

Nouvelles drogues de synthèse en addictovigilance

François Chavant¹, Alexandra Boucher², Reynald Le Boisselier³, Sylvie Deheul⁴ et Danièle Debruyne³

1 Centre d'Addictovigilance de Poitiers, CHU, Poitiers, France

2 Centre d'Addictovigilance de Lyon, CHU, Lyon, France

3 Centre d'Addictovigilance de Caen, CHU, Caen, France

4 Centre d'Addictovigilance de Lille, Faculté de Médecine, Lille, France

Texte reçu le 9 septembre 2014 ; accepté le 21 octobre 2014

Mots clés :

nouvelles drogues ;
phénéthylamines
substituées ;
cathinones substituées ;
méthoxétamine ;
cannabinoïdes
de synthèse

Résumé –

Depuis 2005, 215 nouvelles drogues ont été signalées dans l'Union européenne. Ces produits de synthèse, créés pour esquiver la législation sur les stupéfiants, sont des dérivés de médicaments ou drogues existants. Leur disponibilité est sans limite. Les effets recherchés incluent des effets stimulants, entactogènes, hallucinogènes, psychédéliques ou dissociatifs. Plusieurs classes chimiques sont représentées : phénéthylamines, tryptamines, pipérazines, cathinones, cannabinoïdes, ... La toxicité inclut des effets comportementaux et physiques, les conséquences cardiovasculaires étant les plus redoutables. Cependant, de faibles variations de structure chimique peuvent entraîner des effets quantitativement différents, majorant ainsi la toxicité ou la dépendance. Ces substances ont une existence réelle sur le territoire national comme le montrent les données de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ainsi que celles du réseau des Centres d'Addictovigilance. La législation concernant ces produits change régulièrement avec de plus en plus de pays les classant comme « stupéfiants » pour en limiter l'usage.

Abréviations : voir en fin d'article.

1. Introduction

Durant la dernière décennie et pour des raisons diverses a) de moindre disponibilité ou qualité des drogues dites « classiques » comme l'héroïne, la cocaïne ou l'ecstasy, b) d'apparition et multiplication des *free parties*, c) de recherche de substances stimulantes et entactogènes mimant l'effet de l'ecstasy ou de la cocaïne et destinées à ces soirées festives (*party pills*, *funkpills*), d) d'explosion des sites internet d'information et de vente, de nouveaux produits de synthèse aux effets psychoactifs ont fait leur apparition sur le marché de la drogue. Créés (*designer drugs*/drogues de synthèse) pour contourner les lois en place (*legal highs*/euphorisants légaux), ils correspondent le plus souvent à des analogues ou dérivés de médicaments ou drogues existants, obtenus en modifiant les structures chimiques à des degrés variables (*research chemicals*/produits chimiques pour la recherche). Ces nouvelles drogues sont apparentées à de nombreuses classes chimiques : phénéthylamines, tryptamines,

pipérazines, cathinones, cannabinoïdes,... regroupant des sous-classes incluant chacune un grand nombre de représentants. En effet, le schéma général de leur développement consiste, à partir de la structure de base d'un chef de file, souvent naturel, à envisager toutes les possibilités d'ajout de radicaux pour créer une multitude de dérivés. Malgré tout, ces produits ne sont pas forcément nouveaux puisque bon nombre de synthèses ont été décrites, entre autre dans les livres « PiHKAL » et « TiHKAL » d'Alexandre et Anne Shulgin, parus respectivement en 1991^[1] et 1997^[2] ou par John William Huffman dont la recherche, dans les années 1980, était axée sur la découverte de cibles des récepteurs endocannabinoïdes.^[3] Pouvant être obtenus *via* des sites de vente en ligne sous des appellations très diverses du type « sels de bain », « engrais pour plante » sans rapport avec le réel usage du produit, sous des noms commerciaux plus génériques comme « *herbal essences*, *Ivory wave*, *NRG*, ... » ou des noms de dénomination commune internationale (DCI) de produits chimiques avec la précision « non destinés à l'usage humain », ces nouvelles drogues font

maintenant également partie du panel des produits proposés par les *dealers*. Toutes ces dénominations, aussi précises soient-elles, ne garantissent cependant pas la nature et la teneur du produit acheté, des mélanges étant également souvent retrouvés lors de l'analyse d'échantillons.

In vitro, les cibles pharmacologiques sont diverses, visant la plupart du temps à augmenter, par différents mécanismes d'inhibition de recapture ou de libération des sites de stockage, la concentration synaptique des monoamines telles que la dopamine, la sérotonine ou la norépinéphrine, à des degrés variables influençant le caractère plus ou moins hallucinogène ou addictogène de la drogue, mais aussi à activer des récepteurs spécifiques comme par exemple les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) centraux responsables des effets euphorisants des cannabinoïdes.

In vivo, chez l'animal, hors les cannabinoïdes, les nouvelles drogues augmentent en règle générale l'activité locomotrice avec des intensités et des durées d'effet variables. Elles sont aussi impliquées dans la régulation de la coordination motrice, la mémoire et la thermorégulation. La toxicité cardiovasculaire est la plus redoutable.

Chez l'homme, les effets recherchés sont variés incluant des effets de type stimulant/relaxant, entactogène, hallucinogène, psychédélique ou dissociatif. La toxicité de ces produits est de mieux en mieux connue incluant des effets comportementaux (anxiété, psychose, violence,...) et des manifestations physiques (hyperthermie, rhabdomyolyse, accidents cardiovasculaires,...). La prise en charge des patients est avant tout symptomatique d'autant plus que le diagnostic d'intoxication à l'une ou l'autre de ces nouvelles drogues est difficile à poser. En effet, le dépistage, au niveau des laboratoires d'analyse, est peu développé puisque ces molécules ne croisent pas avec les tests de dépistage classiques. Dans les laboratoires de toxicologie clinique ou médico-légale, la possibilité de se pourvoir en solutions de référence chez des fournisseurs de laboratoire très réactifs, a rapidement permis d'actualiser les bibliothèques analytiques et de documenter des cas médicaux ou médico-légaux. Cependant, les spectres de masses peu spécifiques, les concentrations dans les liquides biologiques souvent faibles nécessitant un appareillage performant, ainsi que l'arrivée continue de nouveaux produits, rendent les analyses délicates et chronophages.^[4,5]

Deux-cent quinze nouveaux produits ont été signalés par le biais du système d'alerte précoce (*early warning system*) des Etats-membres de l'Union européenne depuis 2005 dont 47 en 2011 et 73 en 2012 et deviennent donc un élément clé du phénomène de la drogue en Europe.^[6] De même, au niveau du réseau des Centres d'Addictovigilance, du réseau des Centres Antipoison et de Toxicovigilance ainsi que des laboratoires de toxicologie médico-légale, depuis les premiers cas d'usage de ces nouvelles drogues rapportés dans les années 2010, d'autres signalements

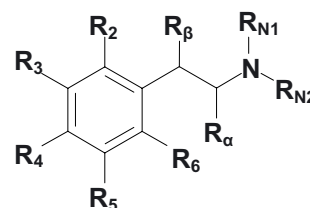


Fig. 1. Structure des phénéthylamines substituées.

sont venus corroborer l'usage de ces produits sur le territoire national.

Consciente du problème de santé publique posé par l'arrivée de ces nouvelles drogues, la majorité des états européens a diligemment pris des mesures pour évaluer et limiter la propagation du phénomène. De ce fait, la législation concernant ces produits a rapidement évolué, avec de plus en plus de pays décidant de les contrôler pour en limiter l'usage sur leur territoire. Ainsi en France, le Ministère chargé de la santé et des sports a décidé de classer comme stupéfiants plusieurs cannabinoïdes en 2009, la méphédronne en 2010, la 4-fluoroamphétamine en 2011, la famille des cathinones et la 4-méthylamphétamine en 2012, la méthoxétamine en 2013, et le 5-(2-aminopropyl) ou 5-IT en 2014.

Le but de ce travail est de présenter l'état des connaissances sur les produits qui ont le plus interpellé les autorités sanitaires durant ces dernières années, en insistant plus particulièrement sur les spécificités de chaque nouvelle drogue ou groupe de substances.

2. Les amphétamines substituées de type 4-FA (4-fluoroamphétamine) et 4-MA (4-méthylamphétamine)

Les phénéthylamines substituées (figure 1) comprennent une large variété de classes de médicaments et de drogues parmi lesquelles les amphétamines et méthamphétamines sont certainement les plus populaires. Chimiquement, la 4-fluoroamphétamine (4-FA) et la 4-méthylamphétamine (4-MA) ne diffèrent de l'amphétamine que par la présence, en position para (position 4) du cycle aromatique, d'un ion fluor pour la première, d'un groupe méthyl pour la seconde. La 4-FA et la 4-MA sont donc des phénéthylamines proches au plan structural, mais qui présentent des profils pharmacologiques différents, témoignant ainsi de la variabilité de la relation structure/activité des amphétamines substituées.

2.1. La 4-FA

L'isomère D de la 4-FA possède des effets amphétamine-like : inhibiteur des monoamines oxydases A et B, il stimule la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2578741>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2578741>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)