₂	1,4-dibenzylpipérazine (DBZP)

3.2- Relation structure-activité :

Les pipérazines sont une famille particulière : elles n'ont aucune analogie de structure avec quelque drogue classique que ce soit. Elles adhèrent à la définition des NPS en terme d'analogie avec des drogues connues uniquement par leurs effets similaires [64].

Comme toutes les structures carbonées et contenant un ou plusieurs atomes d'azote, les pipérazines ont une affinité certaine pour les récepteurs des amines neurotransmettrices cérébrales (DA, acétylcholine, sérotonine, (nor) adrénaline). Leur structure hydrocarbonée leur confère une lipophile leur assurant un passage de la barrière hémato encéphalique jusqu'au cerveau [64].

4- Présentation et mode de consommation :

Les dérivés de la pipérazine se trouvent généralement sous forme de comprimés ou des gélules, mais il existe aussi des poudres libres (fig. 35). Les comprimés portent souvent des logos similaires à ceux présents sur les comprimés d'ecstasy [W24]. La teneur des comprimés ou des gélules est, en général, comprise entre 75 et 250 mg pour la BZP [238, 239], entre 8 et 80 mg pour la mCPP [240] et entre 25 et 100 mg pour la TFMPP [241]. On rencontre moins fréquemment des solutions. Il n'y a pas de médicaments autorisés dans l'UE contenant de la BZP ou l'une des autres substances citées dans cette partie [W24].

Afin d'amplifier leurs effets entactogènes, les utilisateurs avertis absorbent le plus souvent simultanément différentes pipérazines : l'association BZP-TFMPP est la plus fréquente, mais d'autres mélanges de pipérazines peuvent être proposés. On rencontre aussi des associations avec d'autres substances comme la cocaïne, l'amphétamine ou la MDMA [237].

Les pipérazines sont consommées le plus souvent par voie orale. Toutefois, on a rapporté des cas d'administration par inhalation pour la BZP et d'injections pour la BZP et la mCPP [239, 240].



Figure 35 : Présentation commerciales des pipérazines de synthèse [W24]

5- Pharmacologie :

5.1- Mécanisme d'action :

Au niveau présynaptique, la forte affinité de la BZP pour le transporteur de la DA induit la libération de DA par un phénomène de diffusion facilitée (indépendant du Ca^{2+}) dans lequel la BZP joue le rôle de substrat du transporteur. Selon le même mécanisme, mais dans une moindre mesure, l'affinité de la BZP pour les SERT (5HT) et de la NA provoque la libération de 5HT et de NA dans la fente synaptique [235, 242, 243]. Ces propriétés expliquent les effets amphétamine-like de la BZP au niveau du SNC. Au niveau postsynaptique, le comportement de la BZP est peu connu. Des études ont toutefois mis en évidence le comportement antagoniste de la BZP pour le récepteur α_2 adrénergique qui contribue à l'action sympathicomimétique périphérique de la BZP [244].

Au niveau présynaptique, la forte affinité de la mCPP et de la TFMPP pour le SERT est associée à la libération de sérotonine [242, 245, 246]. Des études ont toutefois montrées que, contrairement aux dérivés amphétaminiques agissant sur le SERT (fenfluramine et MDMA par exemple), l'action de la mCPP sur le SERT n'induit pas de déplétion à long terme de la sérotonine au niveau cérébral [247, 248].

L'action postsynaptique des phénylpipérazines se caractérise, comme la MDMA, par une forte affinité pour les récepteurs de la 5HT [249, 250]. Plus particulièrement, la mCPP est un agoniste puissant du récepteur 5HT_{2C}, un agoniste partiel du récepteur 5HT_{2B} et un antagoniste du récepteur 5HT_{2A} [251, 252]. La TFMPP constitue principalement un agoniste des récepteurs 5HT_{1B} et 5HT_{2C} et un agoniste partiel du récepteur 5HT_{2A}. Elle jouerait, par ailleurs, un rôle régulateur de l'activité de la tyrosine hydroxylase et inhiberait la synthèse de 5HT [235].

L'association fréquente de la BZP et de la TFMPP par les usagers permet ainsi de reproduire respectivement les composantes dopaminergiques et sérotoninergique des effets produits par les dérivés de l'amphétamine et, plus particulièrement, ceux de la MDMA [242].

5.2- Toxicocinétique :

Seule la mCPP a fait l'objet d'une étude toxicocinétique chez l'homme. D'une manière générale, les paramètres toxicocinétiques de la mCPP présentent une grande variabilité interindividuelle. Après une administration orale, l'absorption de la mCPP est rapide : le temps moyen pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 2,19 heures. Son volume apparent de distribution (2,65 l/kg) traduit une bonne distribution tissulaire. En revanche, la biodisponibilité absolue de la mCPP est assez faible (39%). Sa demi-vie d'élimination moyenne est de 4,2 heures [253].

Les pipérazines sont métabolisées au niveau hépatique, essentiellement par hydroxylation du cycle aromatique catalysée par le CYP 450. Les métabolites ainsi formés sont respectivement, l'hydroxy-BZP, l'hydroxy-mCPP et l'hydroxy-TFMPP [254-257]. L'hydroxylation des phénylpipérazines est plus spécifiquement catalysée par l'isoforme 2D6 du CYP 450 (CYP2D6) et, dans une moindre mesure, par les isoformes 1A2 (CYP1A2) et 3A4 (CYP3A4) en ce qui concerne la TFMPP [257-259]. Par ailleurs, une partie de l'hydroxy-BZP est métabolisée en hydroxyméthoxy-BZP sous l'action du COMT [254, 257].

Les métabolites des pipérazines sont éliminés dans les urines sous forme glycuconjuguée, sulfoconjuguée ou sous forme libre. Les interactions potentielles avec d'autres substances psychoactives métabolisées par le CYP2D6 (comme la MDMA par exemple) ou encore le polymorphisme génétique qui caractérise cet isoforme sont susceptibles d'expliquer la variabilité importante des effets et de la toxicité des pipérazines selon les individus [257].

6- Effets recherchés :

Parmi les pipérazines dotées de propriétés psychoactives les plus courantes, on peut citer la BZP, TFMPP et la mCPP, qui serait plus répandue que la BZP dans certaines régions [14].

6.1- Effets de la BZP :

La BZP est employée pour ses propriétés stimulantes du SNC [258]. Chez l'homme, l'administration d'une dose de 100 mg de BZP induit des effets subjectifs et physiologiques équivalents à ceux produits par 10 mg d'amphétamine [260]. Elle provoque chez la plupart des usagers une sensation de bien-être, une augmentation de la vigilance, une élévation de l'humeur voire une euphorie [239, 243]. À fortes doses, des hallucinations peuvent être observées.

Ces effets subjectifs apparaissent en général deux heures après une administration orale [239]. Cette apparition tardive des effets subjectifs peut conduire certains usagers à multiplier les prises de BZP, à utiliser conjointement d'autres substances (alcools, cannabis ou amphétamines) ou, plus rarement, à inhaler voire à s'injecter la substance [261]. À la dose de 100 mg, les effets subjectifs de la BZP peuvent se prolonger durant six à huit heures [262].

6.2- Effets de la mCPP :

6.2.1- Effets physiques et physiologiques :

Les symptômes physiques rencontrés à la suite d'une administration de mCPP sont principalement des nausées, des sueurs, des sensations de chaleur intense, des flushs, des frissons, des tremblements, des palpitations et des sensations de faiblesse musculaire [263, 264]. Dans les études cliniques, ces symptômes apparaissent pour des doses de l'ordre de 0,5 mg/kg per os (PO) et sont rarement décelés à la dose de 0,25 mg/kg (PO) [265]. La mCPP ne présente pas d'effets significatifs sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la température corporelle [264-268]. De plus, l'électrocardiogramme ne montre aucune perturbation au décours de l'administration de mCPP [265].

6.2.2- Effets endocriniens :

L'action de la mCPP sur les récepteurs sérotoninergiques (5HT_{2C} et 5HT_{2A}) du noyau para-ventriculaire de l'hypothalamus induit la sécrétion de l'hormone libérant la corticotrophine (CRH), de l'adrénocorticotrophine (ACTH) et de cortisol [269]. Au niveau de l'hypophyse, la mCPP entraîne la sécrétion de prolactine [252, 270] et d'hormone de croissance (GH) [266, 268]. Ces sécrétions endocriniennes dépendent de la concentration

plasmatique en mCPP mais n'obéissent pas à une relation linéaire [264]. Elles sont, par ailleurs, soumises à de nombreux facteurs de variabilité comme le sexe ou le polymorphisme génétique du récepteur 5HT2C par exemple [264, 266, 271].

6.2.3- Effets neurologiques et psychiatriques :

Des céphalées sont fréquemment rencontrées à la suite d'une administration de mCPP. Une sensibilité accrue à la lumière ou au bruit peut également être associée [265, 271]. De plus, il est bien établi que la mCPP (0,5 mg/kg – PO) est capable de déclencher de véritables crises de migraine. Ces crises de migraines, généralement sans aura, semblent survenir préférentiellement chez des sujets ayant des antécédents migraineux [248].

En outre, des vertiges, des étourdissements et des paresthésies sont souvent rapportés suite à la prise de mCPP [264, 271]. Aucune diminution des performances cognitives n'a été mise en évidence après l'administration de mCPP (0,08 mg/kg – Intraveineux) [265, 268].

Même si des sensations de somnolence ou d'obnubilation peuvent être observées, [252, 264] la mCPP ne semble pas altérer significativement la vigilance. Au contraire, la mCPP accroît de manière dose-dépendante certains paramètres de mesure indirecte de la vigilance (électro-oculogramme et électromyogramme); de plus, l'électroencéphalogramme après administration d'une dose de 0,50 mg/kg (PO) de mCPP présente un tracé (diminution des ondes thêta) traduisant un effet thymoanaleptique comparable à celui d'antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine comme la fluoxétine. L'action agoniste sur les récepteurs sérotoninergiques des interneurons GABAergiques du cortex orbitofrontal impliqués dans la régulation de l'humeur expliquerait ainsi les effets désinhibiteurs de la mCPP qui peuvent prendre la forme de crises d'euphorie ou de dysphorie [265, 270].

Les propriétés anxiogènes de la mCPP sont bien connues [263, 272, 273]. Elles lui valent d'être une molécule couramment utilisée dans le cadre des recherches pharmacologiques visant à préciser l'implication des récepteurs sérotoninergiques et plus particulièrement des récepteurs 5HT2C et 5HT1B dans l'anxiété et dans les pathologies pour lesquelles ce symptôme est caractéristique [274]. L'anxiété est retrouvée dans toutes les études pour lesquelles la dose administrée est de 0,5 mg/kg (PO) [263] alors qu'elle ne se manifeste pas pour une dose de 0,25 mg/kg (PO) [264].

L'induction d'attaques de panique par la mCPP chez le sujet sain est rapportée dans plusieurs études [265, 271, 273]. Des récurrences systématiques lors de la réadministration de mCPP ont même été observées chez certains individus [263]. Ces attaques de panique semblent pouvoir survenir à partir de la dose de 0,25 mg/kg (PO) et leur fréquence augmente à la dose de 0,5 mg/kg (PO) [264]. Les attaques de panique induites par la mCPP peuvent être accompagnées d'une peur de perte du contrôle de soi et, comme pour la MDMA, d'un sentiment de dépersonnalisation ou de déréalisation [271, 273]. L'apparition de ce dernier symptôme au décours d'une administration de mCPP est d'autant plus fréquente que le sujet présente une pathologie psychiatrique impliquant des perturbations de la fonction sérotoninergique comme les phobies sociales, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ou les troubles de la personnalité « borderline » [274-278]. Par ailleurs, la mCPP semble aussi renforcer les symptômes positifs de la schizophrénie [272, 274].

6.2.4- Effets récréatifs : comparaison à l'amphétamine et à la MDMA

Plusieurs études ont été réalisées pour comparer les effets subjectifs de la MDMA à l'amphétamine et à la mCPP chez des usagers habituels de substances récréatives. Ces études ont montré que la mCPP induit des effets stimulants (empathie, exaltation, euphorie) et hallucinogènes similaires à ceux de la MDMA et de l'amphétamine [279, 280]. Même si certains sujets comparent la mCPP au LSD, les symptômes hallucinatoires sont d'intensité bien plus faible que ceux observés avec la psilocybine ou la MDEA. En outre, la mCPP et la MDMA ont aussi en commun des effets subjectifs négatifs rarement observés avec l'amphétamine comme l'anxiété ou la confusion [280]. Sur le plan physiologique, la MDMA et l'amphétamine provoquent une augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle qui n'est pas observée avec la mCPP. En revanche, les nausées semblent se manifester beaucoup plus fréquemment avec la mCPP [281]. Dans une étude plus récente, des usagers ont pu être entraînés à distinguer l'amphétamine (20 mg –PO), de la mCPP (0,75 mg/kg – PO) ou d'un placebo. Lors d'une administration de MDMA à leur insu (1 ou 1,5 mg/kg – PO), la moitié de ces sujets a déclaré reconnaître l'amphétamine et l'autre la mCPP. Les sujets ayant identifié l'amphétamine lors de l'administration de MDMA sont ceux qui ont ressenti les effets subjectifs les plus intenses. Cette dernière étude confirme donc que les trois

molécules ont en commun un certain nombre d'effets subjectifs. Elle semble indiquer par ailleurs que les effets subjectifs de la MDMA ressentis par les usagers se situent, en termes de qualité et d'intensité, entre ceux de l'amphétamine (les plus intenses) et ceux de la mCPP (les moins intenses) [241].

6.3- Effets de la TFMPP :

Les effets de la TFMPP chez l'homme, prise isolément, sont peu connus. La TFMPP présenterait des effets stimulants peu intenses mais serait surtout employée pour ses propriétés entactogènes. À la dose de 100 mg, la TFMPP induit des symptômes hallucinatoires proches de ceux de la MDMA. Ces effets subjectifs se prolongent durant cinq à huit heures [282].

7- Effets indésirables et toxicité :

7.1- Effets indésirables et toxicité de la BZP :

Aucune étude clinique visant à évaluer la toxicité de la BZP ne figure dans la littérature. Cependant, la grande diffusion de cette substance en Nouvelle-Zélande permet de disposer de séries de cas cliniques. Les effets indésirables les plus fréquemment présentés par les usagers au décours d'une prise de BZP sont des nausées, des vomissements, des palpitations, une mydriase, de l'anxiété, une agitation, des confusions, des maux de tête, des tremblements, une diaphorèse et une sensation de chaleur intense [243, 257]. Plus tardivement, une somnolence, une perte d'appétit, des insomnies et une rétention urinaire sont décrites. Ces symptômes peuvent persister 24 heures après l'administration [239, 243].

La BZP étant une substance irritante pour les muqueuses, l'inhalation sous forme de poudre peut induire des lésions au niveau de la cloison nasale, du pharynx et des sinus comparables à celles observées chez les usagers de cocaïne (inflammation, nécroses, perforation de la cloison nasale) [241]. Par ailleurs, compte tenu de l'alcalinité de la BZP (pH>12 en solution), l'administration par voie intraveineuse s'avère douloureuse et susceptible d'induire des lésions au point d'injection [243].

En dehors des symptômes décrits précédemment, les syncopes et les convulsions sont les principales manifestations des intoxications par la BZP nécessitant une prise en charge médicale (soit 3,8 % des usagers de BZP en Nouvelle-Zélande) [239, 243]. Bien que les cas rapportés n'aient pas fait l'objet d'analyse toxicologique quantitative, il semble que la survenue des convulsions ne soit pas liée à la quantité de BZP absorbée. Les crises convulsives provoquées par la BZP sont de type tonico-cloniques et peuvent survenir chez des sujets sans antécédent neurologique. Des dystonies et des trismus ont également été observés [243].

Sur le plan psychiatrique, la BZP peut induire des attaques de panique [243]. Un épisode psychotique intense associant un délire de persécution et des hallucinations visuelles et auditives a été rapporté, au décours d'une prise de quatre comprimés de BZP, chez un sujet ne présentant aucun antécédent psychiatrique [282]. Par ailleurs, la BZP semble pouvoir entraîner l'aggravation de maladies psychiatriques préexistantes. Un cas de trouble persistant de la perception, imputable à la BZP, a pu être diagnostiqué chez un patient présentant des antécédents psychiatriques [283].

La tachycardie et l'hypertension sont les principaux effets physiologiques provoqués par la BZP. L'électrocardiogramme présente un rythme sinusal normal avec toutefois un intervalle QT prolongé (> 430 ms) chez un tiers des patients. Une hyponatrémie et une hypoosmolarité peuvent parfois être observées quelle que soit la gravité des autres symptômes d'intoxication. Comme pour la MDMA, la libération d'hormone antidiurétique est probablement à l'origine de cette hyponatrémie [243].

Quatre cas d'intoxication grave, mettant en jeu le pronostic vital, ont été décrits dans la littérature. Dans ces quatre cas, les patients ont manifesté plusieurs épisodes convulsifs importants. Deux d'entre eux présentaient une acidose mixte associée pour l'un des cas à un coma profond. Dans un autre cas, le patient a développé, à la suite de la consommation de cinq comprimés de BZP, une insuffisance rénale aiguë, sans rhabdomyolyse, ayant nécessité une hémodialyse [284]. Hormis la BZP, aucune autre substance psychoactive (en dehors de l'alcool pour deux d'entre eux) n'a été mise en évidence dans les urines des patients. Aucun dosage ne documente ces observations. Toutefois, le nombre de comprimés de BZP absorbés

par les patients dans les cas d'intoxication grave reste proche du nombre moyen de comprimés absorbés par les patients présentant des signes d'intoxication de moindre gravité (4 à 5 comprimés versus 4,5) ce qui semble confirmer l'absence de relation entre la dose de BZP absorbée et la gravité de l'intoxication [243].

Aucune complication à long terme et aucun décès imputable à la seule consommation de BZP n'ont été rapportés à ce jour. En revanche, on dénombre dans la littérature trois cas de décès consécutifs à la consommation de plusieurs substances psychoactives parmi lesquelles la BZP. Le premier concerne une jeune femme ayant ingéré deux gélules de BZP, un comprimé de MDMA, un litre d'alcool fort (Vodka « Red bull ») et une importante quantité d'eau. Onze heures après l'ingestion de la BZP, la patiente est hospitalisée. À son admission, elle présente une bradycardie, une hypertension et une altération de la conscience. Les examens complémentaires ont révélé une hyponatrémie et une hypoosmolarité associées à un important œdème cérébral. Ces symptômes sont décrits dans certains cas graves d'intoxication par la MDMA. La patiente est décédée 57 heures après son admission à l'hôpital. Dans ce cas, la BZP n'a pas été dosée [285]. Dans les deux autres cas, une concentration de BZP de 1,7 µg.ml⁻¹ a été mesurée dans le sang fémoral. Les autres molécules détectées étaient la MDMA, la méthylènedioxyamphétamine (MDA) et le THC dans l'un des cas et l'amphétamine, la MDMA et le THC dans l'autre [238]. Le rôle de la BZP dans ces intoxications mortelles repose très certainement, de par ses propriétés pharmacologiques et métaboliques, sur une synergie d'action avec les dérivés amphotaminiques [237].

7.2- Effets indésirables et toxicité de la mCPP :

La littérature ne comporte aucune donnée concernant la toxicité aiguë de la mCPP et peu de publications documentent le tableau clinique de l'intoxication par la mCPP. La symptomatologie la plus fréquemment décrite par les usagers peut associer nausées, vomissements, maux de tête, bouffées de chaleur, dyspnée, insomnie ainsi que des troubles psychiatriques : sensation de mal être, anxiété, dépression, délires de persécution, attaques de panique ou comportements agressifs [286, 287]. Une transpiration abondante, des frissons, des spasmes, des douleurs musculaires, une tachycardie, des diarrhées, une ébriété, des

vertiges, une fatigue voire une somnolence sont aussi souvent décrits. Plus rarement, des myoclonies, des états de confusion et des états hypomaniaques ont été observés [288, 289]. Même si certains cas d'intoxication répondent aux critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique, certains signes cliniques comme l'hyperréflexie ou la fièvre ne sont pas retrouvés avec la mCPP.

Une des caractéristiques de l'intoxication par la mCPP est la rapidité d'installation des symptômes : 30 à 90 minutes après l'ingestion du produit. Certains symptômes peuvent parfois persister plusieurs jours [288]. Toutefois, aucune complication organique de l'intoxication par la mCPP n'a été rapportée à ce jour. De plus, aucun décès attribué à une intoxication par la mCPP n'est rapporté dans la littérature.

L'apparition et la sévérité des symptômes ne semblent pas être corrélées à la concentration plasmatique en mCPP. Ainsi, une jeune femme de 29 ans ayant consommé trois comprimés multicolores (« Arlequin ») sur une période de cinq heures a présenté, une demi-heure après la prise du troisième comprimé, des troubles de la vision, une anxiété, une agitation, une somnolence et une sensation de chaleur intense. Les analyses ont mis en évidence une concentration de mCPP de 3200 ng/ml dans le plasma et de 2300 ng/ml dans les urines. Les symptômes ont disparu spontanément en quelques heures et la patiente est sortie de l'hôpital après huit heures d'observation [289]. A l'inverse, dans le cadre d'une étude clinique, un homme de 28 ans traité depuis 13 ans pour TOC a développé, dans les 45 minutes suivant l'ingestion d'une dose de 0,5 mg/kg de mCPP, un syndrome d'intoxication associant myoclonies, hypomanie, transpiration profuse, spasmes musculaires, dyspnée et exacerbation des TOC alors que la concentration sanguine de mCPP n'était que de 124 ng/ml (90 minutes après la prise de mCPP) [288].

Les facteurs de risque de l'intoxication à la mCPP doivent donc plutôt être recherchés dans l'existence de pathologies psychiatriques prédisposantes, dans l'usage de substances ayant un mécanisme d'action similaire notamment sur le SERT (dérivés amphétaminiques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine), de substances interagissant avec le CYP2D6 (substrat ou inhibiteur) voire dans le polymorphisme génétique pouvant concerner le récepteur 5HT2C ou l'isoforme CYP2D6 [252, 259]. On a pu en effet observer que les cas

d'intoxication à la mCPP dans les milieux festifs ayant nécessité une prise en charge hospitalière étaient généralement associés à la prise, dans des délais plus ou moins rapprochés, d'autres substances parmi lesquelles l'amphétamine, la MDMA, la MDEA [240, 287, 289].

En l'absence d'étude spécifique, il est difficile d'évaluer précisément la toxicité chronique de la mCPP. Cependant, les données concernant l'utilisation de la trazodone et de la néfazodone semblent indiquer que la mCPP n'induit pas à long terme les effets toxiques observés avec les molécules présentant des propriétés pharmacologiques proches comme la fenfluramine ou la MDMA (hypertension artérielle pulmonaire primitive, valvulopathies, lésions neurotoxiques) [246, 290].

7.3- Effets indésirables et toxicité de la TFMPP :

Les effets indésirables rapportés par les usagers surviennent en général pour des doses ingérées supérieures à 100 mg. Ils comprennent des réactions cutanées, des nausées, des vomissements, des diarrhées, une hyperthermie et une tachycardie. La TFMPP est une substance irritante susceptible d'induire des lésions au niveau de la sphère oto-rhino-laryngologique si elle est inhalée [241].

Aucune observation médicale d'une intoxication impliquant TFMPP (seule ou en association) n'est disponible dans la littérature. Toutefois, de par ses propriétés pharmacologiques et du fait de son utilisation en association avec des substances de mécanisme d'action similaire, la TFMPP est susceptible d'induire des syndromes d'intoxications graves tels que des manifestations psychiatriques (attaques de panique par exemple) ou un syndrome sérotoninergique [236].

8- Méthodes analytiques recommandées pour l'identification des pipérazines :

8.1- Nature des prélèvements :

Les urines et le sang (sérum) sont les principales matrices biologiques utilisées pour la détection des pipérazines synthétiques.

8.3- Méthodes d'analyse :

8.3.1- Méthodes de dépistage et d'orientation :

8.3.1.1- Tests colorimétriques :

En analyse des drogues, les tests colorimétriques constituent une méthode rapide pour établir une présomption de la présence ou de l'absence d'une drogue ou d'une catégorie de drogue particulière dans un échantillon examiné. Pour chaque test, la couleur obtenue peut varier en fonction des conditions de l'essai, de la quantité de substance présente et des substances étrangères contenues dans l'échantillon [291].

Les tests colorimétriques ne sont souvent pas spécifiques par nature et servent à supposer (ou à exclure) la présence d'un large éventail de composés. Cependant, certaines réactions colorées peuvent être plus spécifiques et démontrer la présence ou l'absence de certains groupements fonctionnels. En appliquant une série de tests colorimétriques différents à un échantillon inconnu, l'analyste peut restreindre la liste des substances possibles pour le(s) composant(s) présent(s). Il est impératif que les analystes confirment les résultats obtenus en utilisant d'autres techniques [291].

8.3.1.2- Réactions microcristallines :

Les réactions microcristallines sont des tests basés sur une précipitation chimique, qui sont rapides, simples et extrêmement sensibles et qui ne requièrent qu'une petite quantité d'échantillon. Elles sont utilisées pour connaître l'identité d'un composé ou pour déterminer lequel de ses isomères optiques est présent [291].

Les cristaux issus de la réaction entre le composé cible et un réactif sont analysés au moyen d'un microscope polarisant puis comparés à des substances de référence. Il est parfois difficile d'obtenir une concordance parfaite entre l'échantillon et la substance de référence, par exemple lorsque d'autres composés susceptibles de provoquer une déformation des cristaux sont également présents [291].

Pour les pipérazines, on utilise des réactions microcristallines avec du bromure de platine (IV) dans de l'acide sulfurique ou avec du chlorure de mercure [291] (fig. 36).

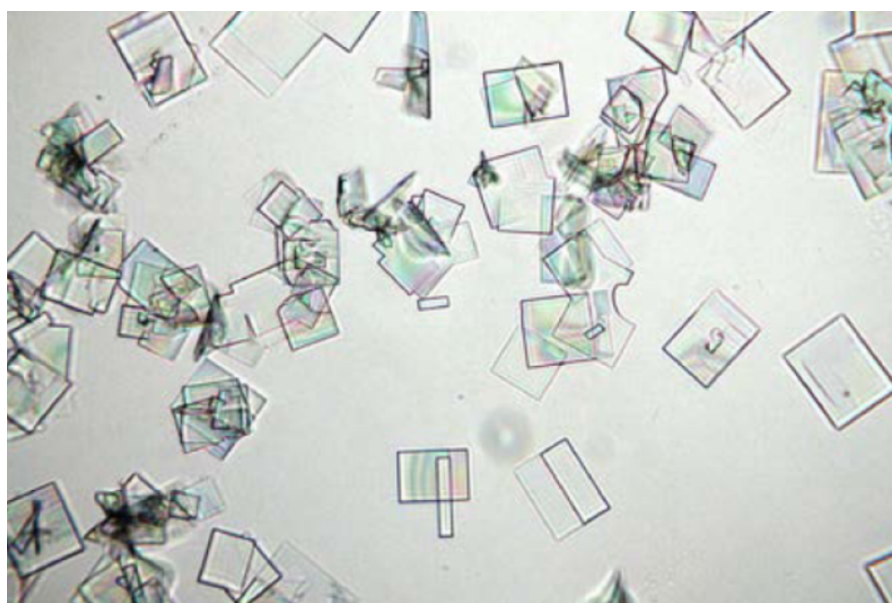


Figure 36: Réaction microcristalline avec du chlorure de mercure pour la BZP [223]

8.3.1.3- Chromatographie sur couche mince (CCM) :

La CCM est une technique fréquemment utilisée pour séparer et identifier les drogues illicites. Elle est peu coûteuse, rapide, sensible (moins d'un mg d'analyte est nécessaire), souple quant au choix des phases mobile et stationnaire et peut être utilisée pour un large éventail de substances, sous forme de bases ou de sels, des plus polaires jusqu'aux substances apolaires [291].

**Tableau XIII: Systèmes solvants et méthodes de révélation utilisés
pour l'analyse des pipérazines par CCM [292]**

Système	Solvants	Proportions respectives de solvant	Méthode de révélation
A	butane-2-one	13	Lumière ultraviolette
	diméthylformamide	0,9	
	ammoniaque (à 25 %)	0,1	
B	propane-2-ol	95	Réactif de Dragendorff
	ammoniaque (à 25 %)	5	
C	acétone	20	Réactif de Simon
	toluène	10	
	ammoniaque (à 25 %)	1	
D	méthanol	100	Réactif à base d'iodoplatinate
	ammoniaque (à 25 %)	1,5	
E	butane-1-ol	2	Solution de méthanol contenant 1 % d'iode
	acide acétique	1	
	eau	1	

8.3.2- Méthodes de confirmation :

8.3.2.1- Chromatographie en phase gazeuse (CPG) :

8.3.2.1.1- Chromatographie en phase gazeuse (CPG) : avec détection par ionisation de flamme (CPG/FID)

L'appareil de CPG de choix pour les analyses de routine est le chromatographe en phase gazeuse doté de colonnes capillaires dont le diamètre intérieur est compris entre 0,2 et 0,32 mm [291].

- Méthode de CPG/FID qualitative [291] :

Four du chromatographe: Température de la colonne fixée initialement à 100 °C, maintenue constante pendant une minute, portée progressivement à 280 °C à la vitesse de 25 °C/mn et maintenue à la température finale pendant trois minutes.

Colonne: 5 % phényl, 95 % méthyl silicone, longueur 10 m, diamètre intérieur 0,32 mm, épaisseur de film 0,52 µm

Paramètres d'injection: Mode: Avec division (50/1), 280 °C, injection de 1 µl

Gaz vecteur: Hydrogène, 1,8 ml/mn

Détecteur: FID, température du détecteur: 280 °C

- Méthode de CPG quantitative [291]:

Four du chromatographe: Température de la colonne fixée initialement à 130 °C, maintenue constante pendant une minute, portée progressivement à 200 °C à la vitesse de 25 °C/mn et maintenue à la température finale pendant trois minutes.

Colonne: 10 m x 0,32 mm, épaisseur de film 0,52 µm

Phase: 5 % phényl 95 % méthyl silicone

Gaz vecteur: Hydrogène à 1 ml/mn

Paramètres d'injection: Mode: Avec division (50/1), 280 °C, injection de 1 µl

Détecteur: FID

8.3.2.1.2- Chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (CPG/SM) :

La CPG/SM est l'une des techniques les plus fréquemment employées pour identifier les échantillons de drogue soumis à une analyse médico-légale. Cette technique composite allie le pouvoir de séparation et la sensibilité de la CPG à la prise en compte de la spécificité de l'analyte en spectroscopie. Elle peut fournir des données spectrales très précises sur chacun des composés d'un mélange complexe qui n'a pas préalablement subi de séparation [291].

L'analyse d'échantillons solides par CPG/SM est simple à réaliser et la dérivation n'est pas nécessaire. Des recueils de données analytiques sur la BZP et d'autres pipérazines ont été publiés. Le spectre de masse de la BZP présente des pics à $(m/z) = 91$ (pic de base), 134, 56, 176 et 65 et les principaux ions (m/z) de la mCPP sont 154 (pic de base), 196, 156, 56 et 138. Cependant, la spectrométrie de masse ne permet pas de distinguer la mCPP de ses isomères (ortho-Chlorophenylpiperazine (oCPP) et para-Chlorophenylpiperazine (pCPP)) [W24].

8.3.2.1.3- Chromatographie en phase gazeuse à détection infrarouge (CPG/IR):

Les récents progrès de la FTIR et de la CPG sur colonne capillaire ont permis de fabriquer des appareils combinant la CPG et la FTIR. Ces appareils se servent des propriétés de la CPG sur colonne capillaire pour vaporiser et séparer les composés individuels puis déterminent le spectre infrarouge de chacun d'entre eux en phase vapeur [293, 294].

8.3.2.2- Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) :

Comme la CPG, la CLHP est une technique de séparation importante qui est utilisée pour analyser des drogues. La chromatographie en phase inverse est la méthode la plus fréquemment appliquée pour analyser les drogues contenues dans des substances saisies et la colonne la plus universelle et la plus polyvalente est une colonne en silice greffée octadécyle (C18). Il convient de tenir compte de la longueur, du diamètre, de la taille des particules, de la porosité et du taux de carbone des colonnes existantes avant d'effectuer un choix définitif. Étant donné que l'analyste dispose d'un large choix possible de phases stationnaires et de phases mobiles, toutes les méthodes doivent être correctement validées et/ou vérifiées avant d'être utilisées en routine [291].

8.3.2.3- Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR):

La FTIR permet de confirmer l'identité d'une substance. Il est donc possible d'identifier de manière certaine une pipérazine spécifique grâce à l'unicité de son spectre. Le spectre infrarouge des poudres qui, grâce à l'analyse chromatographique antérieure, ont été jugées relativement pures peut être obtenu directement à l'aide d'une pastille de KBr afin de le

comparer à celui de la base libre ou du sel de chlorhydrate d'une pipérazine particulière. Pour les comprimés, les gélules et les mélanges de poudres, il faut effectuer une extraction afin d'obtenir une base libre [291].

La technique des pastilles de KBr consiste à réduire un échantillon sec en poudre très fine puis à mélanger à peu près 2 mg de l'échantillon homogénéisé à 200 mg de bromure de potassium soigneusement séché et broyé. Ce mélange est ensuite pressé afin d'obtenir une fine pastille transparente. Le bromure de potassium doit être de « qualité infrarouge » et séché à 105 °C pendant au moins une heure. Il peut être conservé dans un dessiccateur contenant un déshydratant puissant (gel de silice) ou laissé dans le four puis retiré en temps utile [291].

9- Noms de rue :

Seule, la BZP est le plus souvent désignée par les usagers et les trafiquants par le sigle « A2 » ou sous les appellations « Legal E » ou « Legal X » en référence à l'absence de réglementation concernant cette molécule. Les dénominations « Pep original », « Pep X », « Pep Twisted », « Pep Love » ou « Flying Angel » sont utilisées pour les associations de BZP et de TFMPP [237].

En Nouvelle-Zélande, la BZP et la TFMPP entrent dans la composition des herbal party pills (ou herbal highs) commercialisées comme une alternative légale aux substances psychoactives illicites et présentant de moindres risques sanitaires. En dehors de la BZP et de la TFMPP, les herbal party pills contiennent généralement des extraits de poivre noir, de la phénylalanine, du tryptophane et de la tyrosine. Ces mélanges sont disponibles sur internet et font l'objet de nombreuses dénominations argotiques : charge, euphoria, frenzy, jump, rapture, good stuff, etc [239, 260, 295].

V- TRYPTAMINES :

1- Historique :

La tryptamine, le prototype du groupe des tryptamines, est un alcaloïde de type amine primaire. Certains tryptamines sont des neurotransmetteurs naturels alors que la plupart sont des hallucinogènes psychoactifs présents dans les plantes, les champignons et les animaux. Tryptamines naturelles comprennent la sérotonine, de la mélatonine, bufotenin, 5-méthoxy-N, N -diméthyltryptamine (5-MeO-DMT) et diméthyltryptamine (DMT). Autres tryptamines ont été synthétisés à des fins pharmaceutiques, mais ils ont également été utilisés comme NPS [3].

L'utilisation de la psilocybine, un hallucinogène naturel présent dans certaines espèces de champignons qui contiennent la structure de la tryptamine, s'est répandue dans les années 1950 aux États-Unis, mais les tryptamines synthétiques ne sont apparus sur les marchés de drogues illicites que dans les années 1990. L'utilisation de tryptamines reste limitée, mais semble avoir augmenté au cours des cinq dernières années. Par exemple, la DEA des États-Unis a indiqué que le nombre estimé des rapports de tryptamines à des laboratoires nationaux et locaux aux États-Unis est passé de 42 rapports en 2006 à 474 rapports en 2010. Les états membres des Nations Unies ont signalé l'incidence à la fois naturel et tryptamines synthétiques, y compris, 5 MeO-DMT, 5-Methoxy-N,N-dipropyltryptamine (5-MeO-DPT), alpha-méthyltryptamine (AMT), 4-Acetoxy-N,N-diméthyltryptamine (4-AcO-DMT), et 4-Acetoxy-N,N-diisopropyltryptamine (4-AcO-DiPT) [3].

Psilocine, psilocybine, Diéthyltryptamine (DET), DMT, et étryptamine sont les seuls tryptamines sous contrôle international (énumérés à l'annexe I de la Convention de 1971). Certains autres sont limités au niveau national dans plusieurs pays [3].

2- Épidémiologie :

Selon le National Survey on Drug Use and Health (NSDUH), la prévalence de l'utilisation de DMT, AMT ou 5-Methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (5-MeO-DIPT) parmi les personnes âgées de 12 ans et plus est restée stable entre 2006 et 2009, à 0,3 % par an, mais a augmenté de manière significative en 2010 à 0,5 % ($\alpha = 0,01$) [296].

Parmi les personnes âgées de 18 à 25 ans, 1,3% était le pourcentage de la prévalence de l'utilisation des tryptamines synthétiques en 2010, ce qui était plus élevé que les pourcentages de 2006 (0,9 %) à 2008 (0,8 % en 2007 et 2008) ($\alpha = 0,05$ pour 2006 vs. 2010 et $\alpha = 0,01$ pour 2007 et 2008 vs. 2010) [296].

La prévalence de l'utilisation chez les personnes âgées de 26 ans ou plus a également augmenté significativement entre 2009 et 2010, passant de 0,2 % à 0,4 % ($\alpha = 0,05$) [296].

En 2010, 0,7 % des hommes et 0,3 % des femmes étaient les pourcentages des utilisateurs selon le genre. Entre 2009 et 2010, l'utilisation à vie du DMT, de l'AMT ou du 5-MeO-DIPT a augmenté significativement chez les hommes, passant de 0,5 % à 0,7 % ($\alpha = 0,05$) [296].

En 2010 l'utilisation de DMT, AMT ou 5-MeO-DIPT chez les personnes âgées de 12 ans ou plus est restée inchangée entre 2008 et 2010, à 0,1% par an [296].

3- Structure et relation structure-activité :

3.1- Structure :

Tableau XIV : Structure des tryptamines [W25]

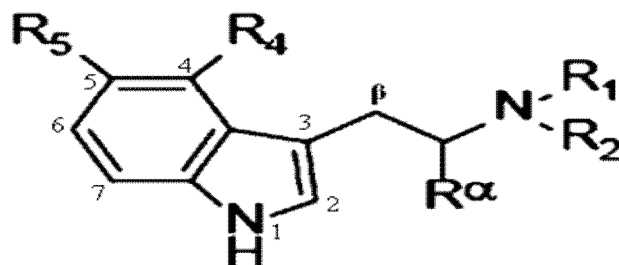


Figure 37 : Structure générale des tryptamines [W25]

R ₁	R ₂	R _α	R ₄	R ₅	Nom chimique	Nom commun
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$	H	$\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$	H	4-Acetoxy-N,N-diallyltryptamine	4-AcO-DALT
CH_2CH_3	CH_2CH_3	H	$\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$	H	4-Acetoxy-N,N-diethyltryptamine	4-AcO-DET
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	$\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$	H	4-Acetoxy-N,N-diisopropyltryptamine	4-AcO-DiPT
CH_3	CH_3	H	$\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$	H	4-Acetoxy-N,N-dimethyltryptamine	4-AcO-DMT
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$	H	4-Acetoxy-N,N-dipropyltryptamine	4-AcO-DPT
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	H	$\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$	H	4-Acetoxy-N-isopropyl-N-methyltryptamine	4-AcO-MiPT
CH_3	CH_2CH_3	H	$\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$	H	4-Acetoxy-N-methyl-N-ethyltryptamine	4-AcO-MET
CH_2CH_3	CH_2CH_3	H	OH	H	4-Hydroxy-N,N-diethyltryptamine	4-HO-DET
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	OH	H	4-Hydroxy-N,N-diisopropyltryptamine	4-HO-DiPT
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	OH	H	4-Hydroxy-dipropyltryptamine	4-HO-DPT
CH_3	CH_3	H	H	OH	5-Hydroxy-N,N-dimethyltryptamine	5-HO-DMT Bufotenine
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	-	OH	H	4-Hydroxy-N-isopropyl-N-methyltryptamine	4-HO-MiPT
CH_3	CH_2CH_3	H	OH	H	4-Hydroxy-N-methyl-N-ethyltryptamine	4-HO-MET
H	H	H	OH	H	4-Hydroxytryptamine	4-OHT

H	H	COOH	H	OH	5-Hydroxytryptophan	5-HTP
H ₂ C=CH-CH ₂	H ₂ C=CH-CH ₂	H	H	OCH ₃	5-Methoxy-N,N-diallyltryptamine	5-MeO-DALT
CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	5-Methoxy-N,N-diisopropyltryptamine	5-MeO-DiPT
CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	5-Methoxy-N,N-dimethyltryptamine	5-MeO-DMT
CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	OCH ₃	5-Methoxy-N,N-dipropyltryptamine	5-MeO-DPT
CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	OCH ₃	5-Methoxy-N-isopropyl-N-methyltryptamine	5-MeO-MiPT
CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	OCH ₃	5-Methoxy-N-methyl-N-ethyltryptamine	5-MeO-MET
H	H	CH ₃	H	OCH ₃	5-Methoxy- α -methyltryptamine	5-MeO- α MT
CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	N,N-Diisopropyltryptamine	DiPT
CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	N,N-Dipropyltryptamine	DPT
H	H	^C H ₃	H	H	α - Methyltryptamine	α MT

3.2- Relation structure-activité :

Les tryptamines possèdent une fonction de type indolique à laquelle est accolée une chaîne éthyle en position 2.

La substitution des carbones 6 ou 7 fournit des molécules avec une puissance peu élevée, c'est donc pourquoi l'immense majorité des dérivés de la tryptamine sont substitués en position 4 ou 5 sur le benzène, créant la série des tryptamines simples. Les dérivés alpha-méthylés augmentent le potentiel stimulant de ces substances, en rapprochant leur structure de celle des amphétamines [297].

4- Présentation et mode de consommation :

Les tryptamines naturelles sont généralement disponibles dans les préparations de champignons séchés ou fabriquées, tandis que les dérivés de la tryptamine sont vendus sous forme de capsules, de comprimés, de poudre ou de liquide (fig.38). Les tryptamines sont généralement avalés, sniffés, fumés ou injectés [W26].



Figure 38: Une gélule et un comprimé de 5-MeO-DIPT [W27]

5- Pharmacologie :

5.1- Mécanisme d'action :

L'effet hallucinogène des tryptamines est médié par leur agonisme sérotoninergique sur les récepteurs 5HT_{1A} et 5HT_{2A} [297]. Les effets psychoactifs et hallucinogènes, et dans une très moindre mesure stimulants et entactogènes, sont dus aux propriétés agonistes de ces substances pour les récepteurs 5HT_{2A}. Les tryptamines auraient également une forte affinité pour le SERT, et pour les récepteurs 5HT_{2B}, responsables des effets sympathomimétiques cardiovasculaires de ces substances [298]. Ces molécules inhibent également faiblement la recapture des monoamines [297].

5.2- Toxicocinétique :

La durée d'action des tryptamines varie de 2 à 6 heures pour les tryptamines substituées en position 4, à jusqu'à 18 heures pour certaines tryptamines substituées en 5. Le métabolisme se fait via le CYP450, par 6-hydroxylation, O-méthylation ou N-déalkylation. Les dérivés actifs obtenus sont ensuite conjugués et métabolisés finalement par les MAO [297].

Il n'est pas rare de retrouver sur des forums internet des avis d'utilisateurs témoignant de l'utilisation d'inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO), surtout l'iproniazine IMAO mixte, en association avec les tryptamines, dans le but de prolonger l'effet induit par les métabolites actifs des substances initialement consommées. Par exemple, la 5-MeO-DMT est métabolisée en butofénine par le CYP2D6, isoenzyme du CYP450. La butofénine est ensuite métabolisée par les MAO avant d'être éliminée [297].

6- Effets recherchés :

Les effets recherchés par les consommateurs des tryptamines sont une stimulation de l'énergie, rires et fous rires, meilleures perceptions sensorielles, conscience accrue et appréciation de la musique améliorée et des expériences spirituelles modifiant positivement la vie. Mais les tryptamines provoquent également une modification général de la conscience (comme avec la plupart des psychédéliques), des pensées et discours inhabituel, une dilatation des pupilles, des difficultés de concentration, des sensations inhabituelles du corps, une vision tachée des "sensations" électriques, une modification de la perception temporelle ainsi qu'une brusque modification des émotions (bonheur, crainte, inquiétude, colère, joie, irritation) [W28] (fig.39).

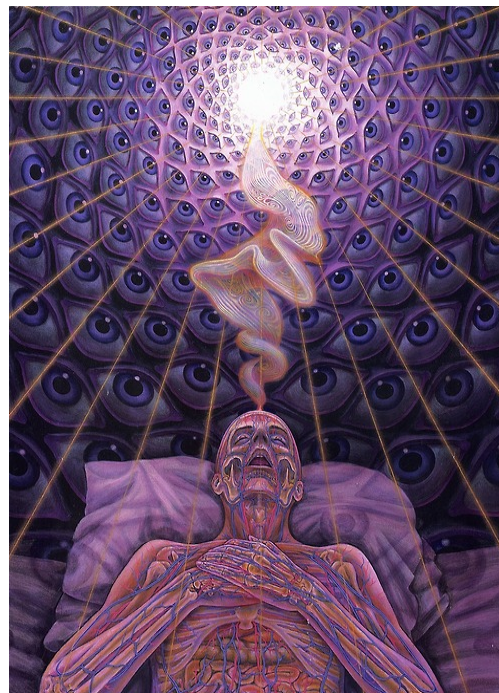


Figure 39 : Les visions du 5 MeO-DMT [W29]

7- Effets indésirables et toxicité :

Les études toxicologiques sur les tryptamines restent limitées. Les effets indésirables liés à l'utilisation de 5-MeO-DIPT incluent l'agitation, les troubles gastro-intestinaux, et la tension musculaire. La Rhabdomyolyse (désigne une situation dans laquelle les cellules des muscles squelettiques, se dégradant rapidement, libèrent leur contenu dans la circulation sanguine) après l'ingestion de 5-MeO-DIPT a également été décrite dans une étude de cas [W25]. D'autres décès liés à l'utilisation de 5-MeO-DIPT et d'autres tryptamines ont également été décrits dans la littérature scientifique [W25].

8- Méthodes analytiques recommandées pour l'identification des tryptamines :

8.1- Nature des prélèvements :

Le sang total, le sérum, le plasma et l'urine sont les matrices biologiques utilisées pour la détection des tryptamines synthétiques [299].

8.2- Extraction :

Différentes méthodes d'extraction et procédures de préparation des échantillons ont été proposées: extraction liquide-liquide, extraction en phase solide, dilution dans le solvant et la précipitation des protéines [299].

8.3- Méthodes d'analyse :

Une analyse approfondie en laboratoire est nécessaire pour l'identification de ces composés, impliquant l'utilisation de techniques à haute sélectivité et sensibilité telles que la spectrométrie de masse. Mais, même en utilisant des instruments puissants, les nouvelles substances pourraient être manquées, soit parce que, en mode full-scan, les spectres de masse de référence ne sont pas encore inclus dans la littérature, ou parce que les fragments générés lors de l'analyse dans la surveillance de l'ion sélectionnée affichent des modèles de fragmentation non descriptifs et non surveillés [297].

En outre, des méthodes de dépistage instrumentales ont également été développées pour d'autres NPS, mais elles n'incluent pas toujours les tryptamines [299].

Les techniques de séparation utilisées étaient la CPG et la CLHP: dans certains documents, la Chromatographie liquide ultra haute performance (UHPLC) a été utilisée, fournissant une analyse plus efficace dans un temps plus court. Les techniques de séparation ont été couplées avec des spectromètres de masse [299].

Les résultats de l'analyse des substances saisies auprès des organismes d'application de la loi ont également été publiés, ce qui donne lieu à une source d'information utile pour les spécialistes, y compris le personnel travaillant dans les services d'urgence. Lorsqu'un NPS est trouvé, si une norme de référence n'est pas disponible, la RMN est nécessaire pour l'élucidation structurale. La spectroscopie infrarouge est un autre outil puissant pour l'analyse en vrac [299].

9- Noms de rue :

Tableau XV : Noms de rue des tryptamines de synthèse [W26]

Tryptamines de synthèse	Noms de marque (Noms de rue)
5-MeO-DIPT	Foxy-méthoxy
5-MeO-AMT	alpha-O alpha O-DMS
5-MeO-DMT	5-MeO

3^{ème} partie :
Approche commerciale
et législative

Les NDS sont le plus souvent fabriquées en Chine ou en Inde par des sociétés légales qui peuvent même avoir l'allure de firmes pharmaceutiques. Elles sont ensuite :

- soit directement vendues à l'état brut (sous forme de poudres, cristaux ou pilules) via des sites de vente en ligne ;

- soit achetées par des intermédiaires qui vont les reconditionner pour qu'elles ressemblent davantage aux drogues qu'elles imitent. Elles sont alors soumises à un «lifting» marketing avant d'être vendues sur des sites web ou via des smartshops sous l'appellation « legal highs » ou « euphorisant légaux », à l'aide d'un nom de vente et d'un emballage coloré et attractif.

En effet, dans la plupart des pays, les lois qui régissent l'interdiction d'achat, de détention/usage et de trafic (fabrication, transport et vente/offre) de substances stupéfiantes s'appliquent sur une liste de produits bien précis, liste principalement dictée par des conventions internationales supervisées par l'Organe international de contrôle des stupéfiants ainsi que par des interdictions supplémentaires décidées au niveau national. Toute molécule qui ne figure pas sur cette liste échappe donc de facto au système législatif en vigueur, puisqu'elle n'est pas explicitement prohibée et c'est le cas des NDS.

I- APPROCHE COMMERCIALE

1- Production et fabrication :

L'offre de NSP est très dynamique. Ainsi, entre 1997 et 2013, 210 nouvelles substances ont été signalées par les états membres à l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT). Le nombre de ces notifications n'a cessé de s'accroître, passant de 24 en 2009 à 41 en 2010 et 49 en 2011, et la commission européenne estime à plusieurs milliers le nombre de substances de synthèse qui pourraient faire leur apparition [300].

Parmi ces nouvelles substances, plusieurs familles chimiques existent. Les cathinones de synthèse et les cannabinoïdes de synthèse représentent la majorité des substances identifiées sur le marché suivies des phénéthylamines, pipérazines et tryptamines de synthèse. [300].

Il y a quelques années la majorité des NSP étaient produites dans des laboratoires clandestins ou étaient issues de médicaments détournés, vendus ensuite comme des drogues illicites. Si cela reste en partie le cas, ces substances sont désormais le plus souvent produites en Chine et en Inde, avant d'être importées en Europe dans de grandes quantités et d'être traitées, conditionnées et vendues en tant qu'« euphorisants légaux » [300].

L'Asie joue un rôle central en ce qui concerne la fabrication de NSP. En sus de la production de khat destinée au marché local en Asie de l'Ouest, la majeure partie des autres NSP présentes sur les marchés mondiaux, notamment des cannabinoïdes de synthèse, et des dérivés de la cathinone, semble provenir d'Asie, en particulier des pays d'Asie de l'Est et du Sud, qui disposent d'industries chimiques et pharmaceutiques de pointe. En fait, l'enquête de l'ONUDC sur les NSP a révélé que l'Asie était la première région de production de ces substances, loin devant l'Europe et le continent américain. Les NSP découvertes sur les marchés asiatiques semblent exclusivement provenir d'Asie. En outre, la plupart des pays d'Europe et d'Amérique du Nord, ainsi que l'Australie, ont indiqué que l'Asie était la principale région d'origine des NSP. En Asie, les pays d'origine les plus fréquemment cités étaient la Chine et l'Inde [3].

2- Distribution et commercialisation :

Les NPS sont généralement commercialisés sur Internet, soit sous leur nom chimique, soit sous des noms plus accrocheurs : legal highs, research chemicals, spice [301, 302]. Ces noms résultent sans doute à la fois d'une préoccupation marketing et de la volonté d'échapper aux législations nationales en matière de stupéfiants.

Internet semble jouer un rôle plus important dans le commerce des NSP que dans celui des drogues illicites de manière générale: 88 % des pays dotés d'un marché national de NSP et ayant répondu à une enquête de l'ONUDC ont déclaré qu'internet représentait la principale source d'approvisionnement des NSP détectées dans leurs pays (35 des 40 pays ayant répondu à cette question). Le transport intervient essentiellement par voie aérienne et par courrier [14].

Ce rôle croissant d'internet a été confirmé par une étude ciblée menée par l'EMCDDA. Le nombre de magasins en ligne proposant des NSP aux consommateurs des pays de l'UE a augmenté, passant de 170 en janvier 2010 à 314 en janvier 2011 et à 693 en janvier 2012, donc la majeure partie de la vente de NPS passe par le vecteur internet où l'on assiste à une multiplication des sites de vente européens : près de 700 sites de vente en ligne ont été identifiés par l'OEDT début 2012 [303].

En dehors de la vente sur internet, ces substances sont vendues dans des sexshops et des bureaux de tabacs, ou, dans certains pays, dans des magasins spécialisés dans la vente de produits liés aux drogues, les « head shops » en Pologne, en Roumanie et en Irlande notamment. Elles circulent également dans des espaces festifs de type « rave parties ». Selon l'Eurobaromètre réalisé en 2011 sur l'attitude des jeunes européens face à la drogue, 36 % des jeunes ayant consommé une telle drogue se l'étaient vue proposer à une fête ou dans une discothèque, et 54% par un ami [300].

Toutefois, le phénomène des ventes « directes » est maintenant de plus en plus observé dans l'espace alternatif techno sur plusieurs sites du dispositif TREND (Bordeaux, Metz et Lille, au-delà de la frontière belge notamment). Ces reventes ne sont pas le fait de réseaux organisés, mais plutôt d'usagers ou de dealers isolés ayant obtenu le produit via Internet et se livrant à des petits trafics. Les prix de « revente » apparaissent beaucoup plus élevés que

ceux pratiqués sur le Web. En effet, en 2011, les prix des NPS à la revente de « rue » sont en moyenne trois fois plus élevés que ceux en ligne. Les prix restent cependant assez compétitifs par rapport à ceux des drogues « classiques » sous les noms desquelles ils sont vendus le plus fréquemment. La circulation de produits dits « nouveaux » ou « inconnus », décrits seulement par des noms fantaisistes ou par leurs effets supposés ou ressentis, est signalée plus régulièrement dans les fêtes, de même que les substances vendues comme « cocaïne », « kétamine », dont les effets n'entretiennent que peu de rapport avec ceux de la substance annoncée [304].

3- Stratégies commerciales :

Ce qui rend les NSP particulièrement dangereuses et problématiques est la manière dont elles sont généralement perçues. Elles sont souvent commercialisées en tant qu'« euphorisants légaux », terme laissant sous-entendre que leur consommation et leur usage ne sont pas nocifs, alors que la réalité est parfois bien différente. Pour tromper les autorités, les fournisseurs ont recours à des méthodes de commercialisation et des campagnes de publicité agressives et donnent aux substances des noms de produits d'usage quotidien relativement inoffensifs tels que désodorisants d'intérieur, sels de bain, encens à base de plantes et même engrais [14].

La majorité des NPS est proposée à des prix variant de 8 à 20 euros le gramme selon les sites de vente. Ce prix diminue quand la quantité achetée augmente, laquelle peut atteindre plusieurs dizaines de kilos. Un autre facteur influençant leur prix est le changement de leur statut juridique. Ainsi, après son interdiction dans l'ensemble des pays de l'UE au cours de l'année 2010, la méphédronne continuait à être disponible, mais à des prix plus élevés [13]. Ces prix relativement bas proposés en fin de chaîne de distribution s'expliquent par un processus de fabrication simple et par le faible coût des précurseurs, par ailleurs très accessibles [301].

Les NPS sont d'abord des poudres, forme la plus courante de présentation des substances illicites (hors cannabis). Cependant, en plus des différents packagings, les revendeurs jouent également sur la forme galénique de ces substances synthétiques dans le but d'évoquer la substance originale. La transformation la plus simple est celle de la poudre en comprimé, souvent destiné au novice sur le marché classique de la MDMA. Dans le cas

des cannabinoïdes, certaines transformations ont pour but la ressemblance visuelle avec le produit original, c'est-à-dire l'herbe et la résine de cannabis. Ainsi, la poudre du cannabinoïde est simplement incorporée à de l'herbe sèche, des débris végétaux ou de la pâte qui servent de véhicule à la consommation [301].

Les vendeurs de ces substances s'appuient également sur des méthodes marketing très élaborées. Si de nombreux sites s'adressent encore à un public averti, vendant les produits sans reconditionnement – dans des sacs en plastiques – avec seulement les noms chimiques des molécules affichés, la majorité des sites adoptent une stratégie plus commerciale, en utilisant des designs attractifs, avec des emballages colorés et graphiques et des noms ludiques tels que « sels de bain », « miaou miaou » pour les cathinones en poudre ou « spice » (épices), « encens », « yucatan fire » pour les cannabinoïdes de synthèse [300].

Les indications sur ces emballages sont ambiguës, et font allusion au véritable contenu de ces sachets sans jamais l'indiquer explicitement ni mentionner ses effets nocifs. La précision « non destiné à la consommation humaine » permet à ces produits d'échapper aux législations spécifiques aux aliments ou aux médicaments [300].

Un exemple : les « sels de bains » [300]

Les produits vendus sous l'appellation « sels de bains légaux » sur internet sont en réalité des cathinones de synthèse. Ils portent des noms exotiques tels que « Ivory wave », « Vanilla sky », « Atomic blast ».

Dans la description du produit, on peut lire : « *Vanilla sky amène les eaux vivifiantes des célèbres sources chaudes de la Grèce dans le confort de votre foyer. Il suffit d'ajouter le contenu à un bain chaud pour adoucir naturellement l'eau. En raison de la nature concentrée de ce produit, si vous n'avez jamais acheté de vanilla sky précédemment, nous vous conseillons d'acheter le paquet de 200 grammes et de l'utiliser avec parcimonie. Une application de nos sels de bains dure pendant des heures, plusieurs utilisations ne sont donc pas nécessaires. Attendez plusieurs heures entre les applications pour assurer une expérience optimale de baignade. Ce produit n'est pas destiné à la consommation humaine. Pour des raisons de santé et de sécurité, éviter la consommation d'alcool et de médicaments en utilisant Vanilla Sky. Ne pas inhaler.* »

Un paquet de 500 mg de « Vanilla Sky » coûte 35 euros sur internet (fig. 40).



Figure 40 : Un paquet de 500 mg de « Vanilla Sky » [300]

II- APPROCHE LEGISLATIVE :

Si de nouvelles substances nocives sont toujours apparues très régulièrement sur le marché de la drogue, le système international de contrôle des drogues est pour la première fois mis à rude épreuve par la vitesse et la créativité propres au phénomène des NSP [14].

Le nombre de NSP signalées par les états Membres à l'ONUDC est passé de 166 à la fin de 2009 à 251 à la mi-2012, ce qui représente une augmentation de plus de 50 %. Pour la première fois, ce nombre a en fait dépassé le nombre total des substances placées sous contrôle international (234) [14].

Les NSP sont des substances qui font l'objet d'un usage nocif, que ce soit à l'état pur ou dans une préparation, et qui ne sont pas placées sous contrôle en vertu des conventions internationales relatives aux drogues, mais qui peuvent représenter une menace pour la santé publique. Dans ce contexte, l'adjectif « nouvelles » ne signifie pas nécessairement qu'il s'agit de nouveautés en soi, mais de substances qui sont nouvellement apparues sur certains marchés. D'une manière générale, ce terme générique désigne toute substance ou tout produit psychoactif (nouveau) non placé sous contrôle qui vise à reproduire les effets de drogues soumises à contrôle [14].

D'une manière générale, on observe que, lorsqu'une NSP est placée sous contrôle ou classée, son usage recule peu après, ce qui a une incidence positive en termes de

conséquences sanitaires et de décès liés à cette substance, même si l'« effet de substitution » empêche toute recherche approfondie sur les incidences à long terme. Il y a bien évidemment des cas où le classement ou le contrôle n'a que peu ou pas d'effet, mais en général, les effets constatés sont les suivants [14]:

- La substance reste disponible sur le marché, mais son usage recule immédiatement. Cela a été le cas notamment de la méphédronne au Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord, de la BZP en Nouvelle-Zélande, des « euphorisants légaux » en Pologne, de la méphédronne en Australie et de la MDPV aux États-Unis d'Amérique ;
- L'usage de la substance recule après un certain temps, par exemple un an ou plus (comme cela a été le cas avec la kétamine aux États-Unis) ;
- Le classement n'a guère d'effet ou aucun effet immédiat sur l'usage de la substance, comme cela a été le cas avec la MDMA, connue sous le nom d'« ecstasy », aux États-Unis et dans d'autres pays.

Par ailleurs, des NSP disparaissent parfois du marché, comme cela est arrivé à la plupart des substances placées sous contrôle en vertu de la convention de 1961 et de la convention de 1971. Sur les 234 substances placées sous contrôle international (en 2012), seules quelques dizaines font encore l'objet d'un mésusage, qui se concentre essentiellement sur une douzaine d'entre elles [14].

Le problème est particulièrement difficile à résoudre du fait que les fabricants produisent des variantes grâce auxquelles ils se soustraient aux nouveaux cadres juridiques qui sont sans cesse mis au point pour placer sous contrôle les substances connues [14].

Manifestement, une approche globale tenant compte d'un certain nombre de facteurs – prévention et traitement, statut juridique, amélioration du contrôle des précurseurs et démantèlement des réseaux de trafiquants – doit être trouvée pour faire face à cette situation [14].

Un examen plus approfondi des différentes mesures prises en matière de statut juridique au niveau international et national est présenté ci-dessous.

1- La législation internationale :

1-1 La convention de 1931 :

L'apparition de nouvelles substances qui sont légalement fabriquées par l'industrie pharmaceutique et risquent de donner lieu à un abus, a commencé à poser problème dans un nombre croissant de pays dès la fin des années 1920. Dès lors, plusieurs nouveaux analogues de stupéfiants ont été placés sous contrôle international en vertu de la convention de 1931 pour limiter la fabrication et réglementer la distribution des stupéfiants. Cette convention a également adopté, pour la première fois, le principe de « classement des drogues », à savoir l'application de différents niveaux de contrôle en fonction du degré de dangerosité d'une substance et de la mesure dans laquelle elle est nécessaire au corps médical [305]. La convention a également autorisé l'extension obligatoire du régime de placement sous contrôle, sur la base des décisions prises par l'Organisation de la Santé de la Société des Nations, le prédécesseur de l'actuelle OMS. Ce pouvoir se limitait toutefois à deux groupes; les alcaloïdes liés à l'opium et ceux liés à la feuille de Coca [306]. Le « principe de similitude » a ainsi fait son apparition dans le système international de contrôle des drogues: les dispositions adoptées s'appliquaient à toutes les drogues produisant des effets nocifs similaires et susceptibles de donner lieu à des abus analogues, dès lors qu'elles étaient chimiquement apparentées à ces deux groupes. Avec le Protocole de 1948 amendant les accords, conventions et protocoles sur les stupéfiants, ce principe a été étendu à la convention internationale de l'opium de 1925, autorisant l'OMS à étendre son contrôle à « tout stupéfiant » qui, d'après elle, pouvait « donner lieu à des abus analogues et produire des effets aussi nuisibles » que les substances déjà placées sous contrôle [307]. La convention de 1931 a également adopté pour la première fois des mesures de « contrôle provisoire », sorte de système de classement d'urgence permettant de combler l'écart entre, d'une part, l'identification d'un problème et, d'autre part, le temps nécessaire à l'OMS pour déterminer si la nouvelle substance devait être placée sous contrôle [308].

Après la deuxième guerre mondiale, un certain nombre d'opioïdes synthétiques développés pendant le conflit sont apparus sur le marché. Ces produits n'étant pas apparentés à l'opium, l'OMS ne pouvait les ajouter à la liste des substances soumises à contrôle en vertu

de la convention de 1931. Il a donc fallu créer un instrument, le protocole plaçant sous contrôle international certaines drogues non visées par la convention de 1931, qui étendait aux opioïdes de synthèse le contrôle défini par cette convention. Pour permettre une réaction plus rapide, le protocole de 1948 prévoyait un « principe de similitude » élargi. En théorie, le système devait fonctionner avant même qu'un opioïde de synthèse soit fabriqué et mis sur le marché: la drogue serait placée sous contrôle dès sa phase de test en laboratoire [309]. Au total, 14 nouveaux opioïdes de synthèse ont été placés sous contrôle en 1949 (dont la méthadone et la péthidine) et 6 autres jusqu'en 1954. On pense que ce contrôle a contribué à empêcher ces substances de se propager massivement [310].

Les divers instruments internationaux (la convention de La Haye de 1912, les trois conventions adoptées par la Société des Nations en 1925, 1931 et 1936, et plusieurs protocoles relatifs aux drogues, souvent établis en fonction des circonstances) ont rendu le système global de contrôle des drogues de plus en plus complexe. Entre 1948 et 1961, des négociations ont donc été engagées pour créer une « convention unique » [14].

1-2 La convention unique de 1961 :

Après la signature de la convention unique sur les stupéfiants de 1961, 85 substances ont été placées sous contrôle international, dont le cannabis, la cocaïne, l'opium, la morphine, l'héroïne, la méthadone, la codéine, l'oxycodone et la désomorphine. Aujourd'hui, 119 stupéfiants sont contrôlés en vertu de la convention de 1961 [311]. La plupart des drogues ajoutées après 1961 étaient des analgésiques opioïdes de synthèse, notamment le fentanyl (en 1964) et plusieurs de ses dérivés (entre 1988 et 1990). La dernière drogue placée sous contrôle en vertu de la convention de 1961 fut l'oripavine en 2007, qui est un opiacé, un métabolite majeur de la thébaïne et un composé apparenté à la buprénorphine [14].

Peu après la conclusion de la convention de 1961, des problèmes croissants ont été signalés concernant de nouveaux types de substance psychoactives (autres que les opioïdes) produites de manière synthétique, dont les barbituriques, le LSD et les stimulants (méthamphétamine et amphétamine). Des restrictions ayant déjà été mises en œuvre dans plusieurs pays développés, les sociétés pharmaceutiques se sont tournées vers les marchés latino-américains, africains et asiatiques, et les ont exploités de manière très offensive. Le

mésusage de ces substances est devenu un phénomène mondial [312]. Le problème était que certaines d'entre elles avaient de nombreux usages légitimes. On craignait que le fait de les placer sous le régime de contrôle strict de la convention de 1961 ait des répercussions négatives sur ces usages légitimes [14].

Pour faire face à cette situation nouvelle, les états membres ont adopté en 1971 la convention sur les substances psychotropes.

1-3 La convention de 1971 :

Cette convention était plus souple en termes de mise en balance de l'utilité thérapeutique d'une substance donnée, d'une part, et des dommages susceptibles de découler de son mésusage, d'autre part. Comme dans la convention de 1961, quatre tableaux sont annexés à la convention de 1971. Toutefois, la variation des contrôles, en fonction du tableau concerné, est plus nuancée [14]:

- **Le Tableau I** est le régime de contrôle le plus strict, puisqu'il interdit pratiquement une substance, sauf à des fins scientifiques et médicales très limitées (article 7).

- **Le Tableau II** est réservé aux substances fortement susceptibles de donner lieu à des abus, mais qui ont généralement une utilisation thérapeutique reconnue. Les transactions commerciales sont autorisées, mais strictement contrôlées. Les fabricants, les distributeurs de gros, les exportateurs et les importateurs doivent tenir des registres, qui indiquent en détail les quantités fabriquées, les acquisitions et les cessions, les dates, les fournisseurs et les destinataires. Une autorisation distincte est également requise pour chaque importation ou exportation.

- **Pour les substances du Tableau III**, aucune autorisation distincte d'importation ou d'exportation n'est nécessaire. Les exigences de tenue de registres sont moins strictes. Les autorités nationales ne doivent fournir à l'organe international de contrôle des stupéfiants que des renseignements globaux sur les quantités fabriquées, exportées et importées [313].

- **Le contrôle en vertu du Tableau IV** est pratiquement limité à l'exigence que ces substances soient prescrites par des médecins et que, comme pour les autres tableaux, la

fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution des substances soient soumises à l'octroi de licences.

La convention de 1971 a placé un certain nombre de substances naturelles, semi-synthétiques et synthétiques sous contrôle international, notamment des stimulants du SNC (par exemple, l'amphétamine, la méthamphétamine, le méthylphénidate et l'amfépramone), des hallucinogènes (par exemple, le LSD, la mescaline, la psilocybine et la DMT) et des hypnotiques sédatifs (par exemple, les barbituriques et la méthaqualone). Dans cette liste figurait également le THC, la principale substance psychoactive de la plante de cannabis, et le PCP, connu sous le nom de « poussière d'ange », une drogue récréative et dissociative qui provoque des effets à la fois hallucinogènes et anesthésiques [314].

Le nombre de substances placées sous contrôle en vertu de la convention de 1971 a pratiquement quadruplé, passant de 32 lors de son adoption à 115 : cette progression est beaucoup plus importante que celle observée sur la même période concernant les substances placées sous contrôle en vertu de la convention de 1961. La plus forte expansion de la convention de 1971 est intervenue en 1984, lorsque 33 benzodiazépines ont été ajoutées aux substances sous contrôle. La MDMA (ecstasy) a été intégrée à la liste en 1986. La même année, la cathine et la cathinone, les principales substances psychoactives de la plante khat, ont aussi été placées sous contrôle. Un opioïde, la buprénorphine, a été ajouté en 1989, et la méthcathinone en 1995. L'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) et le 2C-B, une drogue psychédélique de la famille des phénéthylamines, ont été intégrés à la liste en 2001. Le dernier ajout, intervenu en 2003, concernait l'amineptine, un antidépresseur tricyclique atypique. La plupart des NSP, si elles étaient contrôlées au niveau international, le seraient probablement en vertu de cette convention [14].

1-4 Les procédures de classement des NSP sous contrôle international :

1.4.1- Procédure prévue pour placer des NSP sous contrôle international en vertu de la convention unique de 1961 :

L'article 3 de la convention unique de 1961 prévoit que, si une partie (à savoir un état membre) ou OMS est en possession de renseignements qui, à son avis, rendent nécessaire de modifier l'un ou l'autre des tableaux de la convention, elle adressera au secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies (aujourd'hui au Directeur exécutif de l'ONUDC, qui agit en son nom) une notification accompagnée de renseignements. Le secrétaire général communiquera cette notification et les renseignements qu'il jugera pertinents, aux parties, à la commission des stupéfiants et, si la notification a été adressée par une partie, à l'OMS. L'OMS devra examiner si cette substance peut « donner lieu à des abus analogues et produire des effets nocifs analogues » à ceux des stupéfiants déjà placés sous contrôle (à s'avoir l'opium, la morphine, l'héroïne, la cocaïne et le cannabis) ou des substances qui pourraient être assez facilement transformées en de telles drogues. Le contrôle prévu par la convention unique peut être étendu à une substance de quelque structure chimique que ce soit. La structure chimique de la nouvelle substance est sans incidence [14].

Sur la base des recommandations de l'OMS, la commission des stupéfiants décidera si la substance doit être placée sous contrôle, et dans quel tableau de la convention. Le paragraphe 3 ii) de l'article 3 prévoit une procédure de classement d'urgence, « l'application provisoire » des mesures de contrôle prévues pour les substances de tableau I, pendant que la commission des stupéfiants attend les recommandations de l'OMS. La commission des stupéfiants ne peut modifier les tableaux de la convention unique que conformément aux recommandations de l'OMS, mais elle peut refuser de faire des modifications recommandées par l'OMS. La décision de la commission des stupéfiants, qui nécessite la majorité des deux tiers (article 17), est soumise à l'examen du conseil économique et social des Nations Unies sur demande d'une partie [315].

1.4.2- Procédure prévue pour placer de NSP sous contrôle international en vertu de la convention de 1971 sur les substances psychotropes :

L'article 2 de la convention de 1971 sur les substances psychotropes prévoit qu'une partie ou l'OMS peut recommander le placement sous contrôle d'une substance. Le secrétaire général doit en être informé et la partie concernée ou l'OMS doit communiquer les renseignements à l'appui de cette notification. Le secrétaire général communiquera cette notification, ainsi que les renseignements qu'il jugera pertinents aux parties, à la commission des stupéfiants et, si la notification a été faite par une partie, à l'OMS [14].

La procédure énoncée dans la convention de 1971 s'écarte légèrement de celle visée par la convention unique sur les stupéfiants de 1961, en donnant théoriquement un pouvoir plus important à la commission des stupéfiants dans la décision finale. Néanmoins, sans la participation active de l'OMS, notamment, l'élaboration d'une évaluation, aucune inscription aux tableaux d'une nouvelle substance ne peut avoir lieu (à l'exception d'une sorte d'inscription d'urgence « volontaire » par la partie concernée, à savoir l'« application provisoire » des mesures de contrôle visées au tableau I ou au tableau II, selon le paragraphe 3 de l'article 2) [14].

Après la notification d'une partie à la convention de 1971 (ou de la commission des stupéfiants), l'OMS se livre à un « pré-examen », qui peut recommander un « examen critique ». Cet « examen critique » ou évaluation de l'OMS doit fournir des réponses à plusieurs questions énoncées au paragraphe 4 de l'article 2, quant à savoir si [14]:

a) ...la substance peut provoquer

i) 1. Un état de dépendance, et

2. Une stimulation ou une dépression du SNC donnant lieu à des hallucinations ou à des troubles de la fonction motrice ou du jugement ou du comportement ou de la perception ou de l'humeur, ou

ii) Des abus et des effets nocifs comparables à ceux d'une substance du tableau I, II, III ou IV, et

b) ...il existe des raisons suffisantes de croire que la substance donne ou risque de donner lieu à des abus tels qu'elle constitue un problème de santé publique et un problème social justifiant qu'elle soit placée sous contrôle international.

L'OMS doit communiquer son évaluation à la commission des stupéfiants, et répondre aux questions concernant la mesure dans laquelle la substance donne ou risque de donner lieu à des abus, le degré de gravité du problème de santé publique et du problème social et le degré d'utilité de la substance en thérapeutique, ainsi que des recommandations sur les mesures éventuelles de contrôle auxquelles il serait opportun de l'assujettir à la lumière de cette évaluation [14].

En tenant compte de l'évaluation de l'OMS, qui est « déterminante en matière médicale et scientifique » (paragraphe 5 de l'article 2) et en prenant en considération les facteurs d'ordre économique, social, juridique, administratif et tous autres facteurs qu'elle pourra juger pertinents, la commission des stupéfiants déterminera alors si la substance donnée doit être placée sous contrôle et dans quel tableau. En d'autres termes, dès lors que l'OMS lui a communiqué ses conclusions, la commission des stupéfiants a le pouvoir discrétionnaire de ne pas suivre ses recommandations sur la base d'arguments économiques, sociaux, juridiques ou administratifs. Les décisions nécessitent une majorité des deux tiers (paragraphe 2 de l'article 17). Toutefois, la commission des stupéfiants ne peut pas décider de placer une substance sous contrôle si l'OMS n'a pas constaté qu'elle présentait des propriétés dangereuses. De même, la commission ne peut inscrire une substance au tableau I si l'OMS a constaté que cette substance a une utilité thérapeutique supérieure à « très limitée » (paragraphe 4 a) i) ou ii) de l'article 2). La décision de la commission sera alors communiquée aux parties et au secrétaire général et prendra effet 180 jours après la date de cette communication (paragraphe 7 de l'article 2) [14].

2- La législation nationale :

Un des actes législatifs les plus importants au Maroc en matière de drogue est le dahir portant loi n°1-73-282 du 21 mai 1974, relatif à la répression de la toxicomanie. Il punit à la fois la détention et l'usage des substances ou plantes classées comme stupéfiants et le fait de faciliter l'usage de ces substances ou plantes par un quelconque moyen. L'article 8 de cette loi

prend en compte l'intérêt des toxicomanes, puisqu'il accorde de l'importance au traitement et au suivi des consommateurs de stupéfiants. En effet, cet article dispose que « les poursuites pénales ne seront pas engagées si l'auteur de l'infraction consent, après examen médical effectué sur réquisition du procureur du Roi, à se soumettre pour la durée nécessaire à sa guérison, à une cure de désintoxication [...] » et que « le juge d'instruction peut, après avis du procureur du Roi, ordonner que l'intéressé soit soumis à ce traitement ». L'article 8 indique également la possibilité exceptionnelle, lorsqu'il est question de mineurs, de « traiter les auteurs de ces infractions en milieu familial, et conformément aux conditions déterminées par un arrêté du Ministre de la Justice pris après consultation du Ministre de la Santé ». Cependant, en pratique, les dispositions de l'article 8 ne sont que très rarement appliquées [316].

Le dahir du 3 octobre 1977 (modifié par n°1993/52) a mis en place la commission nationale des stupéfiants. Cette commission est composée par différents départements ministériels ayant en charge principalement des domaines médicaux et sociaux ou bien de répression. Elle a pour mission le contrôle des substances psychoactives licites, la répression des cultures, du commerce et du trafic des drogues illicites et aussi la mise en place d'une politique de prévention de l'usage des drogues [316].

Condamnations [316]:

Les dispositions du Code pénal en matière de drogue se trouvent aux articles 80 (Placement dans un établissement thérapeutique), 571 (Recel), et 89 (Confiscation). De plus, un Arrêté du Ministre de la Santé Publique, (dernière modification en 1997), liste toutes les drogues licites et illicites.

Pour ce qui est des peines applicables en cas d'infractions liées à la drogue, elles peuvent aller jusqu'à 30 ans. Cependant, en moyenne un trafiquant de drogue écope d'une peine allant de huit à dix ans.

Selon les chiffres fournis par les autorités marocaines, pour l'année 2010, environ 29 % de la population carcérale avait été inculpée pour des infractions liées à la drogue allant de simple consommation personnelle jusqu'au trafic en bande organisée.

La consommation de drogues reste encore criminalisée, ce qui va parfois de pair avec un sentiment de stigmatisation parmi les usagers. Selon une étude menée en 2011 auprès de 300 toxicomanes, la moitié ont vécu la façon dont ils avaient été pris en charge par le personnel médical comme « portant atteinte à leurs droits fondamentaux » et 87 % d'entre eux indiquaient avoir subi des violences de la part des forces de police. Lorsqu'il leur a été demandé de préciser de quels mauvais traitements ils avaient fait les frais, 83 % évoquaient le harcèlement et 65 % des « pratiques illégales » [316].

3- Législation spécifique aux NSP :

Compte tenu des difficultés relatives à la réglementation des NSP, quelques pays ont commencé à leur appliquer une législation spécifique.

L'Irlande, le pays européen affichant le plus fort taux de prévalence de l'usage de NSP, a adopté en 2010 une législation interdisant l'importation, l'exportation et la vente de toute substance psychoactive addictive ou nocive aux fins de consommation humaine. La violation de la loi intitulée « Psychoactive Substances Act » (loi sur les substances psychoactives) est passible d'une peine d'emprisonnement pouvant atteindre cinq ans. Les premiers résultats sont encourageants. La progression de la consommation de NSP pourrait bien être interrompue [W30].

La Pologne, deuxième marché des NSP en Europe, a interdit la commercialisation de « drogues de substitution » (à savoir, de NSP) en 2010 [317]. La loi pertinente a mis en place une interdiction générale de fabrication, de commercialisation et de publicité de ces substances de substitution. En cas de soupçon raisonnable de dangerosité d'un produit, elle permet à l'inspecteur de la santé de le retirer du marché pendant une durée pouvant atteindre 18 mois pour étudier sa nocivité [318].

Une approche similaire a été retenue par l'Autriche, qui est l'un des premiers pays à avoir adopté une loi globale sur la question: la loi sur les NSP [319], entrée en vigueur en 2012. Cette loi reprend la définition des NSP retenue par l'UE et s'applique à tous les NSP, à l'exception de celles qui sont déjà réglementées par la loi sur les médicaments. Elle autorise le Ministre de la santé à prendre une directive visant à établir le placement sous contrôle de

diverses familles chimiques de substances psychoactives, sur la base de définitions génériques très générales, dans tous les cas jugés appropriés. Les NSP doivent être confisquées, sauf si leur propriétaire peut établir que la substance concernée n'était pas destinée à être consommée pour ses effets psychoactifs. La loi sur les NSP prévoit également une surveillance approfondie du marché et une évaluation des risques associés aux NSP. Les délinquants qui produisent, importent, exportent ou procurent des NSP à d'autres personnes pour leurs propriétés psychoactives sont passibles d'une peine d'emprisonnement maximale de deux ans et, en cas de décès lié à la substance, de dix ans. Cette loi présente des similitudes avec la loi sur les stupéfiants, sauf en ce qui concerne les possibilités de classement générique et les sanctions, qui sont globalement moindres. Contrairement à ce qui se passe pour la loi sur les stupéfiants, les consommateurs de NSP n'encourent pas de sanctions [320].

Une autre approche spécifique se développe actuellement en Nouvelle-Zélande. La loi de 1975 intitulée « Misuse of Drugs » (loi sur le mésusage de drogues) prévoyait trois tableaux: catégorie A pour les substances présentant un « risque très élevé », catégorie B pour les substances présentant un « risque élevé » et catégorie C pour les substances présentant un « risque modéré » de nocivité. Selon cette loi, les substances dont les molécules sont structurellement similaires à celles de drogues placées sous contrôle constituent des analogues de ces drogues, et sont automatiquement considérées comme des drogues de catégorie C. Malgré cela, l'usage de NSP a augmenté. En 2005, la Nouvelle-Zélande a créé un nouveau tableau concernant les nouvelles drogues psychotropes à faible risque et y a placé la BZP. Les substances figurant dans ce tableau comportent un « risque de nocivité moindre que modéré » et leur « vente réglementée » est prévue [W31]. La réglementation se rapporte au dosage, à l'étiquetage, au contrôle qualité, aux normes de fabrication, aux limites d'âge et aux restrictions sur la publicité, et donc à la manière dont les produits peuvent être commercialisés [321]. Compte tenu de l'essor pris par la BZP en Nouvelle-Zélande, dont l'usage est le plus important au monde, et de ses conséquences sanitaires négatives, cette substance a été reclassée en 2008 comme drogue de catégorie C. La consommation de BZP a, par la suite, diminué de manière significative. Cependant, ces mesures n'ont pas résolu le problème global des NSP, ce qui a incité les autorités à adopter de nouvelles dispositions de classement d'urgence en 2011 [14].

Toutefois, ces mesures ont été considérées comme insuffisantes pour lutter contre les problèmes liés aux substances psychoactives présentant un faible risque [322]. Le gouvernement a donc convenu d'élaborer une nouvelle législation en août 2012, qui a été soumise au parlement en février 2013 (Psychoactive Substances Bill) et qui est entrée en vigueur en août 2013. De manière générale, ce texte exige que les produits psychoactifs soient approuvés par un organisme de réglementation national (relevant du Ministère de la santé) avant de pouvoir être légalement commercialisés, un système à peu près similaire à celui déjà mis en place pour les aliments, l'alcool, les médicaments et les substances dangereuses. Les « promoteurs » de substances psychoactives (fabricants, importateurs, etc.) devront démontrer qu'elles ne comportent pas de risque indu de nocivité. C'est donc aux vendeurs de ces produits, et non aux autorités, qu'incombera la charge de la preuve. Cette législation prévoit également des mesures visant à prévenir les tentatives de commercialisation de produits psychoactifs sous forme d'encens ou d'engrais, en vue de contourner la réglementation. Les infractions seront passibles d'amendes d'un montant maximal de 500 000 \$ ou de peines de prison pouvant atteindre deux ans. La détention personnelle illégale de ces substances entraînera le paiement d'une amende d'un montant maximal de 500 \$ [W32].

4^{ème} partie :
Prévention et systèmes
d'intervention précoce
pour la lutte contre les NPS

Pour lutter contre le problème de la propagation des NPS, il faut mettre l'accent sur l'esprit des conventions existantes, qui se rapporte à la santé. Il convient d'encourager une approche sanitaire renforcée et de rééquilibrer de façon interdépendante les efforts de lutte contre la drogue. L'expérience le montre: ni la réduction de l'offre ni celle de la demande ne sont, à elles seules, en mesure de résoudre le problème [14]. Il est donc nécessaire d'adopter une approche plus équilibrée. C'est pourquoi certains pays ont adopté des systèmes de prévention et d'intervention précoce pour la lutte contre ces NPS.

I- SYSTEMES DE PREVENTION INTERNATIONALE :

1- Système d'alerte précoce :

Plusieurs pays ont mis en place des systèmes d'alerte précoce de manière à disposer d'informations en temps voulu, afin que les décideurs puissent se prononcer en vertu de données factuelles [323]. Le premier système de ce type a été créé en Europe en 1997: le système d'échange rapide d'informations sur les NDS [324]. En 2005, il a été élargi pour s'appliquer non seulement aux drogues de synthèse, mais aussi à tous les types de NSP [5].

Ce système s'appuie sur les systèmes d'alerte précoce qui ont été créés dans tous les états membres de l'UE, ainsi qu'en Norvège, la Croatie et la Turquie. L'EMCDDA l'a défini comme un « mécanisme peu coûteux de partage d'informations sur les nouvelles menaces, et comme un catalyseur lorsque cela est fondé ». Il reste principalement un système d'alerte sur les NSP. Afin de maintenir la vigilance sur cette question, il a été étendu pour inclure non seulement des spécialistes de la criminalistique, mais aussi divers professionnels des services de santé, de détection et de répression, ainsi que des chercheurs indépendants [325].

Lorsqu'une NSP est détectée pour la première fois dans un pays (à partir des saisies effectuées, des achats réalisés par des agents infiltrés, des alertes des autorités sanitaires, etc.), l'état membre concerné envoie à Europol et à l'EMCDDA des informations détaillées sur la fabrication, le trafic et l'usage de cette NSP, ainsi que des renseignements supplémentaires sur ses éventuelles applications médicales. Europol et l'EMCDDA communiquent ces informations à leurs unités nationales respectives, à la Commission européenne et à l'Agence européenne des médicaments (EMA) [14].

Si Europol et l'EMCDDA estiment que ces informations nécessitent que d'autres mesures soient prises, ils les soumettent sous forme de rapport conjoint au Conseil, à l'EMA et à la commission. Le rapport conjoint comprend notamment les informations suivantes [14]:

- Les caractéristiques physico-chimiques de la NSP, ainsi que le nom sous lequel elle est connue ;
- La fréquence avec laquelle la NSP est signalée, ainsi que les circonstances de sa découverte et/ou les quantités relevées ;
- Les moyens et modes de fabrication de la NSP, ainsi que l'implication d'organisations criminelles dans sa fabrication ou son trafic ;
- Une indication des risques pour la santé et la société que comporte la NSP, ainsi que des caractéristiques relatives aux utilisateurs ;
- Le fait que la NSP fasse ou ait fait l'objet d'une évaluation par le système des Nations Unies ;
- Le fait que la NSP fasse déjà l'objet de mesures de contrôle au niveau national dans un état membre ;
- Les précurseurs chimiques utilisés, le mode et l'étendue de l'utilisation prévisible de la NSP.

Pour sa part, l'EMA fait savoir à Europol et à l'EMCDDA [14]:

- Si la NSP a obtenu une autorisation de mise sur le marché;
- Si elle fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché;
- Si une autorisation de mise sur le marché qui avait été délivrée a été suspendue.

Le système d'alerte rapide fait partie intégrante du système de contrôle des NSP à l'échelle de l'UE. Au total, la procédure établie par la décision du Conseil pour placer une NSP sous contrôle comporte six étapes [326]:

- 1) Un état membre fournit des informations à propos d'une NSP détectée sur son marché;
- 2) Europol et l'EMCDDA, en collaboration avec l'EMA, préparent un rapport conjoint et le soumettent au Conseil ;
- 3) Le Conseil demande à l'EMCDDA de procéder à une évaluation des risques ;
- 4) L'EMCDDA transmet le rapport d'évaluation des risques au Conseil et à la commission ;
- 5) La commission présente au Conseil une initiative en vue de mesures de contrôle;
- 6) Le Conseil décide de soumettre la substance à des mesures de contrôle et instaure une obligation de prévoir des mesures de nature pénale.

Le système d'alerte rapide recouvre les deux premières étapes de cette liste. Les principes du système de classement élaboré au niveau de l'UE ne sont pas très différents de ceux qui existent à l'échelle internationale. La seule différence importante semble être l'existence du système d'alerte rapide.

Lors de l'évaluation par la commission européenne du fonctionnement de la décision 2005/387/JAI du Conseil, plusieurs points décisifs ont été identifiés, notamment la durée du processus. Cependant, il est également ressorti de cette évaluation que le système d'alerte rapide était « un instrument utile pour avertir les états membres de la détection de nouvelles substances dans des pays voisins », même si les substances ne faisaient pas l'objet d'une évaluation des risques après le rapport conjoint [327].

Le système d'alerte rapide a entraîné la réalisation d'évaluations des risques pour la MBDB (1999), la 4-Methylthioamphetamine (4-MTA) (1999), le GHB (2002), la kétamine (2002), la PMMA (2003), la Trimethoxyamphetamine (TMA-2) (2004), la 2C-I, la 2C-T-2, la 2C-T-7 (2004), la BZP (2009) et la méphédronne (2011). En outre, l'EMCDDA et Europol ont établi des rapports conjoints concernant la 4-méthylamphetamine (2012) et le 5-(2-aminopropyl) indole (2013) [14]. Dès lors, certaines des NSP les plus déterminantes, en termes de propagation et de conséquences globales sur la santé, ont été placées sous contrôle dans l'UE, notamment la BZP, la PMMA, plusieurs phénéthylamines psychédéliques (2C-I,

2C-T-2, 2C-T-7), la TMA-2 (un analogue de la mescaline, un alcaloïde du cactus, de la famille des phénéthylamines, souvent vendu en tant que « research chemical ») et la méphédronne [13], qui semble poser depuis quelques années certains des problèmes sanitaires les plus graves en matière de NSP.

2- Classement d'urgence :

L'approche traditionnelle du classement des drogues est très chronophage. Par ailleurs, les décisions prises prématurément, avant qu'un consensus scientifique ne se soit dégagé, sont parfois contreproductives [323]. Cette situation crée un dilemme, qui a fréquemment été surmonté par l'adoption de « procédures d'urgence » [328] consistant à mettre en place un système de classement d'urgence.

De tels systèmes ont été créés en Allemagne, au Danemark, en Espagne, aux États-Unis, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni et dans d'autres pays. Ils permettent d'interdire les substances dangereuses par décret ministériel [329]. Les systèmes allemand, néerlandais et britannique autorisent les autorités à placer une substance sous contrôle temporaire pendant un an, sur approbation d'un ministre et non du parlement. Si la procédure de contrôle permanent n'est pas établie au cours de l'année considérée, la restriction devient caduque [317].

Le classement d'urgence permet d'agir plus rapidement que le classement permanent et est utilisé lorsqu'une substance présente un danger imminent pour la santé publique [W33]. Par ailleurs, ce type de système contribue à atténuer le risque de prise de décisions inadaptées en reportant le classement définitif à, généralement, 12 à 18 mois. En 2011, les États-Unis ont placé sous contrôle temporaire plusieurs cannabinoïdes de synthèse (JWH-018, JWH-073, JWH-200, CP-47,497, homologue C8 du CP-47,497) [330] et certaines cathinones de synthèse très problématiques (méphédronne, méthylone et MDPV) [331], avant de les soumettre à un contrôle classique un an plus tard. Le classement d'urgence semble avoir aidé plusieurs pays à empêcher le déclenchement d'une épidémie de drogues.

Les « procédures rapides » ou « systèmes accélérés » établis dans d'autres pays sont différents. Dans ces systèmes, on place les substances sous contrôle tout en raccourcissant les périodes de consultation fixées pendant le processus législatif. Ces décisions de classement accéléré deviennent alors permanentes. Ce système peut contribuer à protéger la population contre de graves risques sanitaires en cas d'urgence. Néanmoins, il comporte nécessairement le risque que des substances qui n'appellent pas de contrôle strict soient néanmoins classées, ce qui peut gêner le développement d'applications thérapeutiques [332].

Au niveau international, le classement d'urgence, à savoir l'« application provisoire » de mesures de contrôle, est en principe prévu par la convention de 1961, pendant la période allant jusqu'à la réalisation de l'évaluation de l'OMS et, dans une moindre mesure, par la convention de 1971. En théorie, la mise en œuvre de cette possibilité pourrait permettre de réduire de plusieurs années le délai de placement des substances sous contrôle international. Cependant, les états membres se sont abstenus d'utiliser ce système. La formulation spécifique de l'« application provisoire » de mesures de contrôle dans la convention de 1971 pourrait y avoir contribué. Contrairement à la convention de 1961 (paragraphe 3 ii) de l'article 3), qui donne à la commission des stupéfiants le droit de décider de cette application provisoire, la convention de 1971 se contente d'encourager les Parties à « examiner, à la lumière de tous les renseignements dont elles disposeront, la possibilité d'appliquer à titre provisoire à cette substance toutes les mesures de contrôle applicables aux substances du Tableau I ou du Tableau II, selon le cas » (paragraphe 3 de l'article 2). En d'autres termes, la convention de 1971 ne prévoit qu'une application provisoire volontaire et non contraignante de procédures de classement devant être mises en œuvre de manière individuelle par les états membres. Elle ne confère pas à la commission des stupéfiants le pouvoir de décider de telles mesures de façon juridiquement contraignante. Tout au plus, la commission des stupéfiants pourrait adopter une résolution demandant aux états membres de les mettre en œuvre [14].

3- Classement des analogues et classement générique :

La plupart des systèmes de classement, notamment de classement d'urgence, sont de type réactif, dans la mesure où ils n'interviennent que lorsqu'il a été constaté qu'une substance présentait un risque grave pour la santé publique et était déjà en circulation. Afin d'agir en amont, plusieurs pays ont mis en place des systèmes de classement des analogues ou de classement générique [328]. Ces deux types de systèmes reposent sur la même idée. Au lieu d'exiger un processus de classement coûteux et chronophage pour chaque substance, ils prévoient que les modifications des substances placées sous contrôle entrent automatiquement dans le champ d'application du système de contrôle [14].

À titre d'illustration figurent ci-dessous une description du système des analogues adopté aux États-Unis, qui est le prototype du genre à l'échelle mondiale, ainsi qu'une comparaison avec le système de classement générique existant au Royaume-Uni et dans quelques autres pays [14].

3.1- Système des analogues :

C'est aux États-Unis que l'on trouve le meilleur exemple connu de système de contrôle des analogues; ce système a d'ailleurs servi de modèle à plusieurs systèmes de même type adoptés dans les années 1980, notamment au Canada, en Nouvelle-Zélande et partiellement en Australie [3].

Le système américain, qui remonte à 1985-1986, constituait une réponse à la prolifération des dérivés synthétiques des substances placées sous contrôle au début des années 1980, par exemple des dérivés du fentanyl ou de l'alphaprodine, de diverses phénéthylamines apparentées à la MDMA et d'amphétamines conçues pour produire des effets similaires à ceux des substances placées sous contrôle [332].

En vertu de l'article 802 (32) (A) de la loi américaine intitulée Controlled Substances Act (loi relative aux substances placées sous contrôle, CSA), un « analogue de substance placée sous contrôle » se définit comme une substance [14]:

- a) Dont la structure chimique est en grande partie similaire à celle d'une substance classée;

- b) Dont les effets (stimulants, dépresseurs ou hallucinogènes) sont en grande partie similaires ou supérieurs à ceux d'une substance placée sous contrôle.

Ainsi, le système des analogues anticipe l'apparition des NSP et les contrôle avant même leur arrivée sur le marché. Finalement, les tribunaux déterminent si une substance entre dans cette définition. Selon la jurisprudence américaine, les deux critères, à savoir la similitude de structure et d'effets, doivent être remplis [332]. Comme les systèmes de classement traditionnels, le système des analogues adopté aux États-Unis s'appuie sur une analyse au cas par cas. Il a pour objectif de décourager les tentatives visant à contourner la loi par le biais de modifications moléculaires [333], et on estime qu'il a permis de réduire la prolifération des NDS [14].

Néanmoins, la mise en œuvre d'un système de classement des analogues comporte son lot de problèmes [334]. Dès le début, sont apparues des difficultés liées à la clarté de la définition légale. Les questions relatives à la notion de « similitude » ne sont pas toujours tranchées [335] et une décision judiciaire est nécessaire. Dans ce contexte, certains ont soutenu qu'un processus rétroactif portait atteinte au droit d'un défendeur de savoir dès le départ s'il commettait ou non une infraction. Cette question a donné lieu à une action judiciaire à l'issue de laquelle la loi sur le système des analogues a été confirmée [W34]. Néanmoins, la question de savoir si une substance est « en grande partie similaire » à une autre a donné lieu à plusieurs reprises à des querelles d'experts. La situation a été aggravée par le fait que les tribunaux américains n'ont jamais émis de lignes directrices détaillées concernant les critères applicables [332].

3.2 Système générique :

Les systèmes de contrôle générique vont un peu plus loin. Ils partent d'une structure moléculaire de base. La loi précise alors les modifications de la structure de la substance considérée (en définissant, par exemple, des groupes de substitution donnés dans certaines positions de la molécule), qui entraîneraient automatiquement un placement sous contrôle en vertu de la législation nationale. Contrairement au système des analogues où toutes les nouvelles substances sont jugées en fonction de leur similitude avec les substances placées sous contrôle et finalement traitées au cas par cas (par les tribunaux), le classement générique

signifie que des familles entières de substances chimiques sont placées sous contrôle, à savoir plusieurs nouvelles substances apparentées à une seule molécule de base. Il n'est pas nécessaire que les effets psychoactifs des analogues placés sous contrôle soient similaires à ceux de la molécule de base [14].

Il existe une législation générique sur le classement des drogues au Royaume-Uni [317] et, dans une certaine mesure, en Australie. Une législation de ce type a été récemment adoptée pour faire face au problème des NSP en Autriche, en Belgique, en Bulgarie, à Chypre, en Hongrie, en Irlande, en Italie, en Lettonie, en Lituanie, au Luxembourg, à Malte, en Norvège et en Pologne [329].

Cette approche existe depuis un certain temps: à titre d'exemple, l'application de définitions génériques dans la législation britannique remonte à 1971, même si la plupart de celles figurant dans la loi intitulée Drug Misuse Act (loi relative à l'abus de drogues) ont été introduites après 1976, recouvrant, entre autres, les barbituriques, les cathinones, le fentanyl, les péthidines, les phénéthylamines, les phénylpipérazines et benzylpipérazines, les agonistes des cannabinoïdes de synthèse et les tryptamines [332].

Au niveau international, une étape préliminaire du concept de classement générique a déjà été atteinte. Tous les isomères, esters, éthers et sels des drogues inscrites au tableau I de la convention de 1961 sont, sauf exclusion expresse, également placés sous contrôle international, ainsi que les isomères des drogues inscrites au tableau II [336]. De même, sont automatiquement placés sous contrôle international tous les sels des substances psychoactives inscrites aux tableaux I, II, III et IV de la convention de 1971 et les stéréoisomères des substances inscrites au tableau I, sauf exception expresse, chaque fois que l'existence de tels stéréoisomères est possible dans les limites de la désignation chimique spécifiée [337].

À première vue, un système de classement générique présente beaucoup d'attrait. Il anticipe la situation et n'intervient pas après coup. Il a pour principal avantage d'être conforme au principe de précaution; il protège aussi la santé publique, puisqu'un nombre plus limité de personnes sera exposé à des substances nocives [329]. Pour les autorités nationales, il supprime aussi les coûts liés au classement.

Ce système présente aussi des inconvénients: les chimistes clandestins restent en mesure d'identifier des substances qui n'entrent pas dans le groupe défini et qui reproduisent les effets des substances placées sous contrôle [329].

Les définitions génériques ont pour caractéristique commune le fait que les substances individuellement placées sous contrôle ne sont pas expressément mentionnées (Cette observation s'applique également au système des analogues). Ainsi, dans la plupart des législations fondées sur une définition générique, toute recherche de certaines substances spécifiques, comme la MDMA ou la méphédrone, sera vaine même si ces substances sont placées sous contrôle en vertu de ces législations. Bien que les définitions utilisées soient généralement précises, elles ne sont parfois compréhensibles que par des spécialistes de la chimie organique [332]. Cela pose un problème pour le grand public. Si une loi n'est pas bien comprise, elle risque de ne pas être correctement appliquée [14].

En outre, la plupart des « euphorisants légaux » détectés en Europe l'ont été au Royaume-Uni, alors que certaines de ces substances étaient déjà officiellement sous contrôle générique dans ce pays, ce qui pourrait indiquer que de nombreux fabricants et consommateurs (souvent étrangers) ne savaient pas qu'il s'agissait de substances illégales. En bref, même dans un système de contrôle générique, il est nécessaire d'identifier les substances qui apparaissent sur le marché, et d'informer le grand public et les diverses parties prenantes (police, douanes, etc.) du fait qu'elles sont déjà placées sous contrôle [14].

Il existe un autre problème technique: les substances apparentées présentent parfois des propriétés pharmacologiques très différentes, et certaines d'entre elles n'ont que des usages thérapeutiques. Même si « contrôle » ne signifie pas « interdiction », on peut craindre qu'une forme générique de législation entrave le développement de nouveaux médicaments. Dans des cas où elles avaient préalablement connaissance de ce point, les autorités britanniques, par exemple, n'ont pas exercé de contrôle générique et ont continué à dresser la liste des substances devant être individuellement placées sous contrôle [250].

Il existe un autre problème potentiel. Les systèmes juridiques de nombreux pays reposent, dans le cadre du principe de légalité, sur le concept selon lequel les infractions doivent être clairement définies. Ce principe est garanti par certaines constitutions nationales, ainsi que par la convention européenne des droits de l'homme. Il peut poser problème pour les systèmes de contrôle générique et, davantage encore, pour les systèmes de contrôle des analogues [317].

4- Application d'une législation sur les médicaments :

De nombreux pays, confrontés à l'apparition rapide de nouvelles substances, ont également eu recours à leur législation nationale sur les médicaments. Les pays européens peuvent se fonder sur la directive européenne 2001/83/CE, qui vise à faire en sorte que les médicaments ne soient vendus et délivrés dans les états membres qu'avec l'autorisation adéquate. L'application de cette directive permet d'interdire les importations, le commerce et la distribution non autorisés [329].

L'Autriche est l'un des pays à avoir adopté cette démarche: elle a appliqué sa législation nationale sur les médicaments [338] pour lutter contre la distribution (légale) de « Spice » et de produits similaires contenant des cannabinoïdes de synthèse, peu après leur apparition dans les « head shops » du marché local. Fin 2008, les autorités autrichiennes ont utilisé une définition générique (mélanges végétaux contenant des cannabinoïdes de synthèse) des produits du « Spice » pour les classer temporairement comme « médicaments » en vertu de la législation nationale (non pénale) sur les médicaments, avant de les classer de manière permanente selon cette loi en 2009 (et de les reclasser ultérieurement en vertu d'une loi de 2012 sur les NSP) [14].

La loi autrichienne sur les médicaments autorise le classement des substances qui sont susceptibles d'avoir une influence sur les fonctions corporelles ou l'état mental d'une personne. Une fois établi que les produits du « Spice » étaient des médicaments, on a appliqué le paragraphe 3 1) de la loi, qui dispose qu'il est interdit de commercialiser des médicaments dont il n'a pas été prouvé, au vu des connaissances scientifiques actuelles et de l'expérience pratique, qu'ils n'avaient pas d'effets nocifs allant au-delà des niveaux acceptables. Tout importateur de médicaments doit d'abord obtenir l'autorisation d'acheter ces substances. En cas de violation de ces dispositions, les importateurs et les vendeurs sont passibles d'amendes administratives et de la confiscation de la marchandise. La loi autorise les confiscations temporaires si a) il existe des soupçons que ces substances sont commercialisées en violation des règles et réglementations visées par la loi en question, ou si b) il existe un danger sanitaire lié à la consommation de ces produits. Les deux conditions s'appliquaient au « Spice » [14].

Pour les autorités chargées des drogues, l'application de la loi sur les médicaments présentait l'avantage suivant: les importateurs et les distributeurs, et non les autorités elles-mêmes, devaient prouver que les substances avaient une fin légitime et qu'elles n'étaient pas nocives. Contrairement à ce qui se passe pour les lois sur les stupéfiants, les consommateurs n'étaient pas directement concernés par la loi sur les médicaments. La consommation ou la détention à usage personnel de substances n'entraînait pas de sanctions [14].

La méthode consistant à traiter le problème des NSP via les lois sur les médicaments s'est avérée efficace pour mettre rapidement fin à la commercialisation et à la distribution sans entrave des produits du « Spice ». Bien que l'Autriche ait figuré parmi les premiers pays européens touchés par une épidémie de « Spice », l'Enquête Eurobaromètre 2011 a confirmé que son taux global de prévalence de l'usage de NSP était nettement inférieur à la moyenne observée dans l'UE (25 % en moins) [339]. Cependant, les autorités ont également pris conscience des limites de cette démarche, ce qui les a incitées à créer une loi sur les NSP adaptée, qui est entrée en vigueur en 2012.

Néanmoins, cette approche reste intéressante pour les nombreuses NSP dont la composition évolue rapidement et pour lesquelles la méthode traditionnelle peut s'avérer trop fastidieuse et chronophage. En fait, l'EMCDDA a encouragé les autres pays à envisager d'appliquer aux NSP la définition harmonisée d'un médicament retenue par l'UE, de manière à ce que les agences nationales des médicaments puissent interdire l'importation, la commercialisation et la distribution non autorisées de ces produits [317].

5- Application des lois de protection des consommateurs :

Une autre approche a été adoptée par plusieurs pays: elle consiste à appliquer les diverses lois de protection des consommateurs en vigueur pour lutter contre le flux de NSP sur le marché local [328].

À titre d'exemple, en vertu de la directive européenne relative à la sécurité générale des produits, les producteurs sont tenus de ne mettre sur le marché que des produits sûrs. La directive dispose que, dans des conditions d'utilisation raisonnablement prévisibles, un produit ne devrait présenter « aucun risque ou seulement des risques réduits à un niveau bas

compatibles avec l'utilisation du produit et considérés comme acceptables dans le respect d'un niveau de protection élevé pour la santé et la sécurité des personnes », compte tenu des caractéristiques du produit, de son étiquetage, des avertissements et des instructions concernant son utilisation. Conformément à la directive, les distributeurs doivent également informer les autorités compétentes des risques graves et des actions engagées pour les prévenir. Les infractions sont passibles d'une peine d'emprisonnement [340].

Dans ce contexte, la Suède a adopté une loi distincte sur les biens dangereux pour la santé. Cette loi autorise le classement rapide d'une substance, afin de rendre sa vente et sa détention passibles de graves sanctions pénales. Ce processus donne aux autorités le temps d'examiner si une substance donnée entre dans la définition d'une « drogue » et doit être classée en vertu de la loi nationale régissant les stupéfiants ou les substances psychotropes [317].

De nombreux pays ont appliqué aux NSP certaines parties au moins de leur législation relative à la protection des consommateurs. L'Italie, par exemple, a eu recours à sa réglementation sur l'étiquetage, qui exige que les produits ou les aliments soient clairement et correctement étiquetés eu égard à leur utilisation prévue. Les autorités italiennes ont invoqué cette loi pour confisquer des produits du « Spice » qui n'étaient pas correctement étiquetés en italien [317].

Certains pays ont également commencé à appliquer leur législation contre la fraude. En Autriche, par exemple, les pipérazines étaient commercialisées en tant qu'« ecstasy ». Même si les pipérazines n'entraient pas dans le cadre de la loi sur les stupéfiants et les substances psychotropes au milieu des années 2000, elles ont été saisies et les fournisseurs ont été jugés coupables de fraude à la consommation [14].

II- SYSTEMES DE PREVENTION NATIONALE :

Au Maroc, il n'y a pas de systèmes de prévention spécifiques aux NSP, mais nous allons traiter dans le présent chapitre les systèmes de prévention et de lutte contre les drogues en général.

La prévention est mise en œuvre à différents niveaux au Maroc. Les Ministères intervenant dans la prévention sont le Ministère de la Santé, le Ministère de l'Education Nationale et de la Formation Professionnelle, le Ministère de l'Intérieur, le Ministère de la Justice et des Libertés, le Ministère de la Jeunesse et des Sports, le Ministère de l'Enseignement Supérieur, le Ministère des Habous et des Affaires Islamiques, le Ministère de la Solidarité, de la Femme, de la Famille et du développement social et le Ministère de l'Emploi et des affaires sociales [316].

De plus, au niveau local, beaucoup d'associations complètent le travail du gouvernement, en étant présentes auprès de la population et en organisant des activités dans le cadre de la prévention de l'usage des drogues [316].

Des enquêtes en milieu scolaire ont été réalisées pour mieux connaître le public cible et faire un meilleur diagnostic : Enquête nationale scolaire en 1994 ; Enquête de prévalence des troubles mentaux et toxicomanies en 2003 ; Enquête MedSPAD en 2006, 2009 et 2013 [316].

La création de « clubs de la citoyenneté » constitue les prémices d'une action nationale en matière de prévention. Parmi eux, le club de la santé, la communication, le théâtre et d'autres activités de loisirs ont été mis en place dans les établissements afin de mieux encadrer les élèves et de leur expliquer les sérieux dangers de la drogue. Dans certaines écoles publiques, l'idée de surélever les murs a été envisagée pour lutter contre les intrusions des dealers. De plus, des cellules d'écoute menées également par des professeurs ont été mises en place avec pour objectif de sensibiliser et de trouver des solutions aux cas les plus sérieux [316].

Le Ministère de la Santé a mis en place une « stratégie de communication sociale pour la prévention de l'usage des drogues » pour la période 2008-2012. Les objectifs de ce programme étaient [316] :

- La prévention de la toxicomanie parmi les jeunes et les populations vulnérables, associée à la promotion de la santé mentale ;
- L'amélioration de la quantité de la prise en charge des usagers de drogues ;
- La réduction des risques d'infection VIH/SIDA (Virus de l'immunodéficience humaine/ syndrome d'immunodéficience acquise) et Hépatites C chez les usagers de drogues injectables ;
- Le traitement des toxicomanies et la réhabilitation des usagers de drogues ;
- La lutte contre la stigmatisation des usagers de drogues.

Le Ministère de la Santé a mis en place une nouvelle stratégie nationale de prévention des drogues à travers un plan d'action sur 2012-2014. Ce plan prévoit des actions ciblées pour les jeunes, les adultes, ainsi que les populations vulnérables. Le Ministère prévoit la prévention des conduites addictives associées à la promotion des modes de vie sains, notamment à travers la mise en place d'une stratégie de communication sociale. Dans le but de rendre les mesures de préventions plus efficaces, le Ministère prévoit de développer la collaboration, les partenariats. En effet, pour rendre les mesures de prévention efficaces et importante, il est nécessaire de les réaliser dans une politique intégrée et intersectorielle [316].

Certaines associations marocaines interviennent également dans le domaine de la prévention en matière de drogue. C'est le cas par exemple de l' « Association marocaine de lutte contre le tabac et les drogues » qui a réalisé un certain nombre de campagnes de prévention tout au long de l'année 2014, sur l'ensemble du territoire , pour faire prendre conscience aux marocains du risque auquel ils s'exposent via l'usage de ces substances illicites. C'est à travers plusieurs journées portes ouvertes, interventions de spécialistes, portes à portes, activités sportives, que l'association sensibilise les citoyens [316].

Une campagne de sensibilisation a été lancée en mars 2012, en partenariat avec l'Association des Enseignants des Sciences de la Vie et de la Terre au Maroc (AESVT), dans 10 établissements scolaires (privés et publics) de la ville de Marrakech. Un concours, ouvert sur toute discipline, a ainsi été lancé aux élèves sur le thème de la drogue. L'AESVT intervient également dans le cadre de ses activités d'éducation à la santé en milieu scolaire, dans certains établissements scolaires. À l'occasion de la journée mondiale de lutte contre le tabagisme, la section AESVT Nador a organisé le 31 mai 2013 en collaboration avec les clubs de lycée Farkhana une soirée de sensibilisation de lutte contre le tabagisme [316].

1. AMED : Association Marocaine pour l'écoute et le dialogue

L'association créée en 2005, mène des activités de sensibilisation aux dangers de la drogue, avec une approche basée sur l'écoute et le dialogue en groupe. Les objectifs de l'association sont d'adopter l'écoute et le dialogue dans les établissements scolaires, renforcer les apprentissages chez les élèves, sensibiliser aux dangers du tabagisme, drogues et maladies transmissibles, et encourager les talents artistiques et sportifs des élèves et des acteurs éducatifs dans le but de les impliquer dans la prévention [316].

AMED a réalisé de nombreuses activités [316]:

- Formation d'animateurs et de professeurs
 - sessions de formation ont été organisées ;
 - 555 personnes ont bénéficié des séances de formation.
- Observatoire pour l'écoute et le dialogue
 - 25 observatoires ont été créés entre 2006 et 2013 ;
 - 600 séances d'écoute et de dialogue ont été organisées ;
 - 12 000 élèves ont bénéficié des séances d'écoute en groupe ;
 - 19 cas de dépendants aux drogues ont été orientés à l'hôpital Arrazi pour hospitalisation et 27 cas ont été affectés au « Centre de l'Agdal pour Adolescents », pour assurer le traitement et le suivi des patients.
- Sensibilisation des parents aux méfaits des drogues
 - 2000 parents ont été sensibilisés entre 2008 et 2012.
- Sensibilisation des élèves aux dangers de la drogue à travers des activités
 - Arts plastiques, théâtre, danse, cinéma, sport, chants ...
 - 20 000 élèves ont pratiqué une de ces activités.
 - 25 établissements scolaires organisent ces activités dans plusieurs villes.

- Caravanes de sensibilisation aux dangers des drogues
 - 6 caravanes thématiques (projection de films, exposés animés par des psychologues, des sociologues, des assistants sociaux, dépliant, flyers ...)
 - 13 280 élèves ont bénéficié de cette activité de sensibilisation.
 - 36 établissements scolaires ont été visités.
 - 432 séances de sensibilisation ont été organisées.

2. NASSIM : Association de prévention et lutte contre les addictions

L'association NASSIM, créée en 1994, intervient dans 3 niveaux. Par la prévention primaire avec des campagnes de sensibilisation, des campagnes afin d'éviter la première consommation de drogue ou le passage de l'usage récréatif à la dépendance. Par la prévention secondaire, en orientant les usagers vers un processus thérapeutique par le biais des projets de soin et des accompagnements individualisés. Par la prévention tertiaire en développant la politique de réduction des risques auprès de la population vulnérable [341].

- Projet Unplugged – 2011 : En partenariat avec l'UNODC et le Ministère de la santé, NASSIM a participé au projet Unplugged « MAROC » programme de prévention. Population cible : Adolescents entre 12 et 14 ans. L'objectif était de réduire le nombre de nouveaux usagers et de retarder le passage de l'expérimentation à la dépendance. 12 Collèges ont intégré ce projet pilote. Formation de 22 enseignants pour assurer des séances de sensibilisation au profit des élèves. 900 élèves ont participé [341].

- Programme de sensibilisation avec le Rotary Casa-Anfa 2011-2012 :

Population Cible : Établissements scolaires privés et publics de la préfecture Casa-Anfa. 4 Éducateurs recrutés et formés. La sensibilisation se faisait à l'heure de la sortie des classes : focalisée sur une approche de proximité pour renforcer les compétences de ces jeunes adolescents pour résister à la pression liée à la consommation de drogue. 40 collèges et lycées ont suivi ce programme, ce qui représente plus de 2500 adolescents. 750 brochures ont été distribuées [341].

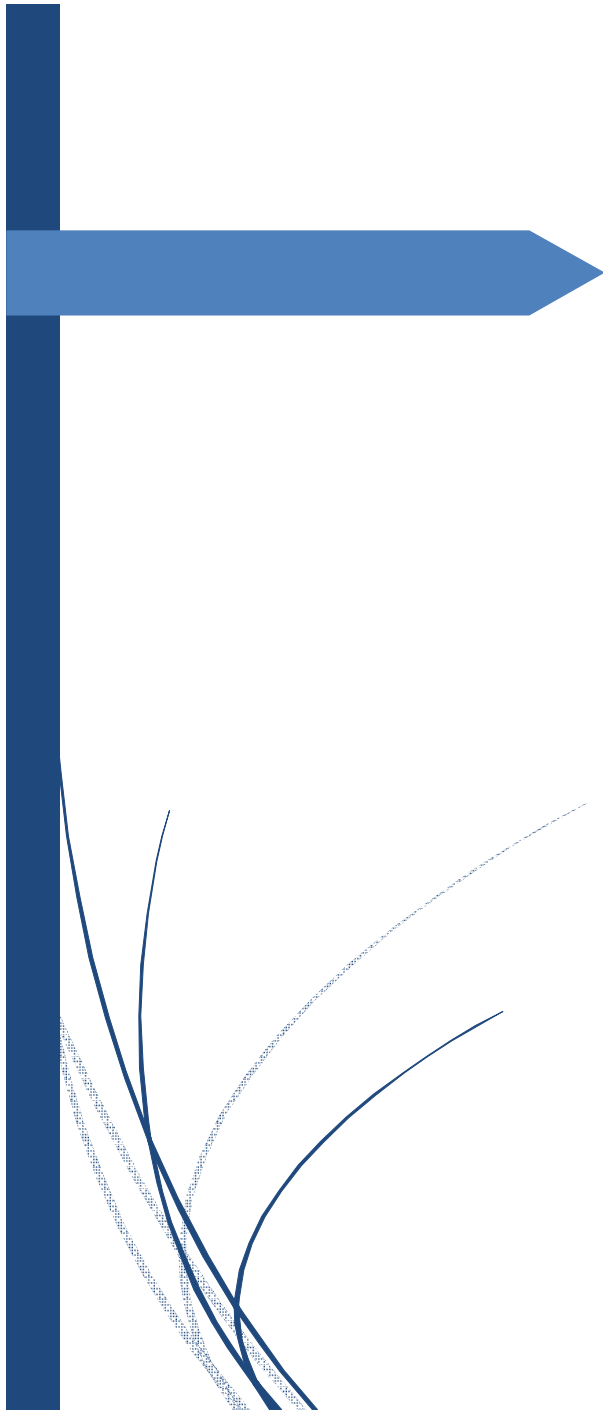
- Programme de sensibilisation auprès des établissements scolaires publics Casa-Anfa avec l'INDH (Initiative Nationale pour le Développement Humain) 2011-2012 :

Population Cible : Les élèves des collèges de la préfecture Casa-Anfa (quartier derb ghallef). Tranche d'âge : 12-15 ans. Des séances de sensibilisation hebdomadaires ont été assurées par les membres de NASSIM et les éducateurs. 1500 élèves ont été sensibilisés [341].

Il existe également des centres spécialisés dans la prévention, comme le Centre Al-Raed pour la prévention du tabagisme et des drogues. Les objectifs de ce centre sont [316]:

- La sensibilisation contre les méfaits du tabagisme et drogue ;
- La diffusion de l'information relative aux dangers et luttas contre tabagisme et drogues ;
- La formation des bénévoles pour la lutte contre tabagisme et drogues ;
- L'accompagnement et l'assistance des jeunes victimes du tabagisme et drogue.

Le centre a permis la formation de plus de 100 jeunes et lycéens sur les méfaits du tabagisme et autres drogues [316].



Conclusion

Les drogues de synthèse « nouvelles », les « legal highs » ou « Research Chemical's », substituts légaux des drogues déjà classées, constituent une menace inquiétante. Jusqu'à la mi-2012, la plupart des NSP identifiées étaient des cannabinoïdes de synthèse, des cathinones de synthèse, et des phénéthylamines, suivaient des tryptamines, et des pipérazines.

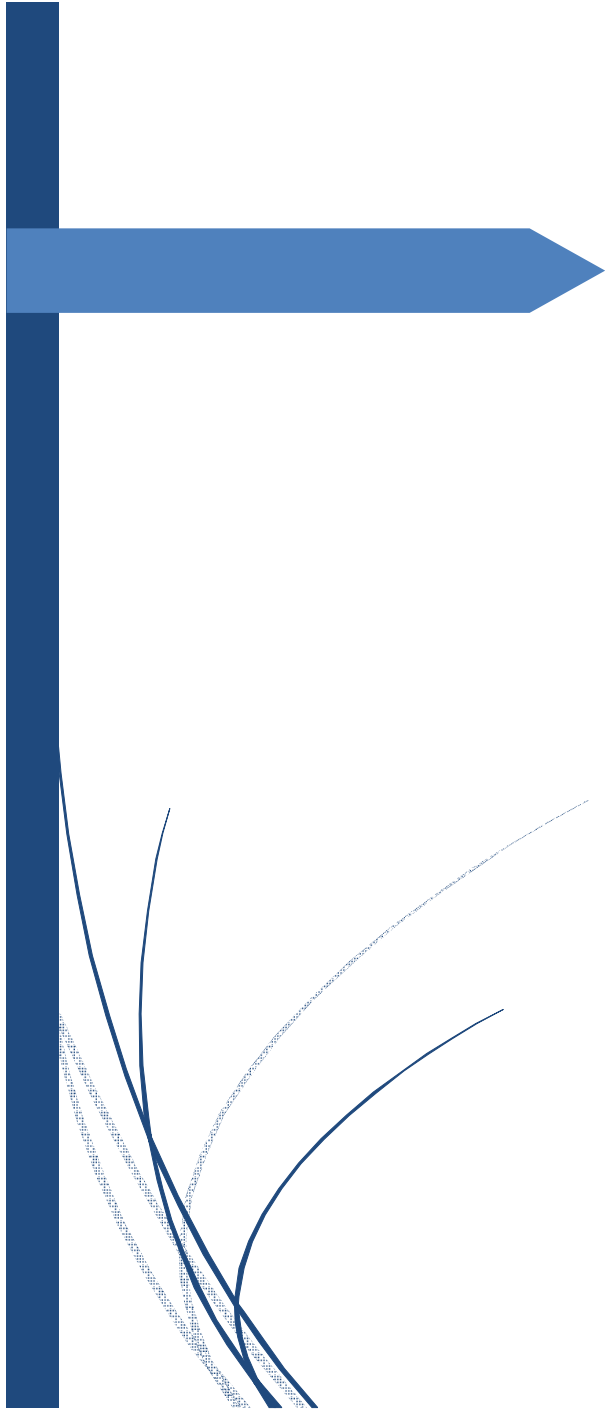
Les NPS ont totalement bouleversé la scène des drogues dans le monde. Sans avoir encore revêtu un caractère épidémique, ces NPS sont maintenant entrés dans la vie de nombreux usagers de drogues. Les nouvelles technologies, leur coût plus réduit, et leur image pseudo-légale ont fortement contribué à les populariser. Néanmoins, les conséquences somatiques, psychiques et addictologiques de leur consommation, unique ou répétée, sont majeures et beaucoup d'inconnues persistent.

Essentiellement produits en Chine et en Inde, leur diffusion met en jeu les nouvelles technologies de communication, fixe l'offre sur le marché et oriente la demande des usagers. Les fabricants, les trafiquants et les fournisseurs de ces NPS s'adaptent en permanence au marché afin de contourner les mesures de contrôle et d'interdiction mises en place par les autorités compétentes nationales et internationales donc la maîtrise du marché des « legal highs » est probablement l'un des principaux défis de demain pour les autorités gouvernementales en matière de lutte contre la drogue.

Dans la 3^{ème} partie de ce travail on remarque que les pays ayant mis en place des systèmes de contrôle ont généralement enregistré un recul du taux de prévalence des NSP concernées mais dans de nombreux cas, le problème global n'a toutefois pas été résolu, puisque ces substances ont été remplacées par d'autres produits, qui n'étaient pas placés sous contrôle. L'impasse dans laquelle se trouvent de facto les nouveaux systèmes de contrôle au niveau international a incité plusieurs pays à adopter des approches novatrices à l'échelle nationale, conformément à l'article 23 de la convention de 1971, et à autoriser des contrôles plus stricts, et donc plus complets, que ceux prévus par la convention, pour assurer la protection de la santé et de l'intérêt publics. Ces approches vont de la création de systèmes d'alerte précoce au classement d'urgence, en passant par le classement des analogues, le classement générique, l'application des lois régissant les médicaments et la protection des consommateurs, et la rédaction de législations spécifiques sur les NSP, interdisant leur

production et leur commercialisation ou ne les autorisant, en principe, qu'après étude de leurs conséquences sanitaires par un organisme de réglementation du marché et délivrance d'une licence. Il reste de nombreuses failles dans le système mondial de contrôle, qui sont régulièrement exploitées par les vendeurs de drogues du monde entier.

Ce problème dépasse largement les frontières de l'Etat du fait de la prolifération de NSP sur l'Internet et il paraît essentiel d'avoir des mesures coordonnées au niveau international.



Résumés

RESUME :

Titre : Les nouvelles drogues : cannabinoïdes de synthèse et autres

Auteur : Fatima Zahrae LOUKILI

Rapporteur : Rachid ELJAOUDI

Mots clés : Nouvelles drogues de synthèse, Nouveaux produits de synthèse, Nouvelles substances psychoactives, cannabinoïdes de synthèse, cathinones de synthèse

Les nouvelles drogues de synthèse (NDS) également connues sous le nom de « designer drugs » ou « legal highs » ont modifié la scène des drogues depuis l'an 2000. Ils constituent généralement une alternative légale aux substances psychoactives contrôlées et réglementées. Les cathinones et les cannabinoïdes de synthèse représentent plus des deux tiers des nouveaux produits de synthèse (NPS) déclarés au système d'alerte précoce de l'Union Européenne.

Essentiellement produits en Chine et en Inde, leur diffusion met en jeu les nouvelles technologies de communication, fixe l'offre sur le marché et oriente la demande des usagers. Les fabricants, les trafiquants et les fournisseurs de ces NPS s'adaptent en permanence au marché afin de contourner les mesures de contrôle et d'interdiction mises en place par les autorités compétentes nationales et internationales.

Plusieurs pays ont mis en place des systèmes de prévention, et d'intervention précoce pour lutter contre le fléau des NDS. Ces systèmes permettent de détecter aussi rapidement que possible la circulation de nouvelles substances et d'en évaluer les risques, mais malgré ces efforts ils ne parviennent pour l'instant pas à contenir leur diffusion. La maîtrise de ce phénomène est probablement l'un des principaux défis de demain en matière de lutte contre la drogue.

Ce travail regroupe les aspects pharmacologique, historique, épidémiologique, toxicologique, analytique et législatif de ce nouveau phénomène.

ABSTRACT

Title : New drugs: Synthetic cannabinoids and others

Author : Fatima Zahrae LOUKILI

Supervisor : Rachid EL JAUDI

Key : New synthetic drugs, New Synthetic Products, New Psychoactive substances, synthetic cannabinoids, synthetic cathinones

The new synthetic Drugs (NSD) also known as "designer drugs" or "legal highs" have changed the drug scene since the year 2000. They are generally legal alternative to controlled and regulated psychoactive substances. Synthetic cathinones and cannabinoids represent more than two thirds of the new synthetic products (NSP) reported to the European Union early warning system.

Mainly produced in China and India, their diffusion involves the new technologies of communication, fixes the supply on the market and directs the demand of the users. The manufacturers, traffickers and suppliers of these NSP constantly adapt to the market in order to circumvent the control and prohibition measures put in place by the competent national and international authorities.

Several countries have implemented prevention and early intervention systems to combat the scourge of NSD. These systems enable the detection of new substances as quickly as possible and to assess the risks, but in spite of these efforts they are not yet able to contain their diffusion. The control of this phenomenon is probably one of the main challenges of the future in the fight against drugs.

This work brings together the pharmacological, historical, epidemiological, toxicological, analytical and legislative aspects of this new phenomenon.

ملخص

العنوان: المخدرات الجديدة: الكانابينويدات الاصطناعية وأخرى

الكاتبة: فاطمة الزهراء الوكيل

المشرف: رشيد الجودي

الكلمات الأساسية : المخدرات الاصطناعية الجديدة، المنتجات الاصطناعية الجديدة، المؤثرات العقلية الجديدة، الكانابينويدات الاصطناعية، الكاثونيات الاصطناعية

المخدرات الاصطناعية الجديدة المعروفة أيضا باسم "بالعقاقير المصممة" أو "المخدرات المشروعة" غيرت مشهد المخدرات منذ سنة 2000. وتعتبر البديل الشرعي للمؤثرات العقلية الخاضعة للمراقبة القانونية. وتمثل الكاثونيات والكانابينويدات أكثر من ثلثي المخدرات الاصطناعية الجديدة، التي أبلغ بها لدى نظام الإنذار المبكر التابع للاتحاد الأوروبي.

تنتج هذه المواد أساسا في الصين والهند، وتعتمد في انتشارها على وسائل الاتصال الحديثة، ويتم توجيه المستهلك حسب طبيعة المنتج المعروض في السوق. ويعمل المصنعون والتجار والموردون على التأقلم باستمرار مع السوق من أجل تفادي تدابير الرقابة والحضر المعتمدة من طرف السلطات الوطنية والدولية المختصة.

وقد وضعت عدة بلدان نظما للوقاية والتدخل المبكر لمكافحة آفة المخدرات الاصطناعية الجديدة. وتمكن هذه النظم من الكشف عن هذه المواد الجديدة بأسرع ما يمكن وتقييم مخاطرها. وبالرغم من الجهود المبذولة فإنها لم تتمكن من احتواء انتشارها. ومن المحتمل أن يكون التحكم في هذه الظاهرة مستقبلا أخذ التحديات الرئيسية لمكافحة انتشار المخدرات.

ويظم هذا العمل الجوانب الدوائية والتاريخية والوبائية والسمية والتحليلية والتشريعية لهذه الظاهرة الجديدة.

*Références
bibliographiques
et webographiques :*

- [1] Académie nationale de médecine, Définition du mot « drogue » - Communiqué adopté le 28 novembre 2006. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2006. 190, n°8 : p. 1831-1832.
- [2] Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT), Drogues et loi. 2012, MILDT : Paris.
- [3] Laboratory and Scientific Section, The challenge of new psychoactive substances. 2013, United Nations Office on Drugs and Crime: Vienne.
- [4] Costentin, J., Du bon usage du mot « drogue ». Le Pharmacien Hospitalier, 2010. 45(1): p. 3-5
- [5] Conseil de l'union européenne, Décision 2005/387/JAI du conseil du 10 mai 2005 relative à l'échange d'informations, à l'évaluation des risques et au contrôle des nouvelles substances psychoactives. 2005, JO de l'Union européenne du 20 mai 2005.
- [6] Secrétariat de l'Organisation des Nations Unies, Les Conventions internationales relatives au contrôle des drogues - Tableau de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 telle que modifiée par le Protocole de 1972, au 25 septembre 2013. 2014, Office des nations unies contre la drogue et le crime: New York.
- [7] Evans-Brown, M., et al., New psychoactive substances in Europe - An update from the EU Early Warning System. 2015, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA).
- [8] Comité d'experts des drogues susceptibles d'engendrer la toxicomanie, rapport sur la deuxième session, série de rapports techniques N°21. 1950, Organisation mondiale de la santé (OMS): Genève.
- [9] Valleur, M. et Matysiak J.C., Les addictions : panorama clinique, modèles explicatifs, débat social et prise en charge. 2^{ème} ed. 2006, Paris: ARMAND COLIN. 384.

- [10] Reynaud, M., Traité d'addictologie. 2006, Paris: Flammarion Médecine-Sciences. 800.
- [11] Comité d'experts des drogues engendrant la toxicomanie, septième rapport, série de rapports techniques N°116. 1957, Organisation mondiale de la santé (OMS): Genève.
- [12] Pélissier, J. et VIEL E., Douleur et médecine physique et de réadaptation. 2000, Paris: MASSON. 427.
- [13] EMCDDA/Europol, EMCDDA–Europol 2011 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. 2012, Observatoire européen des drogues et des toxicomanies et Office européen de police: Lisbonne.
- [14] ONUDC, Rapport mondial sur les drogues 2013. 2013, Office des nations unies contre la drogue et le crime: New York.
- [15] Troudet, R., Mise au point et intérêt de l'étude des polymorphismes du gène CYP2D6 chez les patients traités par méthadone. 2013, Université de Nantes, faculté de pharmacie: France. p. 131.
- [16] Reynaud, M., PARQUET P.J., et LAGRUE G., Les pratiques addictives: usage, usage nocif et dépendance aux substances psychoactives. 1999: Paris.
- [17] Kessler, R.C., et al., the epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. American Journal of Orthopsychiatry, 1996. 66(1): p. 17-31.
- [18] Farrell, M., et al., Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity: Results of a national household survey. The British Journal of Psychiatry, 2001. 179(5): p. 432-437.
- [19] Cock, O.d., Comparaison entre deux modèles d'approche de la toxicomanie, in conférence Alto.

- [20] Olds, J. et Milner P., Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of the rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, 1954. 47: p. 419-427.
- [21] Kornetsky, C. et Esposito R.U., Euphorigenic drugs: effects on the reward pathways of the brain. *Fed Proc*, 1979. 38: p. 2473-2476.
- [22] Koob, G. et Volkow ND., Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 2010. 35: p. 217-238.
- [23] Schultz, W., Dayan P., et Montague P., A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 1997. 275: p. 1593-1599.
- [24] Lammel, S., et al., Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature*, 2012. 491: p. 212-217.
- [25] Balleine, B., Delgado M, et Hikosaka O., The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *J Neurosci*, 2007. 27: p. 8161-8165.
- [26] Scuvée-Moreau, J., Neurobiologie de l'addiction. *Rev Med Liège*, 2013. 68: p. 211-217.
- [27] Nestler, E., Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*, 2005. 8: p. 1445-1449.
- [28] Kauer, J. et Malenka R., Synaptic plasticity and addiction. *Nature*, 2007. 8: p. 844-858.
- [29] Steketee, J. et Kalivas P., Drug wanting : behavioral sensitization and relapse to drug-seeking behavior. *Pharmacol Rev*, 2011. 63: p. 348-365.
- [30] Robinson, TE. et Berridge K., The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Phil Trans R Soc. Phil Trans R Soc*, 2008. 363: p. 3137-3146.
- [31] Badiani, A., et al., Opiate versus psychostimulant addiction: the differences do matter. *Nat Rev Neurosci*, 2011. 12: p. 685-700.

- [32] Rätsch, C., The Encyclopedia of psychoactive plants. Ethnopharmacology and its applications, Rochester, VT, Park Street Press, 1998, 942 p.
- [33] Richard, D., Senon J.L., Valleur M., Dictionnaire des drogues et des dépendances, 2e éd., Paris, Larousse, 2004, 626 p.
- [34] Fournier, G., et al., À propos des conditions d'échantillonnage pour le dosage du delta-9-tétrahydrocannabinol dans les variétés de chanvre à usage industriel. Annales de Toxicologie Analytique, 2001. 13 : p. 275-281.
- [35] Costes, J.M., et al., Cannabis, données essentielles. 2007, Observatoire français des drogues et des toxicomanies: France.
- [36] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Perspectives on drugs-synthetic cannabinoids. 2016: Luxembourg.
- [37] Simolka, K., et al., Analysis of synthetic cannabinoids in « spice-like » herbal highs: snapshot of the German market in summer 2011. Anal Bioanal Chem, 2012. 404(1): p. 157–71.
- [38] Spaderna, M., Addy P., et D'Souza D., Spicing things up: synthetic cannabinoids. Psycho-pharmacology (Berl), 2013. 228(4): p. 525–40.
- [39] Gunderson, E.W., et al., « Spice » and « K2 » herbal highs: a case series and systematic review of the clinical effects and biopsychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans. Am J Addict, 2012. 21(4): p. 320–6.
- [40] Ernst, L., et al., Synthetic cannabinoids in « spice-like » herbal blends: first appearance of JWH-307 and recurrence of JWH-018 on the German market. Forensic Sci Int, 2012. 222(1-3): p. 216–22.
- [41] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Thematic paper – Understanding the « Spice » phenomenon. 2009: Luxembourg.

- [42] Dresen, S., et al., Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *J Mass Spectrom*, 2010. 45(10): p. 1186-94.
- [43] Atwood, B.K., et al., CP47,497-C8 and JWH073, commonly found in « Spice » herbal blends, are potent and efficacious CB(1) cannabinoid receptor agonists. *Eur J Pharmacol*, 2011. 659(2-3): p. 139-45.
- [44] Sarpong, I. et Jones F., A critical analysis of national policy relating to legal highs. *Nurs Stand*, 2014. 28(52): p. 35-41.
- [45] Johnson, L., et al., Monitoring the future national results on adolescent drug use: overview of key findings. 2012, Ann Arbor: Institute for social research, The University of Michigan.
- [46] Smith, K., Flatley J., Drug misuse declared: findings from the 2010/11 British crime survey. 2011, England and Wales: London.
- [47] Office for National Statistics, Drug misuse declared: findings from the 2011/12 crime survey for England and Wales. 2012: London.
- [48] Hu, X., et al., College students and use of K2: an emerging drug of abuse in young persons. *SATPP*, 2011. 6: p. 16-20.
- [49] Pélissier-Alicot, A.L., Les cannabinoïdes de synthèse : épidémiologie, modalités de consommations et effets cliniques. *Toxicologie Analytique & Clinique*, 2014 : p. 1-8.
- [50] Barratt, M.J., Cacik V., et Lenton S., Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug Alcohol Rev*, 2013. 32: p. 141-6.
- [51] Winstock, A.R., et Barratt M.J., Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug Alcohol Depend*, 2013. 131: p. 106-11.

- [52] Vandrey, R., et al., A survey study to characterize Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug Alcohol Depend*, 2012. 120: p. 238-41.
- [53] Fattore, L., Fratta W., Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci*, 2011. 5: p. 1-12.
- [54] Vardakou, I., Pistos C., et Spiliopoulou C., Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett*, 2010. 197: p. 157-62.
- [55] Perspectives on drugs: Synthetic cannabinoids. 2015, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- [56] Goullé, J.P. et Guerbata M., Cannabinoïdes de synthèse et nouvelles drogues. Quoi de neuf ? *Revue Francophone des Laboratoires*, 2016. 2016: p. 33-42.
- [57] Howlett, A.C., et al., International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological Reviews*, 2002. 54: p. 161-202.
- [58] Brents, K.L., et al., Monohydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-073 retain intermediate to high cannabinoid 1 receptor (CB1R) affinity and exhibit neutral antagonist to partial agonist activity. *Biochemical Pharmacology*, 2012. 83: p. 952-961.
- [59] Moosmann, B., et al., Separation and structural characterization of the synthetic cannabinoids JWH-412 and 1-[(5-fluoropentyl)-1H-indol-3yl]-(4-methylnaphthalen-1-yl) methanone using GC–MS, NMR analysis and a flash chromatography system. *Forensic Science International*, 2012. 220: p. 17-22.
- [60] Huffman, J. et Padgett L., Recent Developments in the Medicinal Chemistry of Cannabimimetic Indoles, Pyrroles and Indenes. *Current Medicinal Chemistry*, 2005. 12: p. 1395-1411.
- [61] Huffman, J.W., et al., 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB1 cannabinoid receptor. *Bioorg. Med. Chem*, 2003. 11(4): p. 539–549.

- [62] Huffman, J.W., et al., 1-Alkyl-2-aryl-4-(1-naphthoyl)pyrroles: New high affinity ligands for the cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006. 16: p. 5432–5435.
- [63] Agurell, S., Dewey W., et Willette R., *The cannabinoids: Chemical, Pharmacologic and Therapeutic Aspects*. 1984: Londres. p. 74-76.
- [64] Nouvellon, P., *Les nouvelles drogues chimiques de synthèse : présentation d'un Phénomène* 2014, Université d'Angers UFR Sciences pharmaceutiques et d'ingénierie de la santé: Angers. p. 139.
- [65] Thomas, B., et al., Modeling the cannabinoid receptor: a three-dimensional quantitative structure-activity analysis. *Molecular Pharmacology*, 1991. 40(5): p. 656-665.
- [66] Uchiyama, N., et al., Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci Int*, 2010. 198(1-3): p. 31-8.
- [67] Johnson, L.A., Johnson R.L., et Portier R.B., Current « legal highs ». *J Emerg Med*, 2013. 44(6): p. 1108-15.
- [68] Grotenhermen, F., Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2005. 4(5): p. 507-30.
- [69] Pertwee, R., et al., International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB(1) and CB(2). *Pharmacol Rev*, 2010. 62(4): p. 588-631.
- [70] Fantegrossi, W., et al., Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to Delta(9)-THC: mechanism underlying greater toxicity? *Life Sci*, 2014. 97(1): p. 45–54.
- [71] De Luca, M., et al., Stimulation of in vivo dopamine transmission and intravenous self-administration in rats and mice by JWH-018, a Spice cannabinoid. *Neuropharmacology* 2015. 99: p. 705–14.

- [72] Elsohly, M., et al., Synthetic cannabinoids: analysis and metabolites. *Life Sci* 2014. 97(1): p. 78-90.
- [73] Chimalakonda, K., et al., Cytochrome P450-mediated oxidative metabolism of abused synthetic cannabinoids found in K2/Spice: identification of novel cannabinoid receptor ligands. *Drug Metab Dispos*, 2012. 40(11): p. 2174-84.
- [74] Marshall, R., et al., In vivo effects of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073 and phytocannabinoid $\Delta(9)$ -THC in mice: inhalation versus intraperitoneal injection. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014. 124: p. 40-7.
- [75] Rajasekaran, M., et al., Human metabolites of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073 bind with high affinity and act as potent agonists at cannabinoid type-2 receptors. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013. 269(2): p. 100-8.
- [76] Hutter, M., et al., Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in “herbal mixtures” using LC-MS/MS techniques. *J Mass Spectrom*, 2012. 47(1): p. 54-65.
- [77] De Jager, A., et al., LC-MS/MS method for the quantitation of metabolites of eight commonly-used synthetic cannabinoids in human urine — an Australian perspective. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012. 897: p. 22-31.
- [78] Prosser, J. et Nelson L., The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol*, 2012. 8(1): p. 33–42.
- [79] Petit, A., et al., Mephedrone: a new synthetic drug. *Presse Med*, 2013. 42(10): p. 1310-6.
- [80] Gurney, S., et al., Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Sci Rev*, 2014. 26(1): p. 53–78.
- [81] Auwarter, V., et al., Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs ? *J Mass Spectrom*, 2009. 44(5): p. 832–7.

- [82] Forrester, M., et al., Synthetic cannabinoid and marijuana exposures reported to poison centers. *Hum Exp Toxicol*, 2012. 31(10): p. 1006-11.
- [83] Ginsburg, B., et al., Purity of synthetic cannabinoids sold online for recreational use. *J Anal Toxicol* 2012. 36(1): p. 66-8.
- [84] Aoun, E., Christopher P., et Ingraham J., Emerging drugs of abuse: clinical and legal considerations. *Med Health RI*, 2014. 97(6): p. 41–5.
- [85] Bush, D.M. et Woodwell D.A., Update: drug-related emergency department visits involving synthetic cannabinoids. 2014, substance abuse and mental health services administration (US): Rockville (MD). p. 77–84.
- [86] Weaver, M.F., Hopper J.A., et Gunderson E.W., Designer drugs 2015: assessment and management. *Addict Clin Pract*, 2015. 10: p. 8.
- [87] Heath, T.S., et al., Acute intoxication caused by a synthetic cannabinoid in two adolescents. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2012. 17(2): p. 177–81.
- [88] Hermanns-Clausen, M., et al., Acute intoxication by synthetic cannabinoids – four case reports. *Drug Test Anal*, 2013. 5(9-10): p. 790–4.
- [89] Atik, S.U., et al., Cardiovascular side effects related with use of synthetic cannabinoids « bonsai »: two case reports. *Turk Pediatri Ars*, 2015. 50(1): p. 61-4.
- [90] Lapoint, J., et al., Severe toxicity following synthetic cannabinoid in gestion. *Clin Toxicol (Phila)*, 2011. 49(8): p. 760-4.
- [91] Young, A.C., et al., Cardiotoxicity associated with the synthetic cannabinoid, K9, with laboratory confirmation. *Am J Emerg Med*, 2012. 30(7): p. 1320e5–0e7.
- [92] McIlroy, G., Ford L., et Khan J.M., Acute myocardial infarction, associated with the use of a synthetic adamantyl-cannabinoid: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2016. 17(1): p. 2.

- [93] Von Der Haar, J., et al., Synthetic cannabinoids and their effects on the cardiovascular system. *J Emerg Med*, 2016. 50(2): p. 258-62.
- [94] Wells, D.L., et Ott C.A., The « new » marijuana. *Ann Pharmacother*, 2011. 45(3): p. 414-7.
- [95] Pacher, P., Batkai S., et Kunos G., Cardiovascular pharmacology of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*, 2005(168): p. 599-625.
- [96] Kane, E.M., et al., Bradycardia and hypotension after synthetic cannabinoid use: acaseseries. *Am J Emerg Med*, 2016. 34(10): p. 2055.e1-5.e.
- [97] Alhadi, S., et al., High times, low sats: diffuse pulmonary infiltrates associated with chronic synthetic cannabinoid use. *J Med Toxicol*, 2013. 9(2): p. 199-206.
- [98] Loschner, A., et al., Diffuse alveolar hemorrhage: add « green-house effect » to the growing list. *Chest*, 2011. 140.
- [99] Drenzek, C., et al., Notes from the field: severe illness associated with synthetic cannabinoid use. 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*: Brunswick, Georgia.
- [100] Biswas, A., et al., Synthetic cannabinoids as a cause for black carbonaceous bronchoalveolar lavage. *BMJ Case Rep*, 2015. 2015.
- [101] Karila, L., et al., Acute and long term effects of cannabis use: a review. *Curr Pharm Des*, 2014. 20(25): p. 4112-8.
- [102] Hopkins, C.Y., et Gilchrist B.L., A case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids. *J Emerg Med*, 2013. 45(4): p.544–6.
- [103] Pendergraft, W.F., et al., Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014. 9(11): p. 1996-2005.
- [104] Tait, R.J., et al., A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Toxicol (Phila)*, 2016. 54(1): p. 1-13.

- [105] Park, M., et al., Determination of XLR-11 and its metabolites in hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*, 2015. 114: p. 184-9.
- [106] Centers for Disease Control and Prevention, Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use—multiple states, 2012. 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. p. 93-8.
- [107] Thornton, S.L., et al., Synthetic cannabinoid use associated with acute kidney injury. *Clin Toxicol (Phila)*, 2013. 51(3): p. 189-90.
- [108] Kamel, M., et Thajudeen B., A case of acute kidney injury and calcium oxalate deposition associated with synthetic cannabinoids. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2015. 26(4): p. 802-3.
- [109] Zhao, A., et al., Rhabdomyolysis and acute kidney injury requiring dialysis as a result of concomitant use of atypical neuroleptics and synthetic cannabinoids. *Case reports in nephrology*, 2015. 2015.
- [110] Durand, D., et al., Psychosis and severe rhabdomyolysis associated with synthetic cannabinoid use: a case report. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 2015. 8(4): p. 205-8.
- [111] Sweeney, B., et al., Hyperthermia and severe rhabdomyolysis from synthetic cannabinoids. *Am J Emerg Med*, 2016. 34(1): p. 121e1-2e.
- [112] Inci, R., et al., Dermatological aspects of synthetic cannabinoid addiction. *Cutan Ocul Toxicol*, 2016: p. 1-7.
- [113] Cha, H.J., et al., Neurotoxicity of synthetic cannabinoids JWH-081 and JWH-210. *Biomol Ther (Seoul)*, 2015. 23(6): p. 597-603.
- [114] Behonick, G., et al., Four post-mortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22. *J Anal Toxicol*, 2014. 38(8): p. 559-62.

- [115] Rose, D.Z., et al., Hemorrhagic stroke following use of the synthetic marijuana « spice ». *Neurology*, 2015. 85(13): p. 1177-9.
- [116] Takematsu, M., et al., A case of acute cerebral ischemia following inhalation of a synthetic cannabinoid. *Clin Toxicol (Phila)*, 2014. 52(9): p. 973-5.
- [117] Bernson-Leung, M.E., Leung L.Y., et Kumar S., Synthetic cannabis and acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014. 23(5): p. 1239-41.
- [118] Freeman, M.J., et al., Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana « spice ». *Neurology*, 2013. 81(24): p. 2090-3.
- [119] Ustundag, M.F., et al., Synthetic cannabis-induced mania. Case reports in psychiatry, 2015. 2015.
- [120] Müller, H.H., Kornhuber J., et Sperling W., The behavioral profile of spice and synthetic cannabinoids in humans. *Brain Res Bull*, 2016. 126(1): p. 3-7.
- [121] Peglow, S., Buchner J., et Briscoe G., Synthetic cannabinoid induced psychosis in a previously non psychotic patient. *Am J Addict*, 2012. 21(3): p. 287-8.
- [122] Klavz, J., Gorenjak M., et Marinsek M., Suicide attempt with a mix of synthetic cannabinoids and synthetic cathinones: Case report of nonfatal intoxication with AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, alpha-PHP, alpha-PVP and 4-CMC. *Forensic Sci Int*, 2016. 265: p. 121-4.
- [123] Meijer, K.A., Russo R.R., et Adhvaryu D.V., Smoking synthetic marijuana leads to self-mutilation requiring bilateral amputations. *Orthopedics*, 2014. 37(4): p. e391-4.
- [124] Khan, M., et al., Catatonia secondary to synthetic cannabinoid use in two patients with no previous psychosis. *Am J Addict*, 2016. 25(1): p. 25-7.
- [125] Van Amsterdam, J., Brunt T., et vanden Brink W., The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *J Psycho Pharmacol*, 2015. 29(3): p. 254-63.

- [126] Zaurova, M., et al., Clinical effects of synthetic cannabinoid receptor agonists compared with marijuana in emergency department patients with acute drug overdose. *J Med Toxicol*, 2016. 12(4): p. 335-40.
- [127] Tyndall, J.A., et al., An outbreak of acute delirium from exposure to the synthetic cannabinoid AB-CHMINACA. *Clin Toxicol (Phila)*, 2015. 53(10): p. 950-6.
- [128] Morkl, S., et al., Acute psychosis after consumption of synthetic cannabinoids. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2016. 84(3): p. 150-4.
- [129] Chavant, F., et al., New synthetic drugs in addictovigilance. *Therapie*, 2015. 70(2): p. 167-89.
- [130] Miliano, C., et al., Neuro-pharmacology of new psychoactive substances (NPS): focus on the rewarding and reinforcing properties of cannabimimetics and amphetamine-like stimulants. *Front Neurosci*, 2016. 10: p. 153.
- [131] Tai, S., et Fantegrossi W.E., Synthetic cannabinoids: pharmacology, behavioral effects, and abuse potential. *Curr Addict Rep*, 2014. 1(2): p. 129-36.
- [132] Sampson, C.S., Bedy S.M., et Carlisle T., Withdrawal seizures seen in the setting of synthetic cannabinoid abuse. *Am J Emerg Med*, 2015. 33(11): p. 1712e3.
- [133] Andrabi, S., et al., New drugs of abuse and with drawal syndromes. *Emerg Med Clin North Am*, 2015. 33(4): p. 779-95.
- [134] Zimmermann, U.S., et al., With-drawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of « spice gold ». *Dtsch Arztebl Int*, 2009. 106(27): p. 464-7.
- [135] Nacca, N., et al., The synthetic cannabinoid with-drawal syndrome. *J Addict Med*, 2013. 7(4): p. 296-8.
- [136] Mazoyer, C., et al., Cannabinoïdes de synthèse : méthodes analytiques. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 2015. 27 : p. 184-194.

- [137] Wohlfarth, A, et Weinmann W., Bioanalysis of new designer drugs. *Bioanalysis* 2010. 2: p. 965-79.
- [138] Ammann, J., et al., Detection of synthetic cannabinoids in biological samples — a review. *TIAFT Bull*, 2011. 41(3): p. 21-7.
- [139] Arntson, A, et al., Validation of a novel immunoassay for the detection of synthetic cannabinoids and metabolites in urine specimens. *J Anal Toxicol*, 2013. 37: p. 284-90.
- [140] Rodrigues, W.C., et al., Detection of synthetic cannabinoids in oral fluid using ELISA and LC-MS-MS. *J Anal Toxicol*, 2013. 37: p. 526-33.
- [141] Kronstrand, R., et al., LC-QTOF-MS as a superior strategy to immunoassay for the comprehensive analysis of synthetic cannabinoids in urine. *Anal Bioanal Chem*, 2014. 406(15): p. 3599-609.
- [142] Castaneto, M.S., et al., Quantitative urine confirmatory testing for synthetic cannabinoids in randomly collected urine specimens. *Drug Test Anal*, 2014.
- [143] Wohlfarth, A., et al., Urinary prevalence, metabolite detection rates, temporal patterns and evaluation of suitable LC-MS/MS targets to document synthetic cannabinoid intake in US military urine specimens. *Clin Chem Lab Med*, 2015. 53: p. 423-34.
- [144] Logan, B., et al., identification of synthetic cannabinoids in herbal incense blends in the United States. *J Forensic Sci*, 2012. 57: p. 1168-80.
- [145] Howlett, S.E., et Steiner R.R., Validation of thin layer chromatography with AccuTOF-DARTTM detection for forensic drug analysis. *J Forensic Sci*, 2011. 56: p. 1261-7.
- [146] Härtel, C., et al., Identification of synthetic cannabimimetic substances in herbal mixtures by IMS and -DESI-MSn. *Toxichem Krimtech*, 2011. 78(2): p. 87.

- [147] Van Berkel, G.J., Ford M.J., et Deibel M.A., Thin-layer chromatography and mass spectrometry coupled using desorption electrospray ionization. *Anal Chem*, 2005. 77: p. 1207-15.
- [148] Gregori, A., Identification of two cannabimimetic compounds WIN48098 and AM679 in illegal products. *Sci Justice*, 2013. 53: p. 286-92.
- [149] Smith, F.T., et al., GC-MS and FTIR evaluation of the six benzoyl-substituted-1-pentylindoles: isomeric synthetic cannabinoids. *Talanta*, 2014. 129: p. 171-82.
- [150] Westphal, F., Sönnichsen F.D., et Thiemt S., Identification of 1-butyl-3-(1-(4-methyl)naphthoyl)indole in a herbal mixture. *Forensic Sci Int*, 2012. 215: p. 8-13.
- [151] Kneisel, S., et al., Identification and structural characterization of the synthetic cannabinoid 3-(1-adamantoyl)-1-pentylindole as an additive in « herbal incense ». *J Mass Spectrom*, 2012. 47: p. 195-200.
- [152] Ernst, L., et al., Identification and characterization of JWH-122 used as new ingredient in « spice-like » herbal incenses. *Forensic Sci Int*, 2011. 208: p. 31-5.
- [153] Lesiak, A.D., et al., DART-MS as a preliminary screening method for « herbal incense »: chemical analysis of synthetic cannabinoids. *J Forensic Sci*, 2013. 59: p. 337-43.
- [154] Gottardo, R., et al., Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOFMS. *J Mass Spectrom*, 2012. 47: p. 141-6.
- [155] Rösner, P., *Mass spectra of designer drugs*. Darmstadt: Wiley-VCH, 2014.
- [156] NIST mass spectral database. Agilent Technologies, 2014.
- [157] Clinical and forensic toxicology RTL database. Agilent Technologies, 2008.
- [158] Maurer, H.H., Pfleger K., et Weber A., *Mass spectral library of drugs poisons, pesticides, pollutants and their metabolites*. Darmstadt: Wiley-VCH, 2011.

- [159] Grigoryev, A., et al., Chromatography-mass spectrometry studies on the metabolism of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, psychoactive components of smoking mixtures. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed. Life Sci*, 2011. 879: p. 1126-36.
- [160] Tsujikawa, K., et al., Thermal degradation of a new synthetic cannabinoid QUPIC during analysis by gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Toxicol*, 2013. 32: p. 201-7.
- [161] Dresen, S., et al., Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples. *J Mass Spectrom*, 2011. 46: p. 163-71.
- [162] Yeakel, J.K., et Logan B.K., Blood synthetic cannabinoid concentrations in cases of suspected impaired driving. *J Anal Toxicol*, 2013. 7: p. 547-51.
- [163] Kacinko, S.L., et al., Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the identification and quantification of JWH-018, JWH-073, JWH-019, and JWH-250 in human whole blood. *J Anal Toxicol*, 2011. 35: p. 386-93.
- [164] Ammann, J., et al., Detection and quantification of new designer drugs in human blood: part1 — synthetic cannabinoids. *J Anal Toxicol*, 2012. 36: p. 372-80.
- [165] Shanks, K.G., Dahn T., et Terrell A.R., Detection of JWH-018 and JWH-073 by UPLC-MS-MS in postmortem whole blood casework. *J Anal Toxicol*, 2012. 36: p. 145-52.
- [166] Chimalakonda, K.C., et al., Solid-phase extraction and quantitative measurement of omega and omega-1 metabolites of JWH-018 and JWH-073 in human urine. *Anal Chem*, 2011. 83: p. 6381-8.

- [167] ElSohly, M., et al., Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of urine specimens for K2 (JWH-018) metabolites. *J Anal Toxicol*, 2011. 35: p. 487-95.
- [168] Yanes, E.G., et Lovett D.P., High-throughput bioanalytical method for analysis of synthetic cannabinoid metabolites in urine using salting-out sample preparation and LC—MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012. 909: p. 42-50.
- [169] Coulter, C., Garnier M., et Moore C., Synthetic cannabinoids in oral fluid. *J Anal Toxicol*, 2011. 35: p. 424-30.
- [170] Kneisel, S., et al., LC/ESI-MS/MS method for quantification of 28 synthetic cannabinoids in neat oral fluid and its application to preliminary studies on their detection windows. *Anal Bioanal Chem*, 2013. 405: p. 4691-706.
- [171] Oiestad, E.L., et al., Screening of synthetic cannabinoids in preserved oral fluid by UPLC-MS/MS. *Bioanalysis*, 2013. 5: p. 2257-68.
- [172] Strano-Rossi, S., et al., Ultra high performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry screening method for direct analysis of designer drugs, « spice » and stimulants in oral fluid. *J Chromatogr A*, 2012. 1258: p. 37-42.
- [173] De Castro, A., et al., Quantification of selected synthetic cannabinoids and Δ^9 -tetrahydrocannabinol in oral fluid by liquid chromatography—tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 2013. 1295: p. 99-106.
- [174] Salomone, A., et al., Hair analysis as a tool to evaluate the prevalence of synthetic cannabinoids in different populations of drug consumers. *Drug Test Anal*, 2013. 6:126-34.

- [175] Hutter, M., et al., Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012. 903: p. 95-101.
- [176] Scheidweiler, K.B., et Huestis M.A., Simultaneous quantification of 20 synthetic cannabinoids and 21 metabolites, and semi-quantification of 12 alkyl hydroxy metabolites in human urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 2014. 1327: p. 105-17.
- [177] Scheidweiler, K.B., Jarvis M.J.Y., et Huestis M.A., Nontargeted SWATH acquisition for identifying 47 synthetic cannabinoid metabolites in human urine by liquid chromatography-high-resolution tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*, 2015. 407: p. 883-97.
- [178] Sundström, M., et al., A high-sensitivity ultra-high performance liquid chromatography/high-resolution time-of-flight mass spectrometry (UHPLC-HR-TOFMS) method for screening synthetic cannabinoids and other drugs of abuse in urine. *Anal Bioanal Chem*, 2013. 405: p. 8463-74.
- [179] Grabenauer, M., et al., Analysis of synthetic cannabinoids using high-resolution mass spectrometry and mass defect filtering: implications for non-targeted screening of designer drugs. *Anal Chem*, 2012. 84: p. 5574-81.
- [180] Jin, M.J., et al., Characterization of in vitro metabolites of CP 47,497, a synthetic cannabinoid, in human liver microsomes by LC-MS/MS. *J Forensic Sci*, 2013. 58: p. 195-9.
- [181] Hudson, S., et al., Use of high-resolution accurate mass spectrometry to detect reported and previously unreported cannabinomimetics in “herbal high” products. *J Anal Toxicol*, 2010. 34: p. 252-60.
- [182] Amato, J., et al., NMR assignment of N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide seized as herbal incense for the first time in Italy. *J Forensic Sci Criminol*, 2014. 1(4): p. 1-6.

- [183] Zhu, M., et al., Detection and characterization of metabolites in biological matrices using mass defect filtering of liquid chromatography/high resolution mass spectrometry data. *Drug Metab Dispos*, 2006. 34: p. 1722-33.
- [184] Musah, R.A., et al., Direct analysis in real time mass spectrometry with collision-induced dissociation for structural analysis of synthetic cannabinoids. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2012. 26: p. 2335-42.
- [185] Musah, R.A., et al., Rapid identification of synthetic cannabinoids in herbal samples via direct analysis in real time mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2012. 26: p. 1109-14.
- [186] Morelato, M., et al., Forensic applications of desorption electrospray ionisation mass spectrometry (DESI-MS). *Forensic Sci Int*, 2013. 226: p. 10-21.
- [187] Scocard, A., et al., Cannabinoïdes de synthèse: une nouvelle matrice des addictions. *La Presse Médicale*, 2017. 46(1): p. 11-22.
- [188] Dalibon, P., La méphédronne, le khat des éprouvettes. *Actualités Pharmaceutiques*, 2013. 52 : p. 35-36.
- [189] Batisse, A., et al., Usage de cathinones à Paris. *L'Encéphale*, 2016. 42: p.354-360.
- [190] ACMD, Consideration of the cathinones. 2010, Advisory Council on the Misuse of Drugs: Londres.
- [191] Gregg, R., et Rawls S., Behavioral pharmacology of designer cathinones: a review of preclinical literature. *Life Sciences*, 2014. 97: p. 27-30.
- [192] Hussein, M. et Ageely A., Health and socio-economic hazards associated with Khat consumption. *Journal of Family and Community Medicine*, 2088. 15 : p. 3-11.
- [193] Bretteville-Jensen, A.L., et al., Synthetic Cannabinoids and Cathinones: Prevalence and Markets. *Forensic Science Review*, 2013. 25(7).

- [194] Lewin, A.H., et al., Emergence and properties of spice and bath salts : A medicinal chemistry perspective. *Life Sciences*, 2014 : p. 9-19.
- [195] De Felice, L.J., Glennon R.A., et Negus S.S., Synthetic cathinones : chemical phylogeny, physiology and neuropharmacology. *Life Sciences*, 2013. 97(1) : p. 20-26.
- [196] Valente, M.J., et al. Khat and synthetic cathinones: a review. *Arch Toxicology*, 2013.
- [197] Gibaux, T., Les cathinones : d'une pratique locale ancestrale aux « Bath salts ». 2016, Université de Poitiers, Faculté de Médecine et de Pharmacie: Poitiers. p. 63.
- [198] Gunderson, E.W., et al., Substituted Cathinone Products : A New Trend in « Bath Salts » and Other Designer Stimulant Drug Use. *American Society of Addiction Medicine*, 2013. 7(3): p. 153-162.
- [199] Karila, L., et al., Synthetic Cathinones : A New Public Health Problem. *Current Neuropharmacology*, 2015. 13(1) : p. 12-20.
- [200] Asser, A., et Taba P., Psychostimulants and movement disorders. *Frontiers in neurology*, 2015. 6(75) : p. 1-13.
- [201] Zawilska, J.B., et Wojcieszak J., Designer cathinones – An emerging class of novel recreational drugs. *Forensic Science International*, 2013. 231 : p. 42-53.
- [202] Cottencin, O., Rolland B., et Karila L. New Designer Drugs (Synthetic Cannabinoids and Synthetic Cathinones) : Review of Literature. *Current Pharmaceutical Design*, 2014. 20: p. 1-6.
- [203] Miotto, K., et al., Clinical and pharmacological aspects of bath salt use: A review of the literature and case reports. *Drug and Alcohol Dependence*, 2013. 132: p. 1-12.

- [204] German, C.L., Fleckenstein A.E., et Hanson G.R., Bath salts and synthetic cathinones : An emerging designer drug phenomenon. *Life Sciences*, 2013. 97: p. 2-8.
- [205] James, D., et al., Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the U.K. National Poisons Information Service. *Emerg Med J*, 2011. 28: p. 686-9.
- [206] Gibbons, S., “Legal highs” — novel and emerging psychoactive drugs: a chemical overview for the toxicologist. *Clin Toxicol (Phila)*, 2012. 50(1): p. 15-24.
- [207] NEPTUNE Expert Group, Guidance on the management of acute and chronic harms of club drugs and novel psychoactive substances. 2015: London.
- [208] Banks, M., et al., Synthetic cathinones « Bath Salts ». *The Journal of Emergency Medicine*, 2014. 46(5): p. 632-642.
- [209] Marinetti, L.J., et Antonides H.M., Analysis of Synthetic Cathinones Commonly Found in Bath Salts in Human Performance and Postmortem Toxicology: Method Development, Drug Distribution and Interpretation of Results. *Journal of Analytical Toxicology*, 2013: p. 1-12.
- [210] Sastre, C., et al., Les cathinones : qu'en sait-on aujourd'hui ? *Toxicologie Analytique et Clinique*, 2014. 26: p. 148-155.
- [211] Kelly, J.P., Cathinone derivatives: a review of their chemistry, pharmacology and toxicology. *Drug Test Anal*, 2011. 3(7-8): p. 439-53.
- [212] Coppola, M., et Mondola R., Synthetic cathinones: chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as “bath salts” or “plant food”. *Toxicol Lett*, 2012. 211(2): p. 144-9.
- [213] Rosenbaum, C.D., Carreiro S.P., et Babu K.M., 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. *J Med Toxicol*, 2012. 8: p. 15-32.

- [214] Simmler, L.D., et al., Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *Br J Pharmacol*, 2013. 168: p. 458-70.
- [215] Paillet-Loilier, M., et al., Emerging drugs of abuse : current perspectives on substituted cathinones. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 2014. 5 : p. 37-52.
- [216] Hohmann, N., Mikus G., et Czock D., Effects and Risks Associated with Novel Psychoactive Substances. *Deutsches Arzteblatt International*, 2014. 111(9): p. 139-147.
- [217] Cadet, J.L., Bisagno V., et Milroy C.M., Neuropathology of substance use disorders. *Acta Neuropathologica*, 2013: p. 1-9.
- [218] Namera, A., et al., Comprehensive review of the detection methods for synthetic cannabinoids and cathinones. *Forensic Toxicology*, 2015. 33(2): p. 175-194.
- [219] Smith, J.P., Sutcliffe O.B., et Banks C.E., An overview of recent developments in the analytical detection of new psychoactive substances (NPSs). *The Royal Society of Chemistry*, 2015.
- [220] Khullar, V., Jain A., et Sattari M., Emergence of New Classes of Recreational Drugs –Synthetic Cannabinoids and Cathinones. *J Gen Intern Med*, 2014. 29(8): p. 1200-1204.
- [221] La Section scientifique et du laboratoire de l'ONUDDC, Méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse des cathinones de synthèse contenues dans des substances saisies. 2016, office des nations unies contre la drogue et le crime : Vienne.
- [222] Elie, L., et al., Microcrystalline identification of selected designer drugs. *Forensic Science International*, 2012. 214(1-3): p. 182-188.
- [223] Image fournie par Mark Baron (département des sciences de la vie, Université de Lincoln, Royaume-Uni) et reproduite avec son aimable autorisation.

- [224] Leroi, T. Les « designer drugs » : classification, relations structure-activité et leurs synthèses 2004, Université d'Angers : France. p. 98.
- [225] Johanna, J., et al., Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology of new psychoactive substances (NPS): 2C-B, 4-fluoroamphetamine and benzofurans. *Drug and Alcohol Dependence*, 2015. 157: p. 18-27.
- [226] King, L.A., New phenethylamines in Europe. *Drug Test. Anal.*, 2014. 6: p. 808-818.
- [227] Archer, J.R.H., et al., Trend analysis of anonymized pooled urine from portable street urinals in central London identifies variation in the use of novel psychoactive substances. *Clin.Toxicol.*, 2014. 52: p. 160-165.
- [228] Nichols, D., et Sanders-Bush E., Serotonin Receptor Signaling and Hallucinogenic Drug Action. *The Heffier Review of Psychedelic Research*, 2001: p. 73-79.
- [229] Dean, B., et al., 2C or not 2C : phenethylamine designer drug review. *Journal of Medical Toxicology*, 2013. 9(2): p. 172-178.
- [230] ONUDC, Méthodes recommandées pour la détection et le dosage de l'héroïne, des cannabinoïdes, de la cocaïne, de l'amphétamine, de la méthamphétamine et des dérivés amphotaminiques substitués au niveau du noyau aromatique dans les échantillons biologiques. 2007, office des nations unies contre la drogue et le crime : Vienne.
- [231] Harris, D.C., *Quantitative Chemical Analysis*, 8 ed. 2010, New York: Freeman. 713.
- [232] Farrell, B.M., et Jefferies T.M., An investigation of HPLC methods for the analysis of amphetamines. *J. Chromatogr.*, 1983. 272: p. 111-128.
- [233] Nakahara, Y., Ishigami A., et Takeda Y., Electrochemical label for high-performance liquid chromatography. I. β -Naphthoquinone-4-sulphonate as an

- electrochemical detection labelling reagent of amines. *J. Chromatogr.*, 1989. 489: p. 371-376.
- [234] De Boer, D., et al., Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market. *Forensic Sci Int*, 2001. 121: p. 47-56.
- [235] Baumann, M., et al., N-substituted piperazines abused by humans mimic the molecular mechanism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or “ecstasy”). *Neuropsychopharmacology*, 2005. 30: p. 550-60.
- [236] Lecompte, Y., Roussel O., et Perrin M., La 1-benzylpipérazine (BZP) et la 1-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine (TFMPP) : émergence de deux substances donnant lieu à un usage abusif. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2008. 66 : p. 85-91.
- [237] Lecompte, Y., Les pipérazines : des substances psychoactives émergentes . *Le Courrier des addictions*, 2007. 9 : p. 59-63.
- [238] Wikstrom, M., Holmgren P., et Ahlner J., A2 (N-benzylpiperazine) a new drug of abuse in Sweden. *J Anal Toxicol*, 2004. 28(1): p. 67-70.
- [239] Wilkins, c., Legal party pill use in New Zealand: Prevalence of use, availability, health harms and ‘gateway effects’ of benzylpipérazines (BZP) and triflourophénylméthylpiperazine (TFMPP). 2006, Centre for Social and Health Outcomes Research and Evaluation (SHORE): Auckland: Massey University. p. 1-62.
- [240] European Police Office, European monitoring center on drugs and drug addiction, Europol-EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 1-(3-chlorophényl) piperazine (mCPP). 2005. p. 1-14.
- [241] Drug Enforcement Administration (Office of domestic intelligence), BZP and TFMPP: Chemicals Used to Mimic MDMA’s Effects. *Microgram Bulletin*, 2002. 35(5): p. 123-6.

- [242] Baumann, M.H., et al., Effects of “Legal X” piperazine analogs on dopamine and serotonin release in rat brain. *Ann N Y Acad Sci*, 2004. 1025: p. 189-97.
- [243] Gee, P., et al., Toxic effects of BZP-based herbal party pills in humans: a prospective study in Christchurch, New Zealand. *N Z Med J*, 2005. 118(1227).
- [244] Baumann, M.H., Rutter J., et Auerbach S., Intravenous administration of the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine (mCPP) increases extracellular serotonin in the diencephalon of awake rats. *Neuropharmacology*, 1993. 32(12): p. 1381-6.
- [245] Baumann, M.H., Mash D.C., Staley J.K., The serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine (mCPP) binds to serotonin transporter sites in human brain. *Neuroreport*, 1995. 6(16): p. 2150-2.
- [246] Rothman, R.B., Baumann M.H., Therapeutic and adverse actions of serotonin transporter substrates. *Pharmacol Ther*, 2002. 95: p. 73-88.
- [247] Baumann, M.H., et al., 1-(m-chlorophenyl)piperazine (mCPP) in vivo serotonin release from long-term serotonin depletion in rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 2001. 24(5): p. 492-501.
- [248] Murphy, D.L., et al., Serotonin-selective arylpiperazines with neuroendocrine, behavioral, temperature, and cardiovascular effects in humans. *Pharmacol Rev*, 1991. 43(4): p. 527-45.
- [249] Morton, J., Ecstasy: pharmacology and neurotoxicity. *Curr Opin Pharmacol*, 2005. 5(1): p. 79-86.
- [250] Hamik, A., Peroutka, S.J., 1-(m-chlorophenyl)piperazine (mCPP) interactions with neurotransmitter receptors in human brain. *Biol Psychiatry*, 1989. 25: p. 569-75.
- [251] Porter, R.H.P., et al., Functional characterization of agonists at recombinant human 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} receptors in CHO-K1 cells. *Br J Pharmacol*, 1999. 128: p. 13-20.

- [252] Feuchtl, A., et al., Pharmacokinetics of m-chlorophenylpiperazine after intravenous and oral administration in healthy male volunteers: implication for the pharmacodynamic profile. *Pharmacopsychiatry*, 2004. 37: p. 180-88.
- [253] Staack, R.F., Fritschi G., et Maurer H.H., Studies on the metabolism and toxicological detection of the new designer drug N-benzylpiperazine in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2002. 773(1): p. 35-46.
- [254] Staack, R.F., et Maurer H.H., Piperazine-derived designer drug 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP): GCMS studies on its metabolism and its toxicological detection in rat urine including analytical differentiation from its precursor drugs trazodone and nefazodone. *J Anal Toxicol*, 2003. 27: p. 560-8.
- [255] Staack, R.F., Fritschi G., Maurer H.H., New designer drug 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine (TFMPP): Gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/mass spectrometry studies on its phase I and II metabolism, and on its toxicological detection in rat urine. *J. Mass Spectrom*, 2003. 38: p. 971-81.
- [256] Maurer, H.H., et al., Chemistry, pharmacology, toxicology, and hepatic metabolism of designer drugs of the amphetamine (ecstasy), piperazine, and pyrrolidinophenone types. *Ther Drug Monit*, 2004. 26(2): p. 127-31.
- [257] Bye, C., et al., A comparison of the effects of 1-benzylpiperazine and dexamphetamine on human performance tests. *Eur J Clin Pharmacol*, 1973. 6(3): p. 163-9.
- [258] Campbell, H., et al., Comparison of the effects of dexamphetamine and 1-benzylpiperazine in former addicts. *Eur J Clin Pharmacol*, 1973. 6(3): p. 170-6.
- [259] Kupiec, T.C., Raj V., et Vu N., Pharmacogenomics for the forensic toxicologist. *J Anal Toxicol*, 2006. 30: p. 65-71.

- [260] Nicholson, T.C., Prevalence of use, epidemiology and toxicity of 'herbal party pills' among those presenting to the emergency department. *Emerg Med Australas*, 2006. 18: p. 180-4.
- [261] European Police Office, European monitoring centre on drugs and drug addiction, Europol-EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 1-benzylpiperazine (BZP). 2007. p: 1-21.
- [262] Kahn, R.S., et Wetzler S., M-chlorophenylpiperazine as a probe of serotonin function. *Biol Psychiatry*, 1991. 30: p. 1139-66.
- [263] Kahn, R.S., et al., Effects of m-chlorophenylpiperazine in normal subjects: a dose-response study. *Psychopharmacol*, 1990. 100: p. 339-44.
- [264] Gijsman, H.J., et al., Pharmacokinetic and pharmacodynamics profile of oral and intravenous meta-chlorophenylpiperazine in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol*, 1998. 18(4): p. 289-95.
- [265] Ghaziuddin, N., Welch K., et Greden J., Central serotonergic effects of m-chlorophenylpiperazine (mCPP) among normal control adolescents. *Neuropsychopharmacology*, 2003. 28: p. 133-9.
- [266] Benjamin, J., Greenberg B.D., et Murphy D.L., Daily administration of mchlorophenylpiperazine to healthy human volunteers rapidly attenuates many of its behavioral, hormonal, cardiovascular and temperature effects. *Psychopharmacol*, 1996. 127: p. 140-9.
- [267] Silverstone, P.H., et al., The effects of administration of mCPP on psychological, cognitive, cardiovascular, hormonal and MHPG measurements in humans volunteers. *Int Clin Psychopharmacol*, 1994. 9: p. 173-8.
- [268] Yamauchi, M., et al., Desensitization of 5-HT_{2A} receptor function by chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors. *Brain Res*, 2006. 1067(1): p. 164-9.

- [269] Anderson, I.M., et al., 5-HT_{2C} receptor activation by m-chlorophenylpiperazine detected in humans with fMRI. *Neuroreport*, 2002. 13(12): p. 1547-51.
- [270] Kalus, O., et al., A dose-response study of intravenous m-chlorophenylpiperazine in normal subjects. *Psychopharmacol*, 1992. 106: p. 388-90.
- [271] Leone, M., et al., The serotonergic agent m-chlorophenylpiperazine induces migraine attacks: a controlled study. *Neurology*, 2000. 55: p. 136-9.
- [272] Charney, D.S., et al., Serotonin function in anxiety: effects of the serotonin agonist mCPP in panic disorder patients and healthy subjects. *Psychopharmacol*, 1987. 92: p. 14-24.
- [273] Gatch, M.B., Discriminative stimulus effects of m-chlorophenylpiperazine as a model of the role of serotonin receptors in anxiety. *Life Sci*, 2003. 73: p. 1347-67.
- [274] Simeon, D., et al., Induction of depersonalization by the serotonin agonist meta-chlorophenylpiperazine. *Psychiatry Res*, 1995. 58: p. 161-4.
- [275] Hollander, E., et al., Serotonergic sensitivity in borderline personality disorder: preliminary findings. *Am J Psychiatry*, 1994. 151: p. 277-80.
- [276] Wetzler, S., et al., Serotonin function in panic disorder: intravenous administration of meta-chlorophenylpiperazine. *Psychiatry Res*, 1996. 64: p. 77-82.
- [277] Erzegovesi, S., et al., Low versus standard dose mCPP challenge in obsessive-compulsive patients. *Psychopharmacol*, 2001. 24(1): p. 31-6.
- [278] Tancer, M.E., Johanson C.E., Subjective effects of MDMA and mCPP: a human dose run-up study. *Biol psychiatry*, 2000. 47.
- [279] Tancer, M.E., Johanson C.E., Reinforcing, subjective, and physiological effects of MDMA in humans: a comparison with d-amphetamine and mCPP. *Drug Alcohol Depend*, 2003. 72: p. 33-44.

- [280] Tancer, M.E., Johanson C.E., The subjective effects of MDMA and mCPP in moderate MDMA users. *Drug Alcohol Depend*, 2001. 65: p. 97-101.
- [281] Johanson, C.E., Discriminative stimulus effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans trained to discriminate among d-amphetamine, meta-chlorophenylpiperazine and placebo. *Drug Alcohol Depend*, 2006. 81(1): p. 27-36.
- [282] Austin, H., et Monasterio E., Acute psychosis following ingestion of 'Rapture'. *Australas Psychiatry*, 2004. 12(4): p. 406-8.
- [283] Klawe, C., et al., A case of possible N-benzylpiperazine induced persisting perception disorder and description of initial intoxication syndrome: Abstracts of the 22nd Symposium of AGNP. 2001: Nuremberg.
- [284] Alansari, M., et Hamilton D., Nephrotoxicity of BZP-based herbal party pills: a New Zealand case report. *N Z Med J*, 2006. 119(1233).
- [285] Balmelli, C., et al., Fatal brain edema after ingestion of ecstasy and benzylpiperazines M. *Dtsch Med Wochenschr*, 2001. 126(28-29): p. 809-11.
- [286] Observatoire français des drogues et des toxicomanies. M-chlorophénylpipérazine (mCPP), nouvelle identification. Note d'information du 14 mars 2006: p. 1-5.
- [287] Observatoire belge des drogues et toxicomanies. Circulation du mCPP dans les pilules dites « arc-en-ciel ». Message d'alerte précoce du 26 juillet 2005 : p. 1-3.
- [288] Klaassen, T., et al., Serotonin syndrome after challenge with the 5-HT agonist meta-chlorophenylpiperazine. *Psychiatry Res*, 1998. 79: p. 207-12.
- [289] Verstraete, A., et De Paepe P., A case of m-chlorophenylpiperazine poisoning. *Troisièmes journées internationales de toxicologie hospitalière*. 2005 : Liège.
- [290] Borg, S., et Öhman I., *Meyler's side effects of drugs*. 40 ed. 2000, New-York: Elsevier.

- [291] La Section scientifique et du laboratoire de l'ONUDDC, Méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse des pipérazines contenues dans des substances saisies. 2016, office des nations unies contre la drogue et le crime : Vienne.
- [292] Inoue, H., et al., Analysis of Benzylpiperazine-like Compounds. Japanese Journal of Science and Technology for Identification, 2004. 9(2): p. 165-184.
- [293] Abdel-Hay K.M., et al., Differentiation of methylenedioxybenzylpiperazines (MDBPs) and methoxymethylbenzylpiperazines (MMBPs) by GC-IRD and GC-MS. Forensic Science International, 2011. 210: p. 122-128.
- [294] Abdel-Hay K.M., et al., Differentiation of methylenedioxybenzylpiperazines (MDBP) by GC-IRD and GC-MS. Forensic Science International, 2010. 195: p. 78-85.
- [295] Sheridan, J., et al., Legal piperazine containing party pills - a new trend in substance misuse. Drug Alcohol Rev, 2007. 26: p. 335-43.
- [296] NEFLIS: National Forensic Laboratory Information System, Special Report: Emerging 2C-Phenethylamines, Piperazines, and Tryptamines in NFLIS, 2006-2011. 2012, U.S. Drug enforcement administration.
- [297] Dargan, P. et Wood D., Novel psychoactive substances: Classification, Pharmacology and Toxicology. 2013, Waltham: Elsevier. 423.
- [298] ACMD, Update of the Generic Definition for Tryptamines. 2014, Advisory Council on the Misuse of Drugs: Londres. p. 18.
- [299] Tittarelli, R., et al., Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines. Curr Neuropharmacol, 2015. 13(1): p. 26-46.
- [300] Commission des affaires européennes, Rapport d'information sur les nouvelles substances psychoactives. 2014.

- [301] Lahaie, E., Martinez M., et Cadet-Taïrou A., Nouveaux produits de synthèse et Internet. 2013, OFDT.
- [302] Mounteney, J., et al., The Internet and drug markets - Summary of results from an EMCDDA Trendspotter study. 2015, EMCDDA.
- [303] Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, Rapport annuel 2012: État du phénomène de la drogue en Europe. 2012: Luxembourg.
- [304] Cadet-Taïrou, A., et al., Marchés, substances, usagers : les tendances récentes (2011-2012). 2013, Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT).
- [305] Pietschmann, T., A century of international drug control. Bulletin des stupéfiants, 2007. LIV : p. 76.
- [306] Nations Unies, Commentaires sur la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. 1975. p. 85.
- [307] Nations Unies, Commentaires sur la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. 1975. p. 71.
- [308] Chatterjee S.K., Legal Aspects of International Drug Control. 1981. p. 344.
- [309] Nations Unies, Commentaires sur la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. 1975. p. 73-74.
- [310] Pietschmann, T., A century of international drug control. Bulletin des stupéfiants, 2007. LIV : p. 81.
- [311] OICS, Rapport de l'Organe international de contrôle des stupéfiants pour 2011. 2012 : New York.
- [312] Office des Nations Unies contre la drogue et le crime, A Century of International Drug Control. 2009 : Vienne. p. 64.

- [313]** Office des Nations Unies contre la drogue et le crime, A Century of International Drug Control. 2009 : Vienne. p. 65.
- [314]** Rexed, B. et al., Guidelines for the Control of Narcotic and Psychotropic Substances. 1984, Organisation mondiale de la santé: Genève.
- [315]** Nations Unies, Commentaires sur la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. 1973 : New York.
- [316]** Sabir, M. et Taoufiq J., Situation et politique en matière de drogues. 2014, Observatoire National des drogues et addictions, Groupe Pompidou, et Conseil de l'Europe.
- [317]** Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, Responding to new psychoactive substances. 2011 : Luxembourg.
- [318]** Malczewski, A., et al., National Report (2009 Data) to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point. 2010: Poland.
- [319]** Federal Act on the Protection against Health Hazards in connection with New Psychoactive Substances (New Psychoactive Substances Act). Federal Law Gazette n° 146/2011: Autriche.
- [320]** Bundesgesetz über Suchtgifte, psychotrope Stoffe und Drogenaus-gangsstoffe. Federal Law Gazette n° 112/1997: Autriche. Loi sur les stupéfiants: peine d'emprisonnement pouvant atteindre 5 ans pour les trafiquants, et 20 ans pour les trafiquants occupant une position importante dans les réseaux de criminalité organisée.
- [321]** Bowden, M., et Trevorrow P., BZP and New Zealand's alternative approach to prohibition. Drug Testing and Analysis, 2011. 3: p. 426-427.
- [322]** Ministère de la santé de la Nouvelle-Zélande , Regulatory impact statement: new regulatory regime for psychoactive substances : Nouvelle-Zélande.

- [323] Coulson, C., et Caulkins J.P., Scheduling of newly emerging drugs: a critical review of decisions over 40 years. *Addiction*, 2012. 107 : p. 766-773.
- [324] Conseil de l'Union européenne, Action commune 97/396/JAI du 16 juin 1997 fondée sur l'article K.3 du Traité sur l'Union européenne, relative à l'échange d'informations, à l'évaluation des risques et au contrôle des nouvelles drogues de synthèse. 1997, JO des Communautés européennes du 25 juin 1997
- [325] Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, Early Warning System: National Profiles. 2012 : Luxembourg.
- [326] Commission européenne, Rapport de la Commission sur l'évaluation du fonctionnement de la décision 2005/387/JAI du Conseil relative à l'échange d'informations, à l'évaluation des risques et au contrôle des nouvelles substances psychoactives. 2011 : Bruxelles. p. 5.
- [327] Commission européenne, Rapport de la Commission sur l'évaluation du fonctionnement de la décision 2005/387/JAI du Conseil relative à l'échange d'informations, à l'évaluation des risques et au contrôle des nouvelles substances psychoactives. 2011 : Bruxelles. p. 7.
- [328] OICS/INCB, Rapport de l'Organe international de contrôle des stupéfiants pour 2012. 2013 : Vienne.
- [329] Amsterdam, J.V., Nutt D., et Brink V.D., Generic legislation of new psychoactive drugs. *Journal of Psychopharmacology*, 2013. 27 : p. 317-324.
- [330] Drug Enforcement Administration, Schedules of controlled substances: temporary placement of five synthetic cannabinoids into Schedule I. Ordonnance finale, CFR (Code des règlements fédéraux), partie 1308 du titre 21, registre n° DEA-345F. États-Unis.

- [331] Drug Enforcement Administration, Schedules of controlled substances: temporary placement of three synthetic cathinones into Schedule I. Ordonnance finale, CFR (Code des règlements fédéraux), partie 1308 du titre 21, registre n° DEA-357. États-Unis.
- [332] King, L.A., et al., Analogue controls: an imperfect law. 2012, United Kingdom Drug Policy Commission : Londres.
- [333] United States, Congress, Senate, Committee on the Judiciary, Controlled substance Analogs: Enforcement Act of 1985: Report of the Committee on the Judiciary – United States Senate, on S. 1437. 1985: Washington.
- [334] Kau, G., Flashback to the Federal Analogue Act of 1986: mixing rules and standards in the cauldron. University of Pennsylvania Law Review, 2008. 156: p. 1077-1115.
- [335] Shulgin, A., How similar is substantially similar? Journal of Forensic Sciences, 1990. 35: p. 8-10.
- [336] Convention unique sur les stupéfiants de 1961, telle que modifiée par le Protocole de 1972. Recueil des Traités. 976, n° 14152 : Nations Unies.
- [337] Convention sur les substances psychotropes de 1971. Recueil des Traités. 1019, n° 14956 : Nations Unies.
- [338] Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) (Medicinal Products Act). Federal Law Gazette n° 185/1983: Autriche.
- [339] Gallup Organisation, Youth attitudes on drugs. Analytical report. 2011: Commission européenne: Bruxelles.
- [340] Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, Rapport annuel 2011: État du phénomène de la drogue en Europe. 2011 : Luxembourg.
- [341] Présentation de l'association NASSIM, Table ronde du Groupe Pompidou. 2013 : Rabat.

WEBOGRAPHIE

- W1-** OFDT. Glossaire de l'observatoire français des drogues et des toxicomanies. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/glossaire/i-l/> [Consulté le 03 Novembre 2016].
- W2-** OFDT. Glossaire de l'observatoire français des drogues et des toxicomanies. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/glossaire/> [Consulté le 03 Novembre 2016].
- W3-** LAROUSSE : Dictionnaire de français ; Disponible sur : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/manque/49230/locution?q=%C3%A9tat+de+manque#173754> [consulté le 09 Décembre 2016].
- W4-** The Global Drug Survey 2014 findings. Reflections on the results of the world's biggest ever drug survey by Dr Adam Winstock. 2014; Disponible sur: <https://www.globaldrugsurvey.com/past-findings/the-global-drug-survey-2014-findings/> [Consulté le 1 Juin 2017]
- W5-** EMCDDA. Synthetic cannabinoids in Europe. 2014; Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids#panel2> [Consulté le 1 Juin 2017]
- W6-** EMCDDA. Cannabis drug profile. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis> [consulté le 12 Décembre 2016].
- W7-** EMCDDA. Cannabinoïdes de synthèse et «Spice». 2011; Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/syntheticcannabinoids/fr>. [Consulté le 23 Février 2017].
- W8-** PubChem. RCS-4. 2017 ; Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56841530#section=Top> [Consulté le 23 Février 2017].

- W9-** PubChem. RCS-8. 2017 ; Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/53394099#section=Top> [Consulté le 23 Février 2017].
- W10-** Psychoactif. Cannabinoïdes synthétiques. 2017; Disponible sur: https://www.psychactif.org/psychowiki/index.php?title=Cannabino%C3%AFdes_synth%C3%A9tiques. [Consulté le 10 Avril 2017].
- W11-** NMS Labs. K2, spice and other synthetic cannabinoids testing. 2017; Disponible sur: <http://www.nmslabs.com/services-forensic-K2-testing> [Consulté le 10 Mai 2017]
- W12-** SWGDRUG. Mass Spectral Library. 2017; Disponible sur: <http://www.swgdrug.org/ms.htm> [Consulté le 11 Mai 2017]
- W13-** Identification of synthetic cannabinoids in herbal incense blends by GC/MS. 2016; Disponible sur : <http://www.chem.agilent.com/Library/applications/Cannabinoid%20Application%20Compendium.pdf> [Consulté le 11 Mai 2017]
- W14-** Synthetic cannabinoids : the analytical challenges. 2011; Disponible sur: <http://www.chem.agilent.com/Library/eseminars/Public/Synthetic%20Cannabinoids%20the%20Analytical%20Challenges.pdf> [Consulté le 11 Mai 2017]
- W15-** Health Street. Bath Salts Drug Test. 2016; Disponible sur: <https://www.health-street.net/product/bath-salts/> [Consulté le 03 Janvier 2017]
- W16-** Mohan, G. 'Zombie' drug bath salts more potent than meth, study finds. 2013; Disponible sur: <http://articles.latimes.com/2013/jul/11/science/la-sci-sn-bath-salts-methamphetamine-20130710> [Consulté le 03 Janvier 2017].
- W17-** ONUDC. Emergence mondiale des phénéthylamines. 2012 ; Disponible sur : <https://nouvellesdroguesdupauvre.wordpress.com/2014/06/13/emergence-mondiale-des-phenethylamines/> [Consulté le 05 Février 2017]

- W18-** TPE: les effets sur le cerveau. Disponible sur : <http://tpechocoholic.e-monsite.com/pages/tpe/ii-les-effets-sur-le-cerveau.html> [Consulté le 21 Mars 2017].
- W19-** UNODC. Liste des phénéthylamines. 2012 ; Disponible sur : <https://nouvellesdroguesdupauvre.wordpress.com/liste-des-nps-ou-nd/les-cannabinoïdes-de-synthese/les-phenethylamines/> [Consulté le 20 Mars 2017]
- W20-** Cannon, J. 4-FMP. 2010 ; Disponible sur : <http://4-fmp05.blogspot.com/2010/03/4-fmp.html> [Consulté le 25 Mars 2017].
- W21-** Deepdotweb. Alert: Detected Tablets Sold as Ecstasy With High Dose of PMMA. 2015; Disponible sur: <https://www.deepdotweb.com/2015/01/31/alert-detected-tablets-sold-ecstasy-high-dose-pmma/> [Consulté le 25 Mars 2017].
- W22-** UNODC. Effets des phénéthylamines: Effets indésirables signalés. 2012 ; Disponible sur : <https://nouvellesdroguesdupauvre.wordpress.com/2014/06/13/effets-des-phenethylamines/> [Consulté le 02 Avril 2017]
- W23-** Lambert B. Historique des pipérazines. 2014 ; Disponible sur <https://nouvellesdroguesdupauvre.wordpress.com/2014/06/13/historique-des-piperazines/> [Consulté le 19 Mars 2017].
- W24-** EMCDDA. BZP et autres pipérazines. 2011 ; Disponible sur : <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp/fr> [Consulté le 29 Mars 2017].
- W25-** UNODC. Les tryptamines en vente en tant que RC selon l'UNODC. 2014 ; Disponible sur : http://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Les_tryptamines#Les_effets_ind.C3.A9sirables [Consulté le 05 Avril 2017].
- W26-** UNODC. Les tryptamines : Description. 2012 ; Disponible sur : <https://nouvellesdroguesdupauvre.wordpress.com/liste-des-nps-ou-nd/les-cannabinoïdes-de-synthese/les-tryptamines/> [Consulté le 10 Avril 2017]

- W27-** 5-MeO-DIPT. 2010; Disponible sur: <https://drugs-forum.com/threads/5-meo-dipt.138703/>. [Consulté le 15 Avril 2017]
- W28-** Les Effets du 4Ho-MIPT. 2006 ; Disponible sur : <http://www.tryptamine.hoochiewebconcept.fr/index.php?name=Sections&req=viewarticle&artid=80&page=1> [Consulté le 17 Mars 2017]
- W29-** My 5 Meo-Dmt Experience explained in pictures. 2014; Disponible sur: <http://rebloggy.com/post/personal-sapo-humito-the-pineal-gland-5-meo-dmt/75670015467>
- W30-** Criminal justice (psychoactive substances) act. 2010; Disponible sur: www.irishstatutebook.ie/pdf/2010/en.act.2010.0022.PDF. [Consulté le 08 Mars 2017].
- W31-** Regulatory impact statement: new regulatory regime for psychoactive substances. 2012; Disponible sur: www.health.govt.nz/about-ministry/legislation-and-regulation/regulatory-impact-statements/newregulatory-regime-psychoactive-substances. [Consulté le 08 Avril 2017].
- W32-** Psychoactive substances Bill (projet de loi sur les substances psychoactives), projet de loi n° 100-1. Disponible sur: www.legislation.govt.nz/bill/government/2013/0100/6.0/whole. [Consulté le 09 Avril 2017].
- W33-** NIDA International Program. Disponible sur: <http://international.drugabuse.gov/meetings/international-forum/executive-summaries/2012-nida-internationalforum> [Consulté le 27 Avril 2017]
- W34-** Cour d'Appel des États-Unis, États-Unis d'Amérique v. Allen McKinney, 1995. 1996 ; Disponible sur : <http://law.justia.com/cases/federal/appellate-courts/F3/79/105/555999/> [Consulté le 29 Avril 2017]



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

المخدرات الجديدة: الكانابينويدات الاصطناعية وأخرى

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: فاطمة الزهراء الوكيل

المزودة في: 27 يونيو 1990

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: المخدرات الاصطناعية الجديدة – المنتجات الاصطناعية الجديدة –
المؤثرات العقلية الجديدة – الكانابينويدات الاصطناعية – الكاثونيات الاصطناعية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عز الدين الإبراهيمي
أستاذ في التكنولوجيا الحيوية

مشرف

السيد: رشيد الجودي
أستاذ في علم السموم

أعضاء

السيد: يونس الرحالي
أستاذ في الصيدلة الغالبية
السيد: ياسر بوسليمان
أستاذ في علم السموم