

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Pharmacie



ANNEE 2001

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 090647 0

Thèse n° 354/1

**QUELQUES DROGUES ACTUELLES
D'USAGE FESTIF :**

GHB, KETAMINE, PSILOCYBES

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 17 décembre 2001

par

Sandrine FRANCOIS
née le 06 Mars 1976 à Périgueux (Dordogne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur LACHATRE PRESIDENT
Monsieur le Docteur GAULIER, *Praticien hospitalier* DIRECTEUR DE THESE
Monsieur le Docteur LAGORCE, *Maître de conférences* JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard

ASSESEURS :

Madame le Professeur CHULIA Dominique

Monsieur COMBY Francis, maître de conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE et MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Louis	PHYSIQUE et BIOPHYSIQUE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE et CRYPTOLOGAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS:

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES :

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE et BROMATOLOGIE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE et CRYPTOLOGAMIE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE

CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE et BROMATOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE et CRYPTOLOGAMIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
ROUSSEAU Annick	PHYSIQUE - INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE et CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES et INFORMATIQUE
	PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

ASSISTANTS :

FAURE Monique	PHARMACIE GALENIQUE
----------------------	---------------------

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Claude	ANGLAIS
-----------------------------	---------

ATER :

CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
MARFAK Abdelghafour	BIOPHYSIQUE
RIHAHI DEHKORDI Hodayoun	PHYSIOLOGIE - BACTERIOLOGIE
TALLET Dominique	PHARMACOLOGIE

Je remercie,

Monsieur G. LACHATRE, Professeur de toxicologie, Docteur en pharmacie, Docteur es Sciences, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury,

Monsieur JM. GAULIER, Docteur en pharmacie, Docteur es Sciences, pour son accueil bienveillant et son aide précieuse dans l'élaboration de ce travail,

Monsieur JF. LAGORCE, Maître de conférences en chimie organique, Docteur en pharmacie, Docteur es Sciences, pour avoir accepté de prendre sur son temps pour participer à ce jury.

Je remercie,

Monsieur J. CHARBONNEL, pharmacien, ex-enseignant à la faculté de pharmacie de Reims,

Monsieur le Docteur M. DEVEAUX, Institut de Médecine légale de Lille,

pour leur disponibilité et la gentillesse avec laquelle ils ont bien voulu me communiquer les résultats de leurs recherches.

A mes parents,
A Christophe,
A ma famille,
A mes amis.

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	12
<u>QUELQUES NOTIONS DE BASE</u>	14
I. DEFINITIONS	14
II. EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES DROGUES	15
III. MOUVANCE TECHNO ET CONSOMMATION DES DROGUES D'USAGE FESTIF	18
IV. PROFIL DES CONSOMMATEURS ET EFFETS RECHERCHES	22
<u>PARTIE I : LE GHB</u>	23
I. HISTORIQUE : APPARITION DU GHB	24
II. CHIMIE ET SYNTHÈSE	25
2.1. CHIMIE.....	25
2.2. SYNTHÈSE.....	25
III. UTILISATION TOXICOMANIAQUE	26
3.1. APPELLATIONS.....	26
3.2. PRÉSENTATION.....	26
IV. USAGE MÉDICAL	27
4.1. LE GAMMA-OH [®] : UTILISATION THÉRAPEUTIQUE.....	27
4.2. DE L'USAGE MÉDICAL À L'USAGE TOXICOMANIAQUE.....	27
4.3. RÉGLEMENTATION.....	28
V. EFFETS	29
5.1. EFFETS RECHERCHES.....	29
5.2. EFFETS NON RECHERCHES.....	30
5.2.1. <i>Effets à court terme</i>	30
5.2.2. <i>Effets à long terme</i>	31
5.2.3. <i>Les dangers</i>	31
VI. PHARMACOLOGIE	34
6.1. MODE D'ACTION.....	34
6.2. PHARMACOCINÉTIQUE.....	36

6.3. METABOLISME.....	36
VII. TOXICOLOGIE.....	38
7.1. DEPENDANCE.....	38
7.2. TOLERANCE.....	39
7.3. INTOXICATION AIGUË AU GHB.....	39
7.4. TRAITEMENT DES INTOXICATIONS.....	40
VIII. ANALYSE.....	41
8.1. IDENTIFICATION DU GHB A PARTIR D'ECHANTILLONS.....	41
8.1.1. <i>Les réactions colorées</i>	41
8.1.2. <i>La spectroscopie infra-rouge</i>	41
8.1.3. <i>La résonance magnétique nucléaire</i>	41
8.1.4. <i>La spectrométrie de masse</i>	41
8.1.5. <i>La chromatographie liquide haute performance</i>	41
8.1.6. <i>La torche à plasma</i>	42
8.2. ANALYSE DANS LES LIQUIDES BIOLOGIQUES.....	42
8.2.1. <i>Chromatographie en phase gazeuse</i>	42
8.2.2. <i>Chromatographie liquide haute performance</i>	43
XIX. LES ALTERNATIVES AU GHB.....	44
9.1. LE GAMMA AMINO BUTYRATE.....	44
9.2. LE GAMMA BUTYROLACTONE.....	44
9.3. LE GAMMA HYDROXYBUTYRALDEHYDE.....	45
9.4. LE GAMMA HYDROXYBUTANOL.....	45
<u>PARTIE II : LA KETAMINE</u>.....	46
I. HISTORIQUE.....	47
II. CHIMIE.....	49
2.1. CLASSIFICATION CHIMIQUE.....	49
2.2. FORMULE CHIMIQUE DE LA KETAMINE.....	49
2.3. PROPRIETES.....	50
III. UTILISATION TOXICOMANIAQUE.....	51
3.1. APPELLATIONS.....	51
3.2. PRESENTATION.....	51

<u>PARTIE III. LES PSILOCYBES</u>	73
I. HISTORIQUE	74
II. PRESENTATION	75
2.1. CARACTERISTIQUES MYCOLOGIQUES.....	75
2.1.1. <i>Situation du genre psilocybe</i>	75
2.1.2. <i>Identification</i>	76
2.1.3. <i>Habitat</i>	77
2.2. UTILISATION TOXICOMANIAQUE.....	77
2.2.1. <i>Mode de consommation</i>	77
2.2.2. <i>Prix et obtention</i>	78
2.2.3. <i>Doses</i>	78
2.3. UTILISATION DES HALLUCINOGENES EN MEDECINE.....	80
2.4. REGLEMENTATION.....	80
III. CHIMIE DES PRINCIPAUX COMPOSES	81
3.1. EXTRACTION DE LA PSILOCYBINE ET DE LA PSILOCINE.....	81
3.2. SYNTHESE DE LA PSILOCYBINE.....	83
3.3. STRUCTURE ET PROPRIETES CHIMIQUES.....	84
3.3.1. <i>La psilocybine</i>	84
3.3.2. <i>La psilocine</i>	85
3.3.3. <i>La baeocystine</i>	85
3.3.4. <i>La norbaeocystine</i>	86
3.4. RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE.....	87
IV. EFFETS	88
4.1. EFFETS RECHERCHES.....	88
4.1.1. <i>Troubles de perception sensorielle : les hallucinations</i>	88
4.1.2. <i>Troubles de la personnalité</i>	90
4.1.3. <i>Modification de la notion de temps et d'espace</i>	90
4.1.4. <i>Modification de l'humeur</i>	90
4.2. EFFETS NON RECHERCHES.....	91
4.2.1. <i>A court terme</i>	91
4.2.2. <i>A long terme</i>	92
4.2.3. <i>Les risques</i>	92
V. PHARMACOLOGIE	94

5.1. MECANISME D'ACTION.....	94
5.2. PHARMACOCINETIQUE.....	94
5.2.1. <i>Absorption</i>	94
5.2.2. <i>Distribution</i>	94
5.2.3. <i>Métabolisme</i>	95
5.2.4. <i>Elimination</i>	96
VI. TOXICOLOGIE	97
6.1. DEPENDANCE ET TOLERANCE.....	97
6.2. INTOXICATION.....	97
6.3. TRAITEMENT.....	98
VII. ANALYSE	100
7.1. DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS DANS LES CHAMPIGNONS.....	100
7.2. DOSAGE DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES.....	101
VIII. AUTRES CHAMPIGNONS HALLUCINOGENES	102
 <u>CONCLUSION</u>	104
 BIBLIOGRAPHIE	108
 ABREVIATIONS	118

3.3. ASPECTS, FORMES, DOSES.....	51
3.4. PRIX.....	53
3.5. USAGE TOXICOMANIAQUE.....	53
IV. USAGE MEDICAL.....	55
4.1. FORMES PHARMACEUTIQUES ET UTILISATION THERAPEUTIQUE.....	55
4.2. INDICATIONS.....	55
4.3. REGLEMENTATION.....	56
V. EFFETS.....	57
5.1. EFFETS RECHERCHES.....	57
5.1.1. Effets dose-dépendants.....	57
5.1.2. Modification du rapport au corps, à l'espace : effet « dissociatif »	58
5.1.3. Modification de la notion du temps et de la distance.....	58
5.1.4. Modification de la réalité : « expériences oniriques »	59
5.1.5. Modification des sens.....	59
5.1.6. Effet hallucinogène.....	60
5.1.7. Conséquences de l'anesthésie.....	60
5.1.8. Effet désinhibiteur.....	61
5.2. EFFETS NON RECHERCHES.....	61
5.2.1. A COURT TERME.....	61
5.2.2. A LONG TERME.....	63
VI. PHARMACOLOGIE.....	64
6.1. MECANISME D'ACTION.....	64
6.2. METABOLISME.....	66
6.2.1. Pharmacocinétique, distribution.....	66
6.2.2. Devenir dans l'organisme.....	67
6.2.3. Excrétion.....	68
VIII. TOXICOLOGIE.....	69
7.1. TOLERANCE ET DEPENDANCE.....	69
7.2. SURDOSAGE ET TRAITEMENT.....	69
VIII. ANALYSE.....	71

INTRODUCTION

L'homme a toujours utilisé les moyens mis à sa disposition par la nature (plantes et champignons), initialement, à des fins religieuses (pour entrer en communication avec les divinités), par nécessité (à des fins thérapeutiques), ou simplement par plaisir.

Les Aztèques, par exemple, utilisaient un grand nombre de plantes et champignons hallucinogènes, lors de rites religieux afin de communiquer avec les esprits. La cocaïne, issue d'un arbrisseau *Erythroxylum coca*, est consommée depuis des siècles. Les Indiens mâchaient des feuilles de coca au cours des longues marches dans les zones inhospitalières. Plus récemment, les mineurs boliviens et péruviens en font usage afin de supporter leur labeur. En effet, la cocaïne abolit la sensibilité à la douleur ainsi que les sensibilités tactile et thermique, "fait cesser" la sensation de soif, de faim. L'opium, connu depuis longtemps, surtout par les civilisations orientales, a toujours été célèbre pour ses propriétés euphorisantes. Ses vertus thérapeutiques n'en sont pas moins déniées : la médecine grecque de l'Antiquité utilisait l'opium et en signalait déjà les dangers. Connue de longue date en Chine et en Inde, l'utilisation du chanvre indien (Cannabis), s'est étendue vers l'Ouest avec une implantation dans les pays persans et arabes à partir de 1000 après JC. Il était consommé pour se détendre et faciliter la communication.

Autrefois, le mot drogue désignait un "médicament", une préparation des apothicaires destinée à soulager un malade. Ce n'est que par la suite que ce mot a été utilisé pour désigner les substances illicites.

La consommation de drogues a "explosé" avec la naissance du mouvement hippie des années soixante. Les jeunes rêvent alors de liberté, d'évasion et de voyages. Ce qu'ils ne peuvent pas s'offrir physiquement, c'est psychiquement qu'ils l'obtiendront. Le cannabis, le LSD... deviennent alors très à la mode. Les années soixante marquent ainsi un tournant dans la consommation des drogues, d'autant plus dangereuses qu'à cette époque, leurs propriétés pharmacologiques étaient encore méconnues. Le consommateur ne prend pas toujours conscience du danger. Le parallèle avec le mouvement techno est vite trouvé : des amateurs de musique électronique se rassemblent, parfois très nombreux, afin de faire la fête, tout en consommant des produits qu'ils ne jugent pas dangereux... Alors, l'histoire se répèterait-elle ?

En opposition aux drogues dites "d'origine naturelle", qui ne sont pas pour autant abandonnées, de nouvelles drogues d'usage festif, synthétisées à partir de molécules chimiques, font leur apparition avec l'évolution des connaissances.

Ainsi, après avoir présenté la situation actuelle en matière de consommation de drogues, nous étudierons trois exemples de produits aux propriétés psychédéliques, d'usage festif :

- Le GHB (acide gammahydroxybutyrique) apprécié pour les effets euphorisants qu'il procure ;
- La kétamine recherchée pour son effet dissociatif et hallucinogène ;
- Les psilocybes, champignons aux propriétés hallucinogènes puissantes, qui connaissent un regain d'intérêt actuellement.

QUELQUES NOTIONS DE BASE

I. Définitions

- **Pharmacodépendance :**

« C'est un état *psychique* et quelquefois également *physique* résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une compulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de *tolérance*. Un même individu peut être dépendant de plusieurs produits. » [1, 2, 3, 4, 5].

Trois états définissent donc la pharmacodépendance :

- **Dépendance psychique** (dépendance psychologique ou psychodépendance) si le seul motif qui pousse le consommateur est la recherche du plaisir ou le désir de chasser une sensation de malaise [1, 2, 3, 4, 5].

- **Dépendance physique** (dépendance physiologique ou physico-dépendance) c'est l'apparition de troubles physiques lorsque l'administration de la drogue est interrompue. L'ensemble de ces troubles physiques constitue l'**état de manque** (encore appelé syndrome de sevrage ou d'abstinence, état de privation) [1, 2, 3, 4, 5].

- **Tolérance** : c'est la diminution des effets sur l'organisme d'une dose fixe, qui aboutit à un besoin d'augmenter les doses [1, 2, 3, 4, 5].

II. Evolution de la consommation des drogues

Le dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues), encore en phase expérimentale, est destiné à faire émerger des tendances observées sur deux espaces de consommation que l'OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies) définit comme suit :

« ▪ **l'espace urbain**, à partir de dix zones urbanisées retenues pour l'observation, recouvre les populations consommatrices de produits psychoactifs correspondantes, plutôt caractérisées par des modes de consommation "à problème", en contact avec les structures de soins et d'accueil. »

« ▪ **l'espace festif** désigne pour sa part la consommation principalement récréative des populations fréquentant les lieux ou établissements de nuit, où il est diffusé un certain style de musique dite *techno*. »

D'après les observations de ce dispositif TREND, l'étude des tendances de consommation de produits psychoactifs montre que la fin du XX^{ème} siècle a connu une évolution importante de la toxicomanie.

Afin de suivre l'évolution de la consommation des substances psychoactives, une échelle de diffusion comportant quatre phases a été établie :

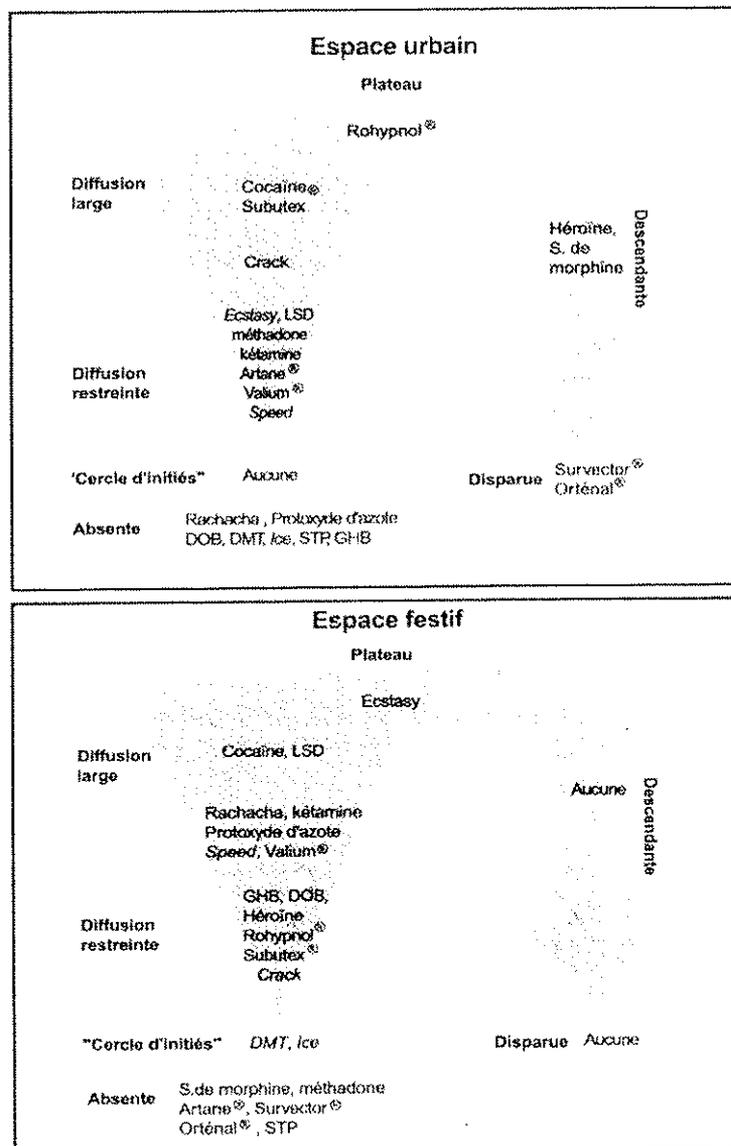
- **Phase « cercles d'initiés »** : concerne quelques milieux fermés qui se procurent et expérimentent des substances qui suscitent leur curiosité.
- **Phase de diffusion** : au cours de cette phase, la diffusion de l'expérimentation et de la consommation suit différentes modalités : elle peut toucher des tranches d'âge diverses, des milieux sociaux différents ou des lieux géographiques variés. La phase de diffusion peut être qualifiée de restreinte quand elle s'effectue selon une seule des modalités, ou large lorsqu'elle suit les différentes modalités.
- **Phase « plateau »** : phase d'équilibre où ni élargissement, ni rétrécissement de la diffusion ne peuvent être constatés clairement.
- **Phase descendante** : la diffusion se contracte soit sur le plan géographique, générationnel, socioculturel ou les trois à la fois.

[6]

Le schéma ci-contre montre la répartition des 23 produits surveillés selon leur phase de diffusion.

La diffusion est variable selon la substance et les espaces : c'est le cas de l'héroïne qui est en phase descendante dans l'espace urbain mais en phase de diffusion dans l'espace festif. A l'inverse, l'ecstasy qui est en phase « plateau » dans l'espace festif, est en phase de diffusion dans l'espace urbain.

Figure 1 et 2 : Répartition des produits surveillés selon leur phase de diffusion



* Tous les médicaments mentionnés dans ces schémas sont classés sur l'échelle de diffusion selon les critères établis à partir de l'usage détourné et leur disponibilité sur le marché parallèle et non pas selon leurs niveaux de diffusion sur prescription médicale.

Source : OFDT - TREND

Cette étude fait ressortir trois grandes tendances :

↳ L'espace festif semble être plus exposé à la diffusion de substances en tout genre. Ce sont les stimulants (ecstasy, cocaïne et speed) et les hallucinogènes qui dominent.

↳ L'espace urbain est dominé par les opiacés licites ou illicites puis la cocaïne et le crack. On n'y trouve aucun hallucinogène en phase de diffusion large.

↳ La polyconsommation des substances psychoactives est un phénomène massif constaté sur les deux espaces observés. Cette observation, s'explique par le besoin des

consommateurs d'optimiser et d'équilibrer les effets des différents composants. Ces associations permettent également de maîtriser des effets indésirables.

La frontière entre les deux espaces est de plus en plus perméable. Des substances qui, auparavant, n'étaient présentes que dans un espace font leur apparition dans l'autre. Ceci est favorisé par les dealers de cannabis, de cocaïne et d'ecstasy qui opèrent dans les deux espaces [6].

III. Mouyance techno et consommation de drogues d'usage festif

Ces évolutions trouvent, en partie, leur explication dans la naissance du mouvement techno. Apparu il y a une quinzaine d'années en Grande-Bretagne, il a rapidement conquis un large public dans toute l'Europe. Ces jeunes adeptes de musique techno, se rassemblent lors de « rave parties », officielles ou clandestines. Même si certains affirment que la musique est suffisante pour se faire plaisir, il est manifeste que ces rassemblements sont également des lieux privilégiés pour les dealers. D'ailleurs, la traduction littérale du mot « rave parties » est : « parties de délire, de divagation » et parle d'elle-même !

Ce mouvement techno s'est largement développé et complexifié. Ainsi, divers types de manifestations techno sont apparus [7] :

- les *tecknivals* et les *free-parties*, organisés clandestinement par des groupes dans des endroits retirés, souvent en zone rurale ;
- les *soirées payantes* et souvent officielles (quelques fois parrainées par les régions, des marques de cigarettes, etc...) ;
- les *clubs, discothèques et salles de concerts* traditionnels, reconvertis, dans un but lucratif, dans l'organisation de soirées techno ;
- les *afters*, qui suivent les fêtes nocturnes et ont lieu durant la matinée, voire la journée.

La consommation des drogues d'usage festif a considérablement progressé ces dernières années. M. Gilles Leclair, patron de l'Ocrtis (les stups dans le langage populaire), s'inquiète de la montée en puissance des nouvelles molécules : « De quelques centaines de cachets saisis à la fin des années quatre-vingt, nous sommes arrivés à près de 800 000 en 1995. (...) L'année 1998 a été pire que tout : la seule douane de Dunkerque a saisi plus de cachets que l'ensemble des services en 1995 ! » [8].

Si le cannabis a encore de beaux jours devant lui, c'est vers un certain nombre de nouvelles drogues que les « raveurs » s'orientent. M. Gérard Cagni, le directeur de la société d'entraide et d'action psychologique (SEDAP) explique qu'on assiste à une véritable mutation : « il faut savoir que le marché de l'héroïne s'écroule. La cocaïne est trop chère, et l'ecstasy déjà dépassée, les drogues synthétiques arrivent en force. Et ceux qui les font ne manquent pas d'imagination. » [9]. En effet, les chiffres parlent d'eux-mêmes. Les saisies en matière de

stupéfiants « classiques » (cannabis, opiacés...) ont augmenté de 1,22% au cours de l'année 98 avec un peu plus de 57 tonnes interceptées. Pour les produits psychotropes de synthèse (ecstasy, amphétamines, LSD ...), on constate, la même année, une hausse de 466,50% des saisies, soit plus d'un million de doses confisquées ! [10].

Ces chiffres étonnants s'expliquent peut-être aussi, par une meilleure efficacité des services de contrôle.

Baptisés « designers drugs », ces produits de synthèse reprennent le concept de l'ecstasy. Souvent constitués de produits pharmaceutiques trafiqués, provenant de laboratoires clandestins, ils sont redoutables, d'autant plus que par un certain nombre de "pirouettes" chimiques, ils ne tomberaient plus directement sous le coup de la loi. Ainsi, sous le terme générique d'« Ecstasy », circule un grand nombre de molécules de toutes sortes et provenances, plus ou moins dangereuses. Selon un rapport de "Médecins du monde", seul un quart de ces pilules, vendues sous cette dénomination, contient en réalité la molécule de base de l'ecstasy. Les autres sont un mélange de produits pharmaceutiques détournés de leur utilisation [9].

La tendance est confirmée par une étude analytique réalisée sous l'égide de la MILDT (Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie), dans le cadre du projet SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances). Cette étude qui a pour but d'évaluer les risques des substances vendues sous le nom « d'Ecstasy », a porté sur 651 échantillons recueillis soit au cours de « rave parties » soit dans des centres d'accueil d'usagers. La répartition statistique des composés chimiques identifiés y est différente. Les 651 échantillons analysés ont conduit à l'identification de 43 molécules chimiques différentes. Le composé le plus représenté (41,2%) est la MDMA ou Ecstasy. Suivant la provenance et le contexte du recueil des échantillons, la présence de MDMA varie de 25 à 45% (Cf. Tableau 2).

Ont été exclus les échantillons considérés par les usagers eux-mêmes comme étant de l'héroïne, du cannabis, de la cocaïne ou du crack. Pourtant les chiffres indiquent, malgré tout, la présence de ces produits dans plus de 10 % des molécules identifiées. Cette observation confirme que les usagers ne connaissent pas la nature des produits, et souligne l'énorme risque qu'ils prennent en consommant des drogues beaucoup plus pernicieuses qu'ils ne le supposent : en effet, c'est une pratique courante pour les dealers qui "fidélisent" ainsi sournoisement leurs clients.

La répartition statistique des molécules identifiées lors de l'étude figure dans le tableau suivant :

Molécules	Fréquence d'identification
Amiodarone	≤ 0,45 %
Amoxapine	1,36 %
Amphétamine	6,33 %
Bétaméthasone	3,17 %
Buflomédil	≤ 0,45 %
Bumétanide	1,36 %
Butanediol 1-4	0,90 %
Caféine	5,43 %
Celiprolol	≤ 0,45 %
Chloroquine	4,07 %
Chlorophénamine	3,17 %
Cocaïne	5,43 %
Codéine	0,90 %
Diazépam	≤ 0,45 %
Digoxine	≤ 0,45 %
Diphenhydramine	≤ 0,45 %
Floctafénine	0,90 %
γHydroxy-butyrique (acide) (γOH)	0,90 %
Héroïne	0,90 %
Kétamine	1,36 %
Kétoprofène	≤ 0,45 %
Lidocaïne	0,90 %
LSD	5,43 %
Méthamphétamine	≤ 0,45 %
MDEA	0,90 %
MDA	2,26 %
MDMA	41,17 %
Métamizol	≤ 0,45 %
Méthylbenzylamine	≤ 0,45 %
N-méthyl-pseudoéphédrine	≤ 0,45 %
Morphine	1,36 %
Nitrites d'alkyle	0,90 %
Oxazépam	≤ 0,45 %
Paracétamol	1,81 %
Propafénone	≤ 0,45 %
Psilocine	≤ 0,45 %
Roxithromycine	0,90 %
Tétrahydrocannabinol	4,98 %
Trihexiphénydyl	1,36 %
Trimébutine	≤ 0,45 %
Tritoqualine	≤ 0,45 %
Tropatépine	≤ 0,45 %
Yohimbine	≤ 0,45 %

Tableau 2

Pour information : Techniques analytiques utilisées : CG/SM (chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse), CLHP-DAD (chromatographie liquide haute

performance couplée à une barrette de diodes), CLHP-Fluorescence (chromatographie liquide haute performance couplée à la fluorescence), spectrométrie infrarouge, spectrométrie ultraviolette.

Le bilan analytique des drogues de synthèse consommées au cours des soirées « techno » conduit aux remarques suivantes :

- augmentation du nombre d'échantillons contenant de la MDMA, le plus souvent pure.
- augmentation de la consommation de médicaments vendus pour de l'Ecstasy, et grande hétérogénéité de spécialités allant de produits inoffensifs à des produits très actifs, potentiellement toxiques.

[11]

Même si la consommation de l'ecstasy est stable, cette substance continue à tenir une place prépondérante dans le cadre des produits consommés à des fins récréatives. Toutefois, l'espace festif semble être exposé à la diffusion de substances en tous genres. Ce sont les stimulants (ecstasy, cocaïne et speed) et les hallucinogènes qui dominent. On note d'ailleurs, une percée de la consommation de GHB (acide gammahydroxybutyrique) et de la kétamine, substances encore inconnues il y a quelques années. A l'origine, ces deux produits sont des spécialités pharmaceutiques détournées de leur usage initial. Ils sont en phase de diffusion dans le milieu festif. Le GHB est sorti du « cercle d'initiés » et son utilisation est signalée pour ses effets relaxants, appréciés pour réguler ceux des stimulants. La kétamine, quant à elle, a bénéficié d'une nette amélioration de son image, combinée à un accroissement de l'intérêt qu'elle suscite. Elle est encore peu diffusée en dehors des rassemblements techno non autorisés.

Enfin, en parallèle à cette consommation de drogues de synthèse, on note un léger retour vers des drogues "naturelles" telles que les champignons hallucinogènes.

IV. Profil des consommateurs et effets recherchés

La consommation de drogues d'usage festif concerne essentiellement les adolescents et jeunes adultes. 78% des consommateurs ont moins de 26 ans, l'âge le plus bas étant de 13 ans. La population est masculine dans 3 cas sur 5, toutes classes sociales confondues. Pour eux, il s'agit de drogues « récréatives ». Ce n'est pas un effet pharmacologique qui est recherché, mais un effet sociabilisant [12].

Les effets recherchés par la consommation de drogues d'usage festif sont multiples et variés.

Les usagers recherchent à la fois un effet psychédélique et un effet excitant, stimulant. Le premier donnerait à la fête une autre dimension, le second permettrait de "tenir le coup" lors de tecknivals (festivals de musique techno) qui peuvent durer plusieurs jours. En d'autres termes, ces nouveaux consommateurs de drogues exigent désormais qu'on leur offre endurance et hallucinations à bas prix.

Les consommateurs cherchent avant tout à s'offrir un moment de détente et à s'évader de la réalité. Les hallucinogènes possèdent cette propriété : ils permettent un détachement de la réalité en modifiant les perceptions sensorielles, en provoquant des « visions », en donnant l'impression d'être en plein rêve [13].

La routine doit laisser place à de nouveaux horizons, les consommateurs souhaitent "sortir du chemin tout tracé" grâce à des expériences nouvelles.

Lors des rassemblements techno, les drogues dites empathogènes sont recherchées : elles améliorent chez de nombreux sujets, la capacité à entrer en relation avec les autres (empathie) et à atteindre, pour soi-même, un état de sérénité. Ces substances provoquent également de l'euphorie. Elles allient donc à la fois, un effet sociabilisant, relaxant et euphorisant [14].

L'effet aphrodisiaque est aussi très recherché. De nouvelles drogues de synthèse sont utilisées afin de développer les performances sexuelles [15].

D'après le Dr Dan Valea (centre d'aide aux toxicomanes Imagine), « l'image du bien-être chimique est devenue le stéréotype d'une société en perte de valeurs » à la recherche de désinhibition et « qui voue un culte sans précédent à la performance individuelle » [15].

PARTIE I:
LE GHB



I. HISTORIQUE : Apparition du GHB

L'histoire du GHB commence dans les années 60 avec les études du Professeur Henri Laborit. Ce chercheur français, à l'origine de la découverte du premier neuroleptique, était à la recherche d'un anxiolytique. Il s'intéressa alors à l'Acide Gamma Amino Butyrique (GABA), une molécule naturelle, synthétisée par les neurones. Ce neuromédiateur agit en réduisant l'activité cérébrale, propriété utilisée par une classe de médicaments, les benzodiazépines, qui favorisent la libération de GABA [16, 17, 18, 19, 20].

Cependant, le GABA ne traverse pratiquement pas la barrière hématoencéphalique qui entoure le cerveau (BHE). L'objectif du Pr Laborit était donc de mettre au point une molécule qui agirait directement au niveau du cerveau. Il y parvint en remplaçant un groupe hydroxyde par un groupe amine du GABA, synthétisant ainsi le GHB. Ce dernier traverse donc la BHE et s'y métabolise en partie, en GABA.

Le GHB, en fait, est une molécule que chaque neurone fabrique naturellement. C'est en 1961, qu'il fut synthétisé artificiellement pour la première fois [17, 18, 19, 21].

Au cours des années suivantes, le GHB fera l'objet de plusieurs études et sera finalement utilisé en Europe pour ses propriétés anesthésiques, comme aide à l'accouchement, en traitement des insomnies et de la narcolepsie, et en tant qu'alternative au sevrage de l'alcool et des opiacés [17, 18].

Très vite, le GHB sera détourné de son usage médical. Aujourd'hui, l'utilisation du GHB est devenue festive et parfois criminelle. En effet, cette substance a été incriminée dans plusieurs cas de viols en raison de certaines de ses propriétés : amnésie, état semblable à l'ébriété, délais d'action très courts [21].

En novembre 1990, 9 états des Etats Unis rapportent 57 cas de malaises et de comas dus à l'utilisation de GHB. La FDA (Food and Drug Administration) retire alors le GHB du marché américain. Malgré cette interdiction, le produit continue à être fabriqué et vendu clandestinement [22].

II. CHIMIE ET SYNTHÈSE

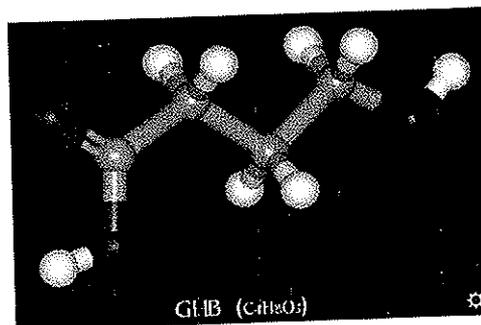
2.1. Chimie

Le gamma-hydroxybutyrate (GHB) est une molécule comprenant quatre atomes de carbone, qui existe à l'état naturel dans le système nerveux central. Sa structure moléculaire est donc très semblable à celle de l'acide gamma aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur d'inhibition du système nerveux central dont les fonctions sont bien connues [23].

Nom chimique	Acide 4-Hydroxybutanoïque
Synonyme	Acide gamma hydroxybutyrique ; 4-hydroxybutyrate ; GHB
Formule chimique	$C_4H_8O_3$
Masse moléculaire	104,11



Formule développée du GHB

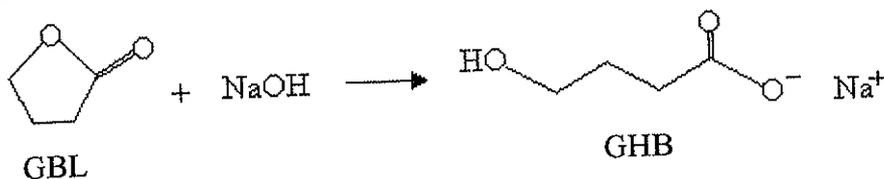


Formule du GHB en trois dimensions

2.2. Synthèse

Le GHB est souvent décrit comme de fabrication extrêmement facile. De nombreux sites Internet en expliquent les divers procédés. La synthèse nécessite du gamma butyrolactone, de la soude, de l'acide acétique (ou du vinaigre) et de l'eau distillée.

Le gamma butyrolactone est dans un premier temps mélangé à la soude puis une pleine tasse d'eau chaude est ajoutée. Une fois le NaOH complètement dissout, la solution doit être chauffée pendant 1 heure. La réaction produite est la suivante :



Cette fabrication artisanale est, bien entendu, illégale [24].

III. UTILISATION TOXICOMANIAQUE

3.1. Appellations

Le GHB est connu sous de nombreuses appellations dont les plus courantes figurent dans le tableau suivant :

Blue nitro	G.H.Revitalizer	Liquid E	Scoop
Cherry fX bombs	Gib	Liquid X	Soap
Cherry meth	Goops	Longevity	Sodium 4-hydroxybutyrate
Easy lay	Great hormones at bedtime	Love potion	Sodium oxybate
Everclear	Grievous bodily harm	Natural sleep-500	Sodium oxybutyrate
Fantasy	G-riffick	Nature's quaalude	Somatomax PM
Firewater	Growth hormone booster	NSC-84223	Somsanit
γ -OH	4-HB	Oxy-sleep	Vita-G
Gamma G	Insom-X	Poor man's heroin	Water
Gammahydroxybenzoate	Invigorate	Remforce	Wolfies
Georgia home boy	Lemon fX drops	Revivarant	Wy-3478
GHB	Liquid ecstasy	Salty water	Zonked

[7, 24b, 25, 26, 27, 28]

3.2. Présentation

Le GHB peut être vendu directement sous forme liquide dans des flacons en plastique opaque. Une « dose » type correspond au contenu du bouchon soit 10 ml environ (à peu près 1 gramme de GHB) [20, 29]. En général, un flacon contient 9 doses et coûte environ 10,70 € (70F) [30]. La concentration de la solution varie fortement. Des analyses ont montré que 40 ml de liquide vendus illicitement renfermaient de 3 à 20 g de GHB [28].

Le GHB peut également se présenter sous la forme de poudre blanche cristalline, de granulés à dissoudre dans l'eau avant de boire, de comprimés, ou encore sous la forme de capsules [7, 20, 25, 31]. Le GHB peut également être sniffé ou fumé [29].

Cette substance est incolore, inodore, et presque insipide. Elle ne laisse, dans les boissons avec lesquelles elle est mélangée, qu'un petit goût amer-salé, facilement masqué par du jus de fruit ou de l'alcool [29].

IV. USAGE MEDICAL

4.1. Le Gamma-OH[®] : utilisation thérapeutique

En France, la spécialité pharmaceutique Gamma-OH[®] est commercialisée depuis 1961. Elle contient le GHB sous la forme d'un sel de sodium [19]. Le Gamma-OH[®] est présenté en ampoules injectables de 10 ml dosées à 2 g (200 mg/ml) [32]. L'absence d'analgésie et les doses élevées nécessaires rendent son emploi isolé difficile. Le Gamma-OH[®] est utilisé, en règle générale, associé à d'autres anesthésiques intraveineux ou à des analgésiques centraux [33]. Son usage est normalement réservé à l'anesthésie, essentiellement en obstétrique [19]. L'administration itérative se fait à une dose de 50-70 mg/kg en IV (dose d'induction) et 25-35 mg/kg (dose d'entretien). Pour une administration continue, la posologie est de 40 mg/kg IV (dose d'induction) et 15-30 mg/kg/heure (dose d'entretien) [32]. Le Gamma-OH[®] présente un intérêt particulier lors d'insuffisance respiratoire, hépatique ou rénale et état de choc hémorragique [32].

4.2. De l'usage médical à l'usage toxicomane

Le GHB est devenu, de part ses effets cliniques, un anesthésiant « généraliste », un traitement de l'insomnie rebelle et de la narcolepsie, un adjuvant de confort lors de l'accouchement, puis un traitement de l'alcoolisme et du syndrome de sevrage de l'alcool et des opiacés. Il n'est plus prescrit que sur ordonnance à partir de 1968, afin de limiter ses usages détournés liés à ses effets désinhibants psychiques [19].

En 1977, une équipe de chercheurs japonais publie dans le "Journal of clinical and endocrinal Metabolism" une étude qui montre que le GHB multiplie par seize le taux d'hormone de croissance. Dès lors, le GHB se répand dans le milieu du culturisme [18, 19, 20, 22]. Il est également disponible dans les magasins de produits paramédicaux comme "supplémentation naturelle" aux multiples vertus (hypnotique, anorexigène, aphrodisiaque, euphorisant, relaxant...) [18, 20, 21].

4.3. Réglementation

L'augmentation de l'usage du GHB à des fins récréatives a finalement incité les autorités gouvernementales américaines et canadiennes à en interdire, la vente et la fabrication, en 1990.

En France, les ventes légales de Gamma-OH[®] sont faibles et en diminution. Bien que réservée à l'anesthésie, cette spécialité pouvait être vendue en officine : 10000 à 12000 boîtes par an, ce qui permettait d'alimenter la consommation abusive de quelques dizaines d'usagers (à raison de 8 ampoules par jour). Ainsi, les Centres d'Etude et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP) ont mentionné 5 cas de dépendances et d'abus, et 3 fausses ordonnances [19, 24]. De ce fait, la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (25/02/97) a proposé une mise en réserve hospitalière de ce médicament (compte tenu de son indication thérapeutique), et une saisie du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique afin d'inscrire le GHB comme substance dangereuse et de l'interdire à la vente aux particuliers [19, 20, 34].

Le GHB a été classé comme stupéfiant le 28 avril 1999, à l'exception des formes injectables qui sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses [34].

Cependant, les circuits clandestins sont déjà bien établis (USA, Australie, Union Européenne notamment Grande-Bretagne, Suède, France...). Le GHB retrouvé lors des "raves" ou dans les boîtes de nuit est rarement du Gamma-OH[®] "commercial", si bien que l'impact de cette mesure risque d'être limité [24].

Cet approvisionnement clandestin ajoute encore un peu plus d'imprévisibilité aux effets toxiques du GHB puisque l'utilisateur peut difficilement avoir des informations sur la concentration ou la pureté des produits qui lui sont vendus [24].

V. EFFETS

5.1. Effets recherchés

Le GHB est une substance couramment utilisée par les usagers de drogues illicites et de suppléments alimentaires naturels, principalement en raison de ses effets euphoriques et sédatifs, ainsi que de ses effets hypothétiques de stimulation de l'hormone de croissance [23].

Les consommateurs de GHB soutiennent que la substance procure un effet euphorisant léger semblable à celui de l'alcool, et ceci, sans aucun risque résiduel désagréable du lendemain ("gueule de bois"). Le GHB est connu sous le nom de "Liquid Ecstasy", "Liquid X" ou "Liquid E" à cause de son effet rappelant l'effet empathique de l'Ecstasy et parce qu'il est essentiellement vendu sous forme liquide [35].

Au sein de l'espace festif, le GHB est considéré comme une drogue « couchée », c'est-à-dire ne permettant pas de danser. Le GHB est utilisé seul comme relaxant, et parfois en association avec d'autres substances telles que l'Ecstasy pour en potentialiser ou réguler les effets, surtout lors de la descente [36].

De nombreux témoignages d'usagers de GHB font également état d'une modification des sensations : l'individu ressent tout d'abord un moment de flottement, puis une euphorie, une desinhibition, une chaleur émotive, un sentiment de relaxation et "d'hypersensualité" [31, 36]. Tout lui paraît beau, vif et agréable. La perception en trois dimensions est renforcée, la vision devient plus colorée [17]. Le GHB induirait une perte de la notion du temps et des repères [36].

Le GHB est également utilisé en tant qu'aphrodisiaque, stimulant la libido, comme "sociabilisant" : il facilite la communication, le contact physique avec les autres [17, 37]. Il est réputé pour attiser le désir sexuel : c'est ainsi qu'il rend possible une relation sexuelle avec une personne pour laquelle le consommateur de GHB n'aurait, en temps ordinaire, jamais eu aucune attirance [27, 31].

Cette substance sert, de plus, fréquemment de drogue pour faciliter le viol car elle entraîne un état pseudo-ébrio, une amnésie et une modification de l'attention et du jugement de la victime [23].

5.2. Effets non recherchés

5.2.1. Effets à court terme

On retrouve sur Internet plusieurs sites consacrés au GHB dont certains, "pseudo-scientifiques", vont jusqu'à utiliser des recherches effectuées sur Medline pour appuyer leurs affirmations sur l'innocuité du GHB. En effet, pendant près de 30 ans, jusqu'en 1990, la plupart des articles scientifiques portant sur le GHB faisaient état de nombreux effets physiologiques bénéfiques et ne rapportaient pas d'effet chronique négatif. Ainsi, en 1969, dans un article portant sur l'usage du GHB en anesthésie, Vickers considérait le GHB comme un hypnotique non toxique et en 1989, Gallimberti notait que le GHB semblait "sans effet secondaire sérieux" lorsqu'il était utilisé dans le traitement du sevrage alcoolique. Il est cependant essentiel de mettre ici en évidence que ces études portaient sur l'utilisation du GHB à des fins thérapeutiques et par conséquent, dans des conditions contrôlées tout à fait différentes de celles qui prévalent lors d'un usage non médical.

Le GHB est rapidement absorbé par voie orale. A dose modérée (1 à 2 g), il provoque une relaxation importante qui survient en 5 à 10 minutes si l'utilisateur est à jeun, et en 15 à 30 minutes en présence d'aliments. Il est à noter que, comme pour l'alcool, les aliments diminuent de façon significative l'importance de ses effets. A cette dose, les effets significatifs sur la coordination motrice et l'équilibre sont observés pendant une période de 2 à 3 heures. A dose plus élevée (2 à 4 g), les effets sur le contrôle moteur et verbal sont plus prononcés et on observe un effet relaxant qui cause de la somnolence ou induit le sommeil. Ces effets peuvent durer jusqu'à 3 ou 4 heures. A raison de 4 à 8 g, un sommeil très profond apparenté au coma, d'une durée d'environ 4 heures est induit en 5 à 15 minutes. L'augmentation de la dose ingérée accentue la profondeur et la durée du sommeil ou du coma pouvant persister 24 heures. La plupart du temps, le réveil survient après 1 à 2 heures et la rémission est complète dans les 8 heures. On a cependant rapporté certains cas où des étourdissements ont persisté jusqu'à 2 semaines après une intoxication [20, 35].

Il a été constaté quelques cas d'hypertension ou d'hypotension orthostatique, de l'agitation, de l'apnée, de la dyskinésie, de la dystonie, de l'hypomanie et des hallucinations [20, 35].

En résumé, les effets sont dose-dépendants :

- à 10 mg/kg : amnésie, hypotonie ;
- entre 20 et 30 mg/kg : somnolence, étourdissements, euphorie ;
- des doses plus importantes (1/2 à 4 cuillères à café soit 2.5 à 20 g peuvent fréquemment entraîner des céphalées, une confusion avec désorientation, de l'ataxie, des tremblements incontrôlables et parfois des convulsions.
- Au delà de 50 à 70 mg/kg : le GHB peut provoquer un sommeil profond pouvant aller jusqu'au coma avec bradycardie, bradypnée, respiration de Cheyne-Stockes ainsi que des nausées et des vomissements.
- La dose létale est autour de 2g/kg, mais cette dose est variable selon les individus.

Dans certains cas, on a pu décrire (notamment en Grande-Bretagne) des défaillances respiratoires nécessitant une ventilation artificielle. Ces comas avec arrêt respiratoire ont entraîné le décès de certains patients (Amérique du Nord, Grande-Bretagne, Italie, France) [20].

Enfin le GHB peut causer des convulsions et toute personne ayant des antécédents épileptiques présente des risques élevés de crises convulsives [35].

5.2.2. Effets à long terme

L'utilisation du GHB à des fins récréatives est récente. Les effets à long terme, après un usage régulier sont encore difficiles à évaluer, à l'heure actuelle.

5.2.3. Les dangers

▪ Danger lié à la "fabrication artisanale"

Comme le GHB disponible dans les réseaux clandestins est, la plupart du temps, de fabrication artisanale, l'utilisateur ne connaît pas la pureté, ni même l'identité réelle du produit qu'il ingère et qui peut, de plus, contenir de nombreux contaminants [19, 35].

Le GHB étant fabriqué à partir de soude caustique, une mauvaise préparation liée en particulier à une insuffisance de neutralisation de la soude, peut induire des brûlures au niveau de l'œsophage lors de sa consommation [38].

Le CDC d'Atlanta signale 100 cas de surdosages chez des internautes ayant fabriqué eux-mêmes du GHB [15].

▪ Danger lié à l'imprécision du dosage

Il existe une très faible marge entre la "dose efficace" et l'overdose [29], ce qui explique le grand nombre d'accidents comateux. Car comme nous l'avons déjà vu, les effets sont très différents selon la dose absorbée [31].

De plus, on a constaté que les effets du GHB, à une dose donnée, varient d'un individu à l'autre et pour une même personne selon les circonstances, augmentant ainsi le risque d'intoxication. La sévérité de l'intoxication est donc liée à la dose et une augmentation même légère de celle-ci peut entraîner une amplification disproportionnée des effets [19, 35].

▪ Danger lié à l'association du GHB avec certaines substances

Un des dangers majeurs du GHB est sa prise concomitante avec d'autres substances, telles que l'alcool, les opiacés, au tout autre déprimeur du SNC... [20]

En effet, de telles associations peuvent entraîner des vomissements, et s'avérer même très dangereuses, parfois mortelles [37]. Ainsi, l'association du GHB avec l'alcool a donné lieu à l'observation de plusieurs cas de comas [20, 37].

De façon générale, l'ingestion simultanée de GHB et de déprimeurs du système nerveux central potentialise les "effets secondaires" du GHB, lui-même, déjà, déprimeur du système nerveux central.

▪ Danger lié à l'effet amnésiant

Il faut signaler que le GHB, comme d'autres, est également utilisé pour faciliter les rapports sexuels. Surnommé « easy-lay » (fille facile), ce produit fait partie des « date rape drugs » aux Etats-Unis, c'est-à-dire des substances qui, administrées à l'insu d'une victime, permettent de la violer sans qu'elle ne se souvienne de quoi que ce soit [19, 37].

D'autres faits divers évoquent le syndrome de la carte bleue : vol de carte et extorsion du code secret. Le sujet n'en aura pas conscience car l'absorption de GHB entraîne une amnésie lacunaire et des réactions de soumission [19, 20, 37].

▪ Danger lié à l'effet sédatif

On ne peut ignorer le danger réel de la conduite d'un véhicule sous l'effet du GHB qui est un sédatif hypnotique et à ce titre, plusieurs de ses effets se comparent à ceux de l'alcool ou des tranquillisants. Il causera invariablement de la somnolence, et peut aussi entraîner de l'ataxie et une incoordination motrice [19, 35].

VI. PHARMACOLOGIE

Le GHB a été étudié dans le cadre de son utilisation thérapeutique. De nombreuses recherches restent à effectuer afin de déterminer ses effets pharmacologiques, notamment dans le cadre d'un usage non médical. De plus, les données bibliographiques sont sommaires et parfois divergentes selon la source.

Le GHB est un composé que l'on retrouve naturellement dans le SNC des mammifères. Le cerveau possède des sites récepteurs ainsi que des mécanismes de synthèse, de libération et de recapture du GHB. Dans certains cas, il peut transformer le GHB en GABA [39].

6.1 Mode d'action

Le mode d'action du GHB est mal connu. Etant donné sa ressemblance structurale avec le GABA (ces deux composés diffèrent essentiellement d'un NH_2 et d'un OH), il a été supposé que le GHB serait impliqué dans le système gabaergique, mais cette hypothèse n'a jamais été confirmée [40].

Le GHB se fixerait sur les récepteurs GABA-B, mais pas sur les récepteurs GABA-A [41]. Il traverse la BHE (contrairement au GABA) puis est probablement transformé en GABA, dont on peut le considérer comme précurseur [42]. Ses effets pharmacologiques et physiologiques sont probablement dus à des récepteurs spécifiques du GHB situés dans le cerveau [43]. Il possède une activité gabaergique, sérotoninergique, cholinergique et dopaminergique [19].

La découverte récente de récepteurs centraux ayant une affinité pour le GHB suggère qu'il agit davantage comme un neurotransmetteur ou un neurorégulateur que comme un simple produit de dégradation du GABA [44]. Mais ce rôle est toujours à l'étude [38]. Il est impliqué dans la régulation du GABA, de la dopamine, du 5-hydroxytryptamine et de l'acétylcholine. La recherche semble montrer que le GHB produit une diminution profonde réversible du métabolisme cérébral, augmente les concentrations de la dopamine, provoque l'hypothermie par diminution de la production métabolique et augmentation de la perte de chaleur périphérique cutanée [38]. Il est intéressant de noter que des neurotransmetteurs d'inhibition similaires au GHB sont impliqués dans le processus d'hibernation de certaines espèces de mammifères [23].

Au niveau du cerveau, le GHB diminuerait le taux d'acétylcholine et modifierait le rythme du métabolisme de la sérotonine. Le fonctionnement précis du GHB est complexe et n'est pas, à l'heure actuelle, élucidé [38].

Le GHB agit au niveau du système dopaminergique. Il est important de noter que la dopamine est un neurotransmetteur impliqué dans les sensations de plaisir. Le GHB inhibe temporairement la libération de dopamine par la synapse [33, 40]. Ce mécanisme laisse supposer une accumulation de dopamine au niveau pré-synaptique puis une augmentation de la libération de ce neurotransmetteur dès que les effets du GHB ne se font plus ressentir. Ce phénomène pourrait alors expliquer les sensations de bien-être, la vigilance, l'éveil, décrits par les consommateurs de GHB, le lendemain de la prise du produit [33].

Une activité dopaminergique accrue du SNC, relayée par ses effets sur le système opioïde endogène est à l'origine de l'action euphorisante et sédative ainsi que de celle, hypothétique, sur la production d'hormone de croissance [23]. Le GHB potentialise, ainsi, les effets des analgésiques opioïdes, de l'éthanol et des benzodiazépines dans la dépression respiratoire et dans celle du système nerveux central [19].

Le GHB stimulerait la libération de l'hormone pituitaire de croissance. D'après une étude menée par une équipe de chercheurs japonais en 1977, le taux d'hormone de croissance serait multiplié par 9 après 30 minutes, et par 16 après 60 minutes, à la suite d'une injection intraveineuse de 2,5 grammes de GHB chez six hommes âgés de 25 à 40 ans [33].

Cependant, le mécanisme selon lequel le GHB stimulerait la libération de l'hormone de croissance n'est pas connu. On sait qu'au niveau de l'hypothalamus, la dopamine stimule la libération de l'hormone de croissance, mais le GHB inhibe la libération de ce neurotransmetteur. Ceci suggère que l'effet (hypothétique) du GHB sur la libération de l'hormone de croissance serait dû à un mécanisme totalement différent [33].

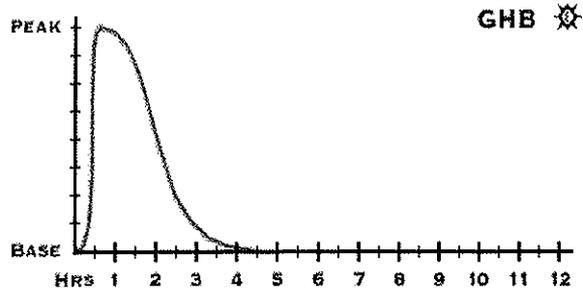
Il est à noter cependant, que de nombreuses sources bibliographiques considèrent comme acquis l'effet anabolisant du GHB.

6.2. Pharmacocinétique

Le GHB est rapidement absorbé par voie orale, intra-veineuse, et intra-péritonéale.

Le pic plasmatique est atteint de 20 à 60 minutes après une administration orale de 25 mg/kg toutes les 12 heures pendant 7 jours [28]. A une dose de 1 à 2 g, les premiers symptômes apparaissent de 5 à 30 minutes après une administration orale. Le délai d'action dépend de la présence ou non d'aliments dans l'estomac [20].

Délai d'action	10-20 minutes
Montée	15-30 minutes
Plateau	45-90 minutes
Descente	15-30 minutes
Durée d'action	2-4 heures



Temps d'action du GHB après ingestion de 1 à 2 g

Concentrations plasmatiques en fonction du temps

Le GHB, injecté par voie intra-veineuse, possède un délai d'action de 4 à 10 minutes et une durée d'action de 90 minutes.

A dose modérée (1 à 2 g) et par voie orale, les effets durent de 2 à 3 heures, et peuvent persister jusqu'à 3 ou 4 heures à une dose plus élevée (2 à 4 g) [20].

La cinétique est mal connue. Le GHB n'est pas lié aux protéines plasmatiques et passe la barrière foeto-placentaire [32, 42].

La distribution est rapide, et son volume est faible. Le GHB est concentré dans les noyaux gris centraux mais aussi dans le cortex et d'autres régions du cerveau [41]. La demi-vie du GHB est proportionnelle à la dose [28]. Pour une dose de 12,5 mg/kg la clairance est de 14 ml/min/kg et la demi-vie de 27 minutes. Contrairement au GABA, le GHB traverse facilement la BHE pour influencer les taux de dopamine, d'acétylcholine, de la dynorphine et de la sérotonine [38, 41].

6.3. Métabolisme

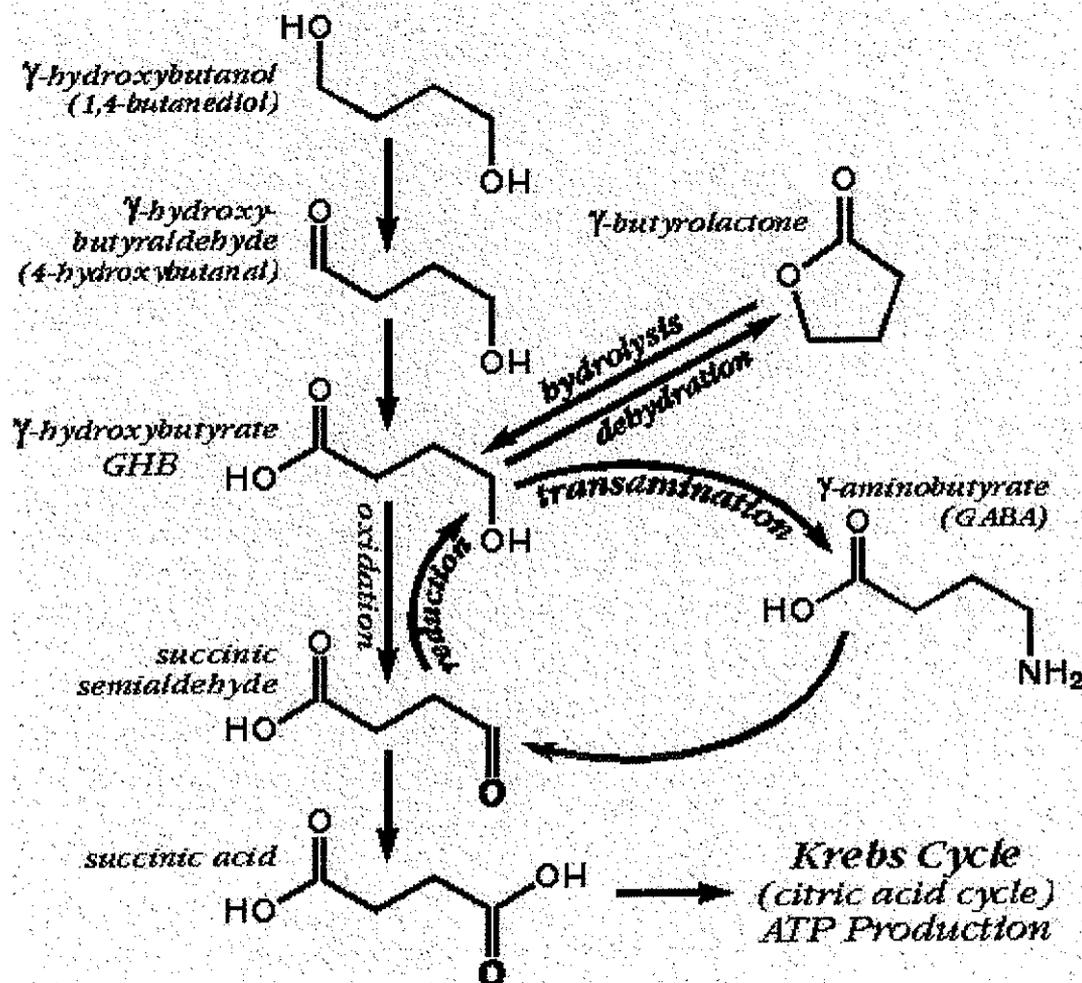
Le GHB est complètement métabolisé en dioxyde de carbone et en eau, ne laissant absolument aucun résidu de métabolites toxiques [18]. Le métabolisme est si efficace que le GHB n'est plus détectable dans l'urine 4 à 5 heures après une injection [18]. Il active un processus métabolique connu sous le nom de "pentose pathway" (Voie du pentose) qui joue

un rôle important dans la synthèse de protéines de l'organisme [18]. De la même façon, il possède un effet "protein sparing" (économie de protéines) [18] : on note une réduction du catabolisme protidique, avec une diminution de l'azotémie et de l'excrétion uréique urinaire [44]. Les propriétés et l'éventuelle action du GHB sur la libération d'hormone de croissance, expliquent son utilisation en tant qu'anabolisant [18].

Contrairement à la plupart des substances médicamenteuses, le GHB ne subit pas la voie des mono-oxygénases, et n'est pas conjugué. Il est directement catabolisé en s'intégrant au cycle de Krebs par l'acide succinique, et les 2/3 de la dose injectée sont éliminés en 6 heures sous la forme de dioxyde de carbone par voie respiratoire. Il subit aussi l'action de l'alcool-deshydrogénase hépatique [32, 34]. L'activité pharmacologique est rattachée à la formation de deux métabolites, le GABA et la butyrolactone [32].

Il est surtout éliminé dans l'air expiré et dans les urines [32, 41, 42].

Le schéma ci-dessous illustre le métabolisme du GHB :



VII. TOXICOLOGIE

Très peu d'informations concernant la dépendance et la tolérance du GHB sont disponibles, étant donné l'usage récent de ce produit à des fins récréatives et le peu d'études menées dans ce domaine. En effet, la plupart des recherches ont été effectuées dans le cadre d'un usage thérapeutique et, par conséquent, à partir d'un produit de composition et de concentration connues.

Chin et Kreutzer en 1992, ont même minimisé les risques de dépendance en déclarant que "aucun chercheur n'a rapporté d'effets néfastes au long terme, ni de dépendance associée à l'arrêt du GHB" [33].

Cependant, il a été décrit des phénomènes de tolérance et des cas de syndrome de sevrage chez certains consommateurs réguliers de GHB. Les données actuelles déconseillent un usage fréquent et répétitif, même à faibles doses [34].

7.1. Dépendance

Des études cliniques menées sur des rats ont montré que ces animaux, ayant le choix entre de l'eau et une solution contenant du GHB, préféraient le GHB. De plus, il est apparu qu'ils ingéraient des quantités de cette solution de telle sorte que la concentration en GHB reste constante dans leur organisme. Il est à noter que l'étude du comportement des primates est rendue difficile par l'effet sédatif du produit sur ces animaux [39].

Chez l'homme, une dépendance physique a été rapportée après interruption de prises régulières de GHB. Elle se caractérise par un syndrome de manque: insomnie, crampes musculaires, tremblement, sueur, et anxiété [39, 45, 46].

De plus, une dépendance psychologique serait possible. Le GHB a longtemps été décrit comme non dangereux et cette soi-disant innocuité aurait conduit certains individus à augmenter la fréquence des prises, jusqu'à en consommer plusieurs fois par jour [33].

Le cas d'une étudiante de 23 ans qui prenait 3 à 5 "bouchons" de GHB quotidiennement pendant un an (pour ses effets anabolisants) a été décrit. Pendant les six semaines précédant son admission au centre de détoxification, elle avait augmenté la fréquence des prises et en consommait toutes les trois heures. A son admission, elle présentait des symptômes de paranoïa avec hallucinations visuelles et auditives, sa fréquence cardiaque était de 110, sa

pression artérielle 138/98, sa température corporelle normale. L'analyse toxicologique de ses urines ne montrait pas d'anomalie.

Pendant les neuf jours qui suivirent le sevrage, elle présentait encore des signes de paranoïa, d'agitation et de délire.

D'autres symptômes de manque incluent des tremblements, de la confusion, une accélération des battements cardiaques, une hypertension artérielle et des hallucinations [22].

7.2. Tolérance

Bien que la tolérance du GHB n'ait pas été démontrée avec certitude, certains usagers réguliers affirment qu'ils ont développé une tolérance à la somnolence, ce qui leur permet d'augmenter les doses pour obtenir une euphorie plus durable [20, 39].

Différentes sources rapportent un usage compulsif du GHB, une augmentation des doses, ainsi que la recherche de la drogue par certains usagers malgré des conséquences néfastes [39].

Actuellement, les données disponibles sur l'usage abusif de GHB et ses conséquences demeurent anecdotiques. Le GHB est habituellement consommé pour ses propriétés euphorisantes et sédatives, ou pour son effet anabolisant [39].

7.3. Intoxication aiguë au GHB

Les effets sont proportionnels à la dose. Les troubles sont de courte durée.

Signes neurologiques : ataxie, nystagmus, comportement agressif, vertiges puis hypnose, amnésie, coma, myoclonies, dépression respiratoire, apnée

Signes extraneurologiques : bradycardie, hypotension, laryngospasme, vomissements, hypokaliémie, hypothermie.

A partir d'une dose de 50-70 mg/kg, il se produit un coma avec bradypnée, bradycardie, vomissements, myoclonies et dépression cardio-respiratoire [41].

L'étude de la toxicité par administration unique a été effectuée par deux voies chez la souris.

Les DL₅₀ (Doses-Létales 50) obtenues sont les suivantes :

- par voie intrapéritonéale : DL₅₀ = 1,94 ± 0,04 g/kg de poids corporel
- par voie orale : DL₅₀ = 4,28 ± 0,04 g/kg de poids corporel

[44, 47].

7.4. Traitement des intoxications

Le traitement de l'intoxication par le GHB est palliatif. Son absorption et son activation rapides rendent un lavage gastrique inefficace. Il n'y a pas d'information au sujet de l'adsorption du GHB sur le charbon activé [38]. La naloxone et le flumazenil n'ont eu aucun effet sur le degré de dépression du système nerveux central dans les cas connus [24b, 38]. La physostigmine et la néostigmine sont des agents réversibles potentiels [24b], mais leur utilisation nécessite de grandes précautions étant donné la toxicité de ces composés.

La physostigmine pénètre le SNC plus facilement que la néostigmine [24b] et pourrait être la plus efficace [24b]. L'atropine permet de traiter la bradycardie et c'est probablement l'élément principal de la réanimation du patient. De plus, il est important de suspecter la prise concomitante d'autres drogues et le cas échéant d'en assurer le traitement [24b, 41].

Le petit volume de distribution du GHB rend l'hémodialyse inefficace [38]. Le GHB est très rapidement éliminé par l'organisme, sa détection n'est donc pas toujours réalisable et le diagnostic n'en est que plus difficile [25]. Il n'y a pas d'antidote connu au GHB [38].

Un patient stable et bien éveillé peut être autorisé à quitter l'hôpital au terme de 6 heures de surveillance [41].

VIII. ANALYSE

8.1. Identification du GHB à partir d'échantillons

8.1.1. Les réactions colorées

Inefficaces en pratique [28].

8.1.2. La spectroscopie infra-rouge

Le spectre infra-rouge par transformée de Fourier du GHB en pastilles KBr, présente les maxima à 1560 ; 1423 ; 1452 et 1015 cm^{-1} [28].

8.1.3. La résonance magnétique nucléaire (RMN)

Le spectre RMN proton du sel de sodium du GHB dans D_2O et celui du ^{13}C ont été effectués sur des saisis [28].

8.1.4. La spectrométrie de masse

Le sel de sodium du GHB dérivé par du bis-(triméthyl-silyl)trifluoroacétamide (BSTFA) entraîne une silylation des groupements alcool et acide. Le poids moléculaire du produit obtenu est de 248 uma. Cependant, comme indiqué par POOLE, l'ion moléculaire des dérivés éthers TMS est souvent l'ion M-15. Ainsi le fragment m/z 233 est caractéristique du GHB [28].

8.1.5. La chromatographie liquide haute performance

▪ Avec détection par U.V.-visible

L'absence de groupement chromophore important rend la détection U.V.-visible difficile. Une méthode par chromatographie liquide couplée à la détection dans l'ultra-violet et le visible a été développée [28].

▪ Avec détection par thermospray/spectrométrie de masse

Les spectres de masse caractéristiques sont obtenus avec des injections minimales de 5 µg de GHB ou GBL [28].

8.1.6. La torche à plasma (L'ICP/SM)

Elle a été utilisée pour mettre en évidence des traces de différents éléments : Ba, Ca, Cd, Fe, K, Mg, Ni, P, Pb, Si, Sr, Zn, afin de comparer des échantillons de GHB commerciaux avec ceux fabriqués illicitement [28].

8.2. Analyses dans les liquides biologiques

8.2.1. Chromatographie en phase gazeuse

L'identification du GHB dans les liquides biologiques peut être réalisée par CPG. La détection peut l'être en FID, par capture d'électrons ou par spectrométrie de masse [28].

Deux types de techniques sont utilisés :

▪ Méthodes utilisant la conversion du GHB en GBL puis analyse du GBL

Cette transformation peut être obtenue par action de l'acide sulfurique 12N (200 µl pour 200 µl de plasma), ou en chauffant à 80-100°C en présence d'un acide.

Ferrara et Coll décrivent une méthode d'analyse du plasma et de l'urine par CPG/SM en mode SIM.

L'extraction SPME a été réalisée sur le plasma et l'urine. L'analyse est réalisée par SPME et CG-PICI-SM (chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse en ionisation chimique positive) [28].

▪ Méthodes d'analyse du GHB après dérivation

Cette méthode est plus rapide que celle obtenue après transformation en GBL, et en plus, on sait que l'individu a consommé du GHB et non pas du GBL.

Le système d'introduction "ChromatoProbe[®]" (Varian[™]) a été utilisé pour introduire l'échantillon d'urine et/ou de sang et l'analyser directement par CG/SM avec ou sans dérivation et par ionisation chimique [28].

8.2.2. Chromatographie liquide haute performance

Il n'a pas été trouvé de références concernant la recherche et le dosage de GHB dans les liquides biologiques par cette technique [28].

XIX. LES ALTERNATIVES AU GHB

Aux Etats-Unis, on voit apparaître de nombreux composés chimiques afin de remplacer le GHB. En effet, la FDA (Food and Drug Administration) a retiré le GHB des spécialités pharmaceutiques, et le gouvernement américain commence à sanctionner les vendeurs de "kits" de GHB (contenant du butyrolactone, un précurseur du GHB, avec un catalyseur, permettant sa transformation en GHB).

Ces mesures sont largement critiquées par certains scientifiques, qui craignent une mauvaise synthèse de GHB, et surtout une déviance vers d'autres produits.

D'après Steven Folkes, "le gamma butyrolactone vendu dans des kits (facile à utiliser et avec une notice claire) sera maintenant vendu comme solvant de haute pureté (sans mode d'emploi)".

D'autres produits, analogues du GHB, font leur apparition en tant que compléments diététiques et sont vendus librement. On retrouve notamment :

9.1. Le gamma aminobutyrate (GABA)

Le GABA est disponible dans les magasins de compléments diététiques depuis plusieurs années.

Il est consommé pour ses effets relaxants : il diminue le tonus musculaire, l'anxiété et stimule la digestion. Cependant, le GABA ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, ses effets sont périphériques.

Le GABA est rapidement métabolisé en semialdéhyde succinique (cf. schéma p 37). Ce dernier est ensuite oxydé en acide succinique ou réduit en GHB selon les besoins métaboliques de l'organisme.

Le GABA entraîne une relaxation modérée pour une dose vendue sous forme de capsules ou de comprimés à 500 mg.

9.2. Le gamma butyrolactone (GBL)

Le GBL est une forme déshydratée du GHB. Il est vendu sous le nom de "RenewTrient" ou "Bullet". Par simple hydrolyse, il se transforme en GHB (cf. schéma p 37). Selon certains témoignages, le GBL aurait des effets semblables mais plus puissants que le GHB, notamment

concernant l'effet hypnotique. La montée serait plus lente, mais ne serait pas modifiée par la présence d'aliments dans l'estomac. La durée d'action serait moins rapide que celle du GHB. Un syndrome de manque à l'arrêt de la prise de GBL a été rapporté [48].

9.3. Le gamma hydroxybutyraldéhyde

Le "Revitalize Plus" est un produit contenant du gamma hydroxybutyraldéhyde. On peut d'ailleurs lire sur l'étiquette "réduction de semialdéhyde succinique" (GHB-aldéhyde), qui est rapidement oxydé en GHB dans l'organisme (cf. schéma p 37).

Les consommateurs de "Revitalize Plus" décrivent des effets semblables à ceux produits par le GHB.

9.4. Le gamma hydroxybutanol

Autres dénominations : 1,4-butanediol, tétraméthylène glycol, 4-hydroxybutanol, 1,4-butylènediol.

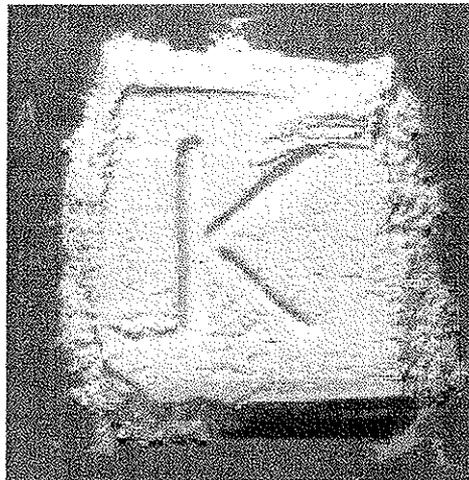
Le gamma hydroxybutanol est un liquide huileux incolore. Il est miscible à l'eau mais sa dispersion est ralentie par sa viscosité. Il est lentement métabolisé en GHB (cf. schéma p 37). Les effets décrits sont semblables à ceux du GBL.

A l'heure actuelle, des études sont menées afin de découvrir un antidote au 1,4-butanediol. Il semblerait que le 4-méthylpyrazole (un antagoniste de l'alcool déshydrogénase) permette d'empêcher la transformation *in vivo* du 1,4-butanediol en GHB, et par conséquent de diminuer les risques d'intoxication par ce précurseur [49].

Tous ces précurseurs du GHB sont très répandus dans le commerce et accessibles à tous. Ils sont largement utilisés par les industries chimiques; ils entrent notamment dans la fabrication du polyvinylpyrrolidone et des polystyrènes. Le Gammahydroxybutanol est utilisé comme solvant, il permet la fabrication de produits pharmaceutiques, de polyuréthanes et polyesters, du tétrahydrofurane.

Le gamma butyrolactone (GBL), par exemple, est un dérivé du GHB. C'est un solvant-décapant pour peintures. La réaction chimique qui transforme le GBL en GHB est réversible et accessible à tous, la synthèse chimique peut s'opérer aussi *in vivo* : le corps transforme automatiquement le GBL ingéré en GHB [29]. Il est donc presque impossible de contrôler la "drogue GHB" sans contrôler toute la filière des solvants, décapants...

PARTIE II :
LA KETAMINE



I. HISTORIQUE

La kétamine est un produit anesthésiant d'origine synthétique. Elle est obtenue la première fois en 1963 par Calvin.L.Stevens, un chimiste belge des laboratoires Parke Davis [50, 51]. Il était alors à la recherche d'un anesthésique pouvant remplacer la PCP (Phencyclidine). Il donna le nom de code "CI581" à sa découverte [51].

La molécule est brevetée par les laboratoires Parke Davis en 1966 et en février 1970, la FDA (Food and Drug Administration) lui accorde une autorisation de mise sur le marché. Elle est alors commercialisée avec une indication toute particulière en pédiatrie, en gériatrie et en médecine vétérinaire car la kétamine est considérée comme un produit relativement sûr [50]. Elle sera utilisée aux Etats-Unis pendant la guerre du Vietnam.

Il est apparu très vite que la kétamine entraînait des effets secondaires inhabituels : 20% des patients anesthésiés par ce produit faisaient état de « visions », « d'expériences extra-corporelles », « de rêves éveillés » ... Peu de temps après ces constatations, quelques amateurs de sensations nouvelles l'utilisèrent à des fins non médicales [50]. En 1965, le Professeur Edward Domino décrit la kétamine comme étant une puissante drogue psychédélique. Il est le premier à faire état de son utilisation à des fins récréatives et à la qualifier "d'anesthésique dissociatif" [51].

L'usage détourné de la kétamine a émergé dans les années 1970 et s'est développé dans les années 1980 [27]. A l'origine, la kétamine servait comme produit de coupe des comprimés d'ecstasy et c'est ainsi qu'elle aurait trouvé sa place dans les « rave parties » [52]. La kétamine circulait depuis plus de 20 ans aux Etats-Unis [27, 53] sous le nom de vitamine K, essentiellement dans les clubs. Elle aurait été utilisée sur des personnes, à leur insu à des fins de vols ou d'abus sexuels. Elle aurait aussi été consommée de manière récréative par le personnel hospitalier ayant directement accès au produit.

Son utilisation à Moscou et à Saint-Petersbourg dans des cercles fermés d'artistes, a été rapportée avant que cet usage détourné ne se développe plus largement du fait d'une disponibilité croissante du produit au début des années 1990.

En Europe, l'usage de la kétamine, très restreint jusque-là, s'est répandu au cours des années 1990.

En France, la kétamine a pénétré le milieu festif techno. Malgré les réticences initiales à utiliser un "anesthésiant pour chevaux", ce psychotrope a conquis un grand nombre d'utilisateurs

et sa consommation est aujourd'hui banalisée dans ce contexte [27]. Les centres d'évolution et d'information sur les pharmacodépendances (CEIP) se voient notifier, ces dernières années, des cas d'utilisation déviée de la kétamine lors de soirées "raves" [52, 54].

En 1998, aux Etats-Unis, la kétamine est classée, tout comme le GHB, parmi les "Date Rape Drug" (Drogue du viol) et les "Club Drug" [51].

En France, hormis la préparation injectable, le produit a été classé comme stupéfiant par arrêté du 08/08/97 [52].

II. CHIMIE

La kétamine est un anesthésique non barbiturique de structure chimique analogue à celle de la Phencyclidine (PCP ou "poudre d'ange"), anesthésique à usage vétérinaire mais également puissant psychodysléptique utilisé par les toxicomanes aux Etats-Unis [19, 52]. Les deux substances appartiennent à la famille des arylcyclohexylamines [19].

2.1. Classification chimique

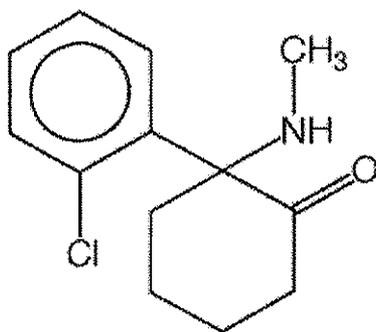
- Hydrocarbures

- Hydrocarbures acycliques
- Hydrocarbures cycliques
 - Hydrocarbures alicycliques
 - Cycloparaffines
 - adamantanes
 - cyclohexanes
 - **Kétamine**
 - Pontes, composés
 - Hydrocarbures aromatiques
- Hydrocarbures halogénés
- terpènes

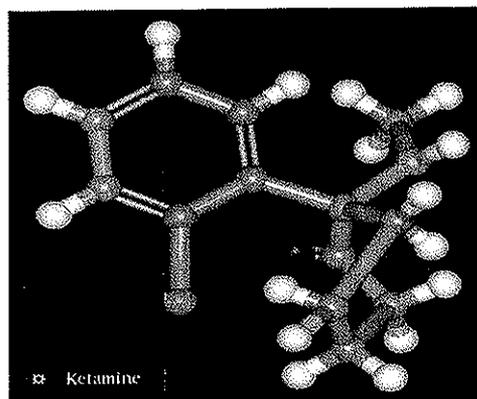
[55]

2.2. Formule chimique de la kétamine

La kétamine est une molécule originale ayant une structure cyclique. Elle a un carbone asymétrique et elle est présente sous forme de deux isomères optiques. (33, 56)



Formule développée de la kétamine



Formule en trois dimensions

2.3. Propriétés

Nom chimique	2-(2-chlorophényl) 2 méthylamino-cyclohexanone
Formule chimique	C ₁₃ H ₁₆ ClNO
Masse moléculaire	237,72 uma
Point de fusion	259°C

[57, 58]

La kétamine base se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme et insoluble dans l'éther [19]. Le pKa de la kétamine est de 7,5 et sa liposolubilité est élevée [56]. La kétamine est donc faiblement basique (pKa 7,5). Il existe deux énantiomères à activité anesthésique différente, la s(+)-kétamine et la r(-)-kétamine. L'activité hypnotique et analgésique de la s(+)-kétamine est environ quatre fois supérieure à celle de la r(-)-kétamine, qui n'est qu'un agoniste partiel [59, 60]. La kétamine commercialisée est donc un mélange racémique qui contient une concentration égale des deux énantiomères [59]. Il existe une incompatibilité chimique entre la kétamine et les barbituriques : l'association de ces deux produits dans une seringue peut entraîner la formation d'un précipité [58].

III. UTILISATION TOXICOMANIAQUE

3.1. Appellations

La kétamine est connue sous différentes appellations :

Callypso	Kéta	Special LA Coke
Golden	Kétamine	Super Acid
Green	Ketty	Super C
Jey	Kitkat	UB1
K	Mauve	Poudre d'ange
K50	Purple	Spé
Ket	Spécial K	

[21, 27, 52, 53, 61]

3.2. Présentation

La kétamine est un anesthésique puissant essentiellement utilisé en médecine vétérinaire à l'heure actuelle, même si elle possède des indications en médecine humaine [53]. La kétamine retrouvée dans les réseaux clandestins proviendrait des hôpitaux ou des cliniques vétérinaires. Elle est obtenue par vol ou détournement d'ordonnances vétérinaires, notamment aux Etats-Unis, mais elle est aussi produite par des laboratoires clandestins [27, 53, 62].

La kétamine a été détournée de son usage thérapeutique pour être consommée à des fins récréatives dans les "rave parties" depuis quelques années. Elle est notamment très souvent utilisée dans les expériences de "voyages aux confins de la mort" (near death experience) [21]. Elle est parfois vendue en tant qu'ecstasy [21, 62].

3.3. Aspects, formes, doses

Le kétamine se présente sous la forme d'un liquide incolore ou d'une poudre allant du blanc au brun, en passant par le jaune ou le rose [61]. Elle circule en poudre, puisque c'est sous cette forme qu'elle est le plus fréquemment consommée, mais aussi en liquide dans des fioles

pharmaceutiques de 2,5 ou 5 ml ou en plus grande quantité dans des bouteilles de récupération destinées au transport clandestin [27].

Pour être réduite en poudre, la kétamine liquide est chauffée sur une assiette au-dessus d'une casserole d'eau bouillante, dans une poêle à feu doux, ou encore dans une cuillère avec un briquet. Le produit, en poudre, ne conserve pas longtemps ses propriétés et doit être consommé rapidement. Selon le témoignage d'utilisateurs, la préparation est effectuée en public dans certaines soirées afin de donner aux consommateurs l'assurance de la pureté du produit [27]. Le développement de ce mode d'administration a rendu la kétamine accessible à des utilisateurs qui, sinon, n'auraient jamais accepté l'injection. De ce fait, sa diffusion s'en est trouvée élargie [36].

La kétamine a également été retrouvée sous la forme de comprimés, de capsules et de tablettes [52, 53].

Il est fait mention de 2 types de kétamine : une "kétamine vétérinaire" et une "kétamine humaine". La "kétamine humaine" est considérée comme plus forte et plus "mentale" que la première. Ces "notions" ne sont pas vérifiables et tiennent vraisemblablement à des variations au niveau des dosages [27].

Des utilisateurs font état de différences de qualités en fonction de la provenance.

La kétamine est le plus souvent "sniffée" [47]. La dose administrée est imprécise : d'après des informations recueillies auprès de consommateurs, la kétamine serait consommée en traits fins d'environ 4-5 cm pour des effets légers, ou épais jusqu'à une dizaine de centimètres, pour des effets plus marqués [27].

En règle générale, les doses de kétamine administrées par voie nasale sont les suivantes :

Administration nasale		
Début des effets ("dose seuil")	0.2 mg/kg	10-15 mg
Effets légers	0.3 mg/kg	15-30 mg
Effets moyens (dose usuelle)	0.6 mg/kg	30-75 mg
Effets marqués	1-1,5 mg/kg	60-125 mg
K-Hole	~ 2 mg/kg	100-250 mg

Pour un usage "ludique", elle est quelquefois associée à d'autres produits. La kétamine est prise ou injectée, le plus souvent en intra-musculaire, pour un usage plus exploratoire des effets dissociatifs.

Voici les doses habituellement injectées en intra-musculaire :

Administration intra-musculaire		
Début des effets ("dose seuil")	0,2 mg/kg	10-15 mg
Effets légers	0,3 mg/kg	15-30 mg
Effets moyens (dose usuelle)	0,4 mg/kg	25-50 mg
Effets marqués	1 mg/kg	40-100 mg
K-Hole	1,5 mg/kg	60-125 mg

La kétamine peut également être bue, "gobée", ou beaucoup plus rarement, fumée (associée à du Cannabis) [27, 53].

Il est à noter que les doses et les réactions au produit varient considérablement d'un individu à l'autre.

3.4. Prix

Le prix est très variable selon les pays et la disponibilité du produit sur le marché clandestin [27]. Le prix du gramme de kétamine varie de 100 à 300F (15 à 46 €). Le litre est vendu 1000F (150 €) et permet de faire 50 g. En petites fioles pharmaceutiques de 2,5 ou 5 ml, elle serait vendue 300 à 400F (46 à 61 €) [27, 36].

3.5. Usage toxicomaniaque

Les recherches effectuées sur son utilisation récréative, ne décrivent pas la kétamine comme une substance particulièrement conviviale, destinée à la fête et à la danse [19]. Le contexte privé est souvent celui choisi pour son usage. Effectivement la plupart des consommateurs, estiment que les lieux publics ou les lieux de fêtes sont des endroits trop peu sûrs pour consommer tranquillement ce produit [27]. L'étude réalisée par Dalgarno et Shewan en Ecosse, tend à montrer que la kétamine est plus une drogue "d'appartement" qu'une drogue de fête [27].

La kétamine est généralement perçue comme dangereuse parce qu'elle induit une perte de contrôle de soi. Certains acteurs du mouvement techno la considèrent comme une substance très éloignée et même opposée à l'esprit de leur mouvement. Un parallèle a souvent été fait entre l'émergence de la kétamine au sein du mouvement techno et celle, dévastatrice, de l'héroïne au sein du mouvement hippie à la fin des années 60. Certains vont jusqu'à la surnommer « l'héroïne de la techno ». Depuis peu, cette image négative cède progressivement la place, au moins au sein d'une petite minorité, à une représentation plus valorisante des effets nouveaux et "uniques" de la kétamine et on constate que la kétamine commence à être largement utilisée lors des technivals (observation de la mission rave de "Médecins du monde") [19, 36].

La kétamine est généralement consommée à plusieurs. Elle est considérée comme facilitant le contact avec autrui.

Les effets du produit étant de courte durée, les consommateurs en reprennent plusieurs fois lors d'une soirée. La kétamine est souvent associée à d'autres produits en fonction des effets recherchés (psychotropes, stimulants, LSD, alcool...). Enfin, la kétamine est aussi utilisée pour adoucir les effets de produits comme le Speed, la cocaïne, le LSD en phase de descente et pour pallier les "mauvaises descentes" d'héroïne [27, 63].

Hors ce contexte festif, on commence à observer des abus, une tolérance, et une dépendance psychologique, avec une consommation compulsive, assez proche de l'addiction aux opiacés [19]. Par ailleurs, la kétamine comme toutes les substances hallucinogènes et/ou amnésiantes peut donner lieu à des actes de violence et même criminels. Ces propriétés sont exploitées dans une autre forme de déviance qui consiste à administrer ce produit à l'insu des personnes à des fins de vols ou d'abus sexuels et qu'on appelle actuellement la soumission chimique ou médicamenteuse [19, 52].

IV. USAGE MEDICAL

La kétamine est un produit d'anesthésie générale non barbiturique. Il induit une anesthésie dite dissociative se traduisant cliniquement beaucoup plus par une déconnexion du réel que par un sommeil profond (l'assimilant à une neuroleptanalgie) et n'affecte pas le réflexe laryngo-trachéal. A dose plus faible, il possède également une action analgésique [52].

4.1. Formes pharmaceutiques et utilisation thérapeutique

La kétamine est commercialisée en France sous le nom d'IMALGENE[®], ou CLORKETAM[®], médicaments vétérinaires injectables, et de KETALAR[®], spécialité à usage hospitalier, sous forme d'ampoules injectables de 5 ml dosées à 50 ou 250 mg [32]. L'administration du produit se fait en intramusculaire ou en intraveineuse. Les doses thérapeutiques sont de 1 à 2 mg/kg de poids corporel par la voie intraveineuse (pour une anesthésie de 5 à 10 minutes), de 5 à 10 mg/kg de poids corporel par la voie intramusculaire (pour une anesthésie de 12 à 25 minutes) et de 4 à 5 mg/kg de poids corporel par la voie orale. Dans ce dernier cas, la concentration sanguine maximale de kétamine est atteinte après 30 minutes [59].

4.2. Indications

La kétamine est un anesthésique sûr et pratique, utilisé de façon courante par les vétérinaires et, dans certains cas, en médecine humaine [61]. N'induisant pratiquement pas de troubles ventilatoires ou cardio-vasculaires, il est considéré par les anesthésistes comme un produit relativement sûr, et particulièrement adapté à des « terrains fragiles », c'est-à-dire chez les enfants, les personnes âgées, chez les asthmatiques, les brûlés...[19, 32]. Pour ces mêmes raisons de maniabilité, et compte tenu du fait que son usage est considéré comme étant sans grand danger, il est très souvent fait appel à lui lorsque l'on ne dispose pas de la logistique d'un bloc opératoire, essentiellement sur les champs de bataille et en médecine humanitaire [19].

La kétamine présente un intérêt comme agent potentialisateur d'autres agents anesthésiques, utilisable pour des interventions de courte durée (agent unique) ou de longue durée (administration continue) [32].

Outre son utilisation comme anesthésiant médical ou vétérinaire, depuis 1985, une équipe de Saint Petersburg (Krupitsky et coll., Research Laboratory, Center for Alcoholism and Drug Addiction Therapy), a recours à elle dans le traitement de certaines conduites addictives, en particulier vis-à-vis de l'alcoolisme et de l'héroïnomanie. La kétamine est appréciée pour ses capacités psycholytiques, pour « accompagner » le processus psychothérapeutique vis-à-vis de l'addiction, lors des séances. Plus de mille patients alcooliques ont été traités par cette méthode.

D'autres études sont en cours pour le traitement des troubles névrotiques, des addictions opiacées, des troubles de la personnalité, en Russie, et dans d'autres pays du monde (Suisse, USA) [19].

4.3. Réglementation

Les spécialités pharmaceutiques contenant de la kétamine sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses.

Un arrêté ministériel du 16 août 2001 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de kétamine a été publié au Journal officiel du 25 août. L'article 1^{er} de cet arrêté indique que « les médicaments à base de kétamine sont soumis aux dispositions de l'article R.5175 du Code de la santé publique » en raison d'un risque d'usage illicite. Ce dernier concerne les conditions de stockage des stupéfiants et l'obligation déclarative des vols et détournements aux autorités de police, à l'inspection régionale de la pharmacie et à l'agence française des produits de santé. L'ensemble des contraintes relatives à la livraison, l'enregistrement, la prescription des stupéfiants ne s'applique toutefois pas aux médicaments contenant de la kétamine [64]. Un nouvel arrêté ne laisse subsister que l'obligation de déclaration en cas de vols et exonère donc de la conservation, isolée et sous clef, de ces médicaments [65].

V. EFFETS

La kétamine est un psychotrope de diffusion récente dont les effets sont encore peu connus. Ils pourraient être caractérisés par leur variété, leur étrangeté et leur intensité [27]. La caractéristique principale de la kétamine est d'entraîner une dissociation du corps et de l'esprit. Cette substance est également un puissant psychodysleptique, elle n'est pas dénuée d'effets indésirables et peut occasionner un coma et même la mort par dépression respiratoire ou arrêt cardiaque.

La kétamine est très attractive pour les individus en quête d'expériences nouvelles, imprévisibles, et différentes ("Near death experience"). Elle en effraye d'autres par l'étrangeté et la puissance de ses effets.

5.1. Effets recherchés

5.1.1. Effets dose-dépendants

La kétamine provoque une palette d'effets :

- Prisée à faibles doses, souvent associée, la kétamine provoque une ivresse singulière, euphorique et ludique, appréciée en contexte festif [27].

- Prisée par gros traits ou en injection, comme produit unique, les usagers ressentent plus intensément la dissociation du corps et de l'esprit et vivent une expérience plus intérieure. A fortes doses, l'effet est dit plus psychologique, plus "cérébral" [27].

Les effets de la kétamine diffèrent fortement en fonction de la quantité absorbée, durent plus ou moins longtemps et sont plus ou moins intenses. Leur durée totale d'après les témoignages, se situe entre 40 minutes et 4 heures, elle demeure difficile à préciser car les usagers sont presque toujours incapables d'évaluer le temps qui s'est écoulé pendant l'expérience [27] !

La "montée" est très rapide, de 4 à 5 minutes après une injection intramusculaire [66], la "descente" généralement jugée comme peu marquée, sans effets secondaires remarquables si ce n'est de la fatigue [27].

La kétamine présente un seuil au-delà duquel les usagers suggèrent que l'expérience "bascule", passe à un autre stade, que plusieurs décrivent comme "l'entrée dans un autre monde", comme s'ils quittaient totalement, à ce moment-là, la réalité [27].

Certains ne souhaitent pas atteindre ce stade et préféreront bénéficier des effets légers du produit. Il semble en revanche que ce seuil corresponde à un dosage idéal de la kétamine aux yeux des usagers "expérimentateurs". Le dosage du "K hole" de la kétamine (dont la définition demeure assez floue) est recherché, en sniff mais surtout en injection [27].

5.1.2. Modification du rapport au corps, à l'espace : effet « dissociatif »

La kétamine donne à l'utilisateur l'impression que son corps lui échappe et qu'il voyage avec son esprit. Selon le témoignage d'un consommateur, sous l'effet de la kétamine, lorsque celle-ci a été "bien dosée", le corps est anesthésié mais l'esprit reste lucide [27].

L'effet caractéristique de la kétamine est un état qualifié de « dissociatif » : une déconnexion entre la conscience et le corps qui induit un sentiment de détachement à l'égard de la réalité extérieure [61]. Les usagers évoquent un sentiment « d'extracorporelité », l'impression d'être « transportés » au-delà de leur corps [61, 62]. Ces expériences de sortie du corps surviennent dans une sorte de semi-coma, lorsque l'utilisateur est proche de la dose anesthésiante [27]. Le consommateur a la sensation de "flotter" au-dessus de son corps [34]. Cette expérience quasi-initiatique est appelée en anglais *Near-Death Experience* (NDE) (Voyage aux confins de la mort) [34]. L'individu a l'impression de quitter son corps et parfois de traverser un tunnel ("The tunnel experience") en direction de "la lumière". Au cours de ce voyage aux confins de la mort, l'individu a la conviction d'être mort, de communiquer avec Dieu, d'entrer dans un autre monde, une autre réalité. Il est possible qu'il voit sa vie défiler [67, 68].

Pour ceux qui ont été initiés, la NDE fait partie de l'expérience, c'est-à-dire du "K-Trip" [66]. Le fait de ne plus sentir son corps du tout peut-être effrayant, en particulier si ce stade de l'expérience n'a pas été atteint volontairement. Certains ont peur de ne pas « revenir », et ont la sensation d'être en train de mourir [27].

Des effets neuro-psychiques qualifiés de plaisants ou agréables accompagnent les symptômes précédemment évoqués : sensation d'euphorie, de flottement dans l'espace [19, 52, 62] d'irréalité, de rêves colorés, de révélation mystique [19, 34, 52].

5.1.3. Modification de la notion du temps et de distance

Un des effets le plus spectaculaire de la kétamine est probablement la modification de la notion du temps qu'elle entraîne [66]. Les usagers éprouvent une difficulté flagrante à évaluer la durée de l'expérience, à mesurer le temps qui passe. Le temps perd sa cohérence normale, il

paraît ralenti, les moments "s'étirent" [27]. Les usagers parlent d'un état d'éternité où tous les événements et actions passés, présents et futurs coexistent [66]. Lorsqu'un individu entre dans cet état d'éternité, il n'y a pas d'événement qui commence et qui se termine comme nous le percevons dans le temps réel, mais un événement infini [66]. Le temps ne suit pas les mêmes règles, il est « hors dimensionnel » [27, 66].

La kétamine induit aussi une perte des notions de distance. On s'égaré facilement surtout dans les technivals mal éclairés et même en ville : il est quelquefois difficile de retrouver son chemin [27].

5.1.4. Modification de la réalité : « expériences oniriques »

La kétamine suscite des états proches du rêve. Certains consommateurs font mention d'expériences oniriques. Les effets de la kétamine sont « complètement physiques » pour certains, d'autres mettent davantage en avant l'aspect mental, voire spirituel de l'expérience. L'anesthésie du corps procure la sensation de s'en être affranchi. Le nouveau temps qui s'installe donne à l'expérience de la kétamine son caractère très particulier. C'est l'impression d'être dans un état second, à la fois endormi et éveillé, dans « un sommeil bizarre », comme dans un rêve où l'individu se voit [27].

5.1.5. Modification des sens

La profondeur de l'expérience sous kétamine est relative au degré d'anesthésie du corps. L'impression d'avoir les mains insensibilisées est un des premiers symptômes de l'anesthésie. Les sensations tactiles disparaissent [27].

La kétamine entraîne aussi des troubles de la vision. Les usagers décrivent une vision floue et déformée. La lumière semble étrangement réfractée. Les rayons lumineux frappent la rétine normalement, mais la transmission de l'information au cerveau ne se fait pas correctement : les images sont déformées [66]. Beaucoup témoignent, dès la phase de montée du produit de "flashes" dans les yeux, l'impression de voir "tout le monde en paillettes", "des petites étoiles devant les yeux", un effet "stroboscope", les mouvements qui se dédoublent, ou la vision d'un "brouillard", un peu comme avec l'alcool [27].

5.1.6. Effet hallucinogène

La kétamine est un hallucinogène majeur [19]. Elle peut entraîner des hallucinations visuelles, auditives et tactiles [32, 62]. Elle est comparée au LSD pour les modifications qu'elle provoque dans les perceptions sensorielles et à l'héroïne pour son effet « comateux », pour la perte de contrôle de soi [27]. Alors que ceux qui apprécient l'ecstasy s'entendent à parler de sa « douceur », les consommateurs de kétamine finissent toujours par évoquer la « force » et la « puissance » de cette substance [19].

5.1.7. Conséquences de l'anesthésie

La coordination entre la pensée et l'action est perturbée. Les personnes, sous l'effet de la kétamine, éprouvent souvent des difficultés à communiquer verbalement [27]. Même les phrases les plus simples demandent une grande concentration : il n'y a pas de retour sensitif au niveau des lèvres, ce qui donne l'impression que c'est quelqu'un d'autre qui parle et, de plus, les pensées que souhaite exprimer l'individu, ne sont pas toujours traduites rapidement et facilement en langage du fait d'une grande confusion mentale [66].

Le fonctionnement du cerveau ne répond plus aux mêmes logiques. D'où la perception d'une incohérence avec quelquefois un sentiment de lucidité. Certains témoignages rapportent le vécu d'expériences psychédéliques et ésotériques, expériences qui ont en commun de ressentir une perception intime de l'ordre des choses [27].

En pratique, les usagers ont tendance à rester assis ou allongés juste après la prise. Le corps est « lent et lourd ». La kétamine procure la sensation de s'enfoncer dans le sol. Les gestes « ralentissent » et deviennent incertains. Le produit provoque souvent la sensation d'être « cotonneux », ou « caoutchouteux », il produit une impression de flottement [27, 61]. L'anesthésie du corps induit des difficultés à se mouvoir, à se déplacer. Sous l'effet de la kétamine, l'équilibre est difficile à trouver et la marche requiert un gros effort de concentration. L'individu perd sa dextérité et à fortes doses il peut même chuter [27, 66].

Si ce produit rend quelquefois tout déplacement impossible, à l'inverse, il semble chez certains sujets stimuler le mouvement, ceci, malgré ses propriétés anesthésiantes. Certains aiment danser sous kétamine. Ce produit permettrait « d'entrer en synergie avec le son » qui aurait « comme une présence physique » [27]. En effet, le toucher et les perceptions (couleurs, sons) sont modifiés [61].

On peut supposer que l'effet stimulant mentionné se fait sentir à des dosages très légers ou en descente de produit, plus fortement avec certaines qualités de kétamine qu'avec d'autres; il met en évidence en tous cas la diversité des effets induits [27].

5.1.8. Effet désinhibiteur

La kétamine est considérée par certains comme étant "sociabilisante" du fait de ses propriétés désinhibantes [27]. C'est à ce titre, qu'elle est souvent consommée en groupe, mais également, administrée à l'insu de certaines personnes à des fins criminelles. En effet, elle entraîne une soumission de l'individu l'ayant consommée et peut être à l'origine d'amnésie. De même que le GHB ou le ROHYPNOL® (flunitrazépam), la kétamine fait partie des « drogues du viol ».

5.2. Effets non recherchés

5.2.1. A court terme

La kétamine, quand elle est consommée à fortes doses ou injectée, peut générer des troubles importants. Comme pour d'autres substances hallucinogènes, les usagers témoignent souvent de la peur qu'ils éprouvent devant cet inconnu au début de l'expérience. Il s'agit d'accepter la nouvelle configuration sous l'effet du produit et de ne pas résister. Beaucoup soulignent l'importance d'être dans des conditions sécurisantes pour l'expérimenter, dans un lieu rassurant, avec des personnes de confiance [27].

Troubles psychiques et neurologiques :

Les troubles d'ordre psychique peuvent être dangereux pour l'utilisateur solitaire : ce sont des troubles cognitifs et mnésiques, des troubles de l'humeur et du comportement, des délires, des hallucinations visuelles, des cauchemars terrifiants, des états d'agitation, de l'anxiété, des crises de panique liées à un vécu inhabituel, des convulsions ou de véritables états psychotiques qualifiés de « bad trips » similaires à ceux causés par le LSD [19, 21, 52, 59, 61]. Des phénomènes de « flash back » (réurrences d'états pénibles et angoissants) portant surtout sur les expériences pénibles sont régulièrement décrits [19, 52, 59]. Ces « bad trip » peuvent être très perturbants, en particulier chez ceux qui n'y sont pas préparés ou qui absorbent involontairement une trop forte dose [27]. Ils constituent une expérience qui peut être très traumatisante pouvant induire des problèmes psychologiques durables [27].

Des troubles neurologiques, notamment, des paralysies temporaires ont également été observés [21, 61].

Troubles digestifs :

La kétamine peut entraîner des effets digestifs de type nausées et vomissements, aggravés par la présence d'aliments dans l'estomac [21, 61]. Il existe un risque d'asphyxie par invasion pulmonaire consécutive aux vomissements [21].

Malaise :

Les « comas », pertes de connaissance, sont assez fréquents avec la kétamine, pouvant être accompagnés d'effets secondaires somatiques, parfois graves tels qu'une dépression respiratoire et des convulsions. Ils surviennent vraisemblablement lorsque l'utilisateur a dépassé la dose anesthésique ou lors d'association avec d'autres produits psycho-actifs [6, 19, 21, 27, 52].

Troubles cardiovasculaires :

Il semble que les troubles cardiovasculaires n'apparaissent que sur les terrains prédisposés ; les antécédents d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'accident vasculo-cérébral constituent donc des contre-indications [19]. Cependant des troubles du rythme, bien que rares ont été décrits [52].

La durée de l'effet habituel est de quelques heures [61].

Les dangers de la kétamine:

Un des dangers les plus importants (car fréquemment rencontré) est le risque d'accidents liés à ses caractéristiques anesthésiantes. L'utilisateur peut se blesser sans s'en rendre compte [19, 27]. Les récits ne font pas défaut : personne qui saute d'un toit, une autre qui entre dans un lac et se noie... De plus, la perte du contrôle de soi occasionnée par la kétamine provoque des comportements jugés dangereux [27].

La consommation concomitante de dépresseurs du système nerveux central (benzodiazépines, barbituriques, alcool, opiacés ...) est un facteur aggravant [19].

Il existe un risque de contamination (HIV, Hépatites...) lié au mode d'administration de la kétamine s'il y a échange de seringues, ou de pailles lors d'un sniff.

Il faut également évoquer le danger lié à la conduite d'un véhicule ou à l'exercice d'une quelconque activité exigeant d'être attentif quand on se trouve sous l'effet de la kétamine [66].

Enfin, la kétamine circulant sur le marché clandestin est de qualité douteuse (la pureté n'est pas certaine, le dosage est approximatif...), ce qui accroît les risques d'effets indésirables.

5.2.2. A long terme

La kétamine n'étant utilisée que depuis peu à des fins récréatives et ce, de manière répétitive, la toxicité à long terme n'est pas encore connue.

Cependant, des expériences ont montré que l'administration répétée de kétamine, chez le chien, n'entraîne aucune létalité, aucune modification du comportement psychomoteur ou de la croissance pondérale. Une anémie discrète et une éosinophilie peuvent s'observer après la 13^{ème} injection [58].

A la suite d'anesthésies répétées, l'examen de la veine et des tissus avoisinants, n'a montré qu'exceptionnellement une légère réaction inflammatoire périvasculaire, mais aucune lésion endovasculaire n'a été observée [58].

Il est à noter que ces expérimentations ont été effectuées en vue d'une utilisation strictement médicale de la kétamine, donc dans des conditions contrôlées (posologies précises et adaptées, qualité du produit connue, matériel d'injection propre et approprié...).

Au total, les effets de la kétamine sont considérés comme difficiles à gérer. Ils sont tantôt recherchés pour leur nouveauté ou leur intensité, tantôt rejetés par ceux qui veulent rester maîtres des situations et d'eux-mêmes [27].

VI. PHARMACOLOGIE

Les premières études expérimentales de la kétamine ont été réalisées par Chen et par Mc Carthy et coll en 1965 qui ont défini cet agent comme étant une substance possédant une action cataleptique, analgésique et anesthésique sans propriété hypnotique. Selon Chen, la catalepsie est un "état caractéristique d'akinésie avec disparition des réflexes orthostatiques mais sans atteinte de la conscience, dans lequel les extrémités semblent être paralysées par un déficit moteur et sensoriel" [58].

6.1. Mécanisme d'action

Les effets de la kétamine sont définis comme étant ceux de "l'anesthésie dissociative" caractérisée par une analgésie associée à un sommeil, seulement superficiel. Ils résultent du fait que la kétamine provoque simultanément une dépression de certaines formations nerveuses (système cortico-thalamique) et une stimulation d'autres zones de système nerveux central (substance réticulée-système limbique) [19, 52, 58].

Le mode d'action de la kétamine implique les récepteurs N-méthyl-d-aspartate (NMDA), qui jouent un rôle majeur dans la transformation de l'information sensorielle et peuvent entraîner l'excitation des neurones dans le système nerveux central secondairement aux interactions avec les neurotransmetteurs acides aminés excitateurs (AAE) [59]. Ce sont ces récepteurs NMDA qui seraient impliqués (sans preuve) dans les phénomènes « d'états proches de la mort » [19, 52]. Les AAE sont des neurotransmetteurs excitateurs les plus présents dans le cerveau et ils sont particulièrement importants dans les interactions corticales et sous-corticales.

L'inhibition du récepteur NMDA produit la catalepsie. La kétamine et la phencyclidine sont des antagonistes NMDA non compétitifs [59, 69].

Le glutamate est l'acide aminé neurotransmetteur excitateur le plus répandu, en particulier au niveau des structures corticales et sous-corticales, et il existe plusieurs récepteurs post-synaptiques au glutamate : récepteurs au NMDA, au quisqualate, et au kaïnate. Si la kétamine semble agir de façon prédominante par inhibition non compétitive au niveau des récepteurs NMDA, des études plus récentes ont toutefois mis en évidence une inhibition des récepteurs au quisqualate. Les récepteurs NMDA sont couplés à un canal non sélectif Na^+/K^+ voltage-

dépendant, perméable au calcium. La kétamine se fixerait à l'intérieur du canal ouvert (site de fixation des phencyclidines) permettant le blocage de ce canal [69].

L'action de la kétamine ne se limite probablement pas aux récepteurs au glutamate, même s'il s'agit du principal mécanisme d'action. La kétamine interfère avec d'autres neurotransmetteurs : inhibition du recaptage neuronal des catécholamines, modification du *turn over* de l'acétylcholine, diminution de la durée d'ouverture du canal couplé au récepteur cholinergique de type nicotinique, inhibition des récepteurs cholinergiques de type muscarinique [69]. L'analgésie proviendrait d'une fixation sur les récepteurs morphiniques μ et δ [19, 52]. La kétamine se lie aux sites *sigma*/phencyclidine. La composante *sigma*/phencyclidine pourrait expliquer la dysphorie provoquée par la kétamine [59].

La kétamine exerce également une inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline ainsi qu'une action sur d'autres neuro-systèmes notamment sur les récepteurs opiacés au niveau central et médullaire, les récepteurs sérotoninergiques et muscariniques [19, 52].

L'administration de kétamine entraîne une stimulation du système cardio-vasculaire marquée par une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du débit cardiaque. Les effets cardio-vasculaires de la kétamine sont la résultante de son action sur quatre cibles : le système nerveux central, les terminaisons sympathiques, le muscle lisse vasculaire et le myocarde. La plus grande part des effets stimulants cardio-vasculaires de la kétamine est due à une stimulation des centres sympathiques avec augmentation des catécholamines circulantes [69].

La kétamine inhibe le recaptage neuronal et non neuronal des catécholamines, potentialisant l'effet sympathomimétique central. En revanche, l'effet direct de la kétamine sur le muscle lisse vasculaire est un effet vasodilatateur. Cet effet est dû à une inhibition du courant calcique entrant par les canaux calciques voltage-dépendants et à une inhibition du relargage intracellulaire du calcium. Il est probablement expliqué par une action sur la synthèse des seconds messagers, car la kétamine diminue la synthèse d'inositol triphosphate induite par la stimulation des récepteurs α_1 -adrénergiques [69].

La kétamine n'entraîne pas d'hypotonie. Le plus souvent, au contraire, elle renforce le tonus musculaire et peut même, à dose élevée, provoquer une certaine rigidité. Cette hypertonie serait due à une action centrale de nature extra-pyramidale. Cette hypertonie serait en rapport

avec l'augmentation de la pression veineuse (de l'ordre de 30 %) qu'entraîne une injection de kétamine. Elle provoquerait une contracture de la cage thoracique ou des masses musculaires périphériques. De même, la kétamine peut être à l'origine d'une apnée due essentiellement à une hypertonie des muscles respiratoires.

Il existe une augmentation de la consommation d'oxygène, donc un hypermétabolisme. Ce phénomène est attribué à l'hypertonie musculaire [58].

6.2. Métabolisme

6.2.1. Pharmacocinétique, distribution :

L'un des principaux avantages est la brièveté du délai d'action, (moins d'une minute en IV) et de la durée d'action :

	Délai d'action	Durée d'action
En intraveineuse	15 à 60 sec	5 à 10 min
En intramusculaire	2 à 5 min	15 à 25 min

[32, 52]

La distribution de la kétamine est rapide et large en raison de sa liposolubilité [56]. Les concentrations les plus élevées se retrouvent dans les tissus adipeux et le foie. Les concentrations les plus basses se retrouvent dans les poumons, le cerveau, le cœur et les muscles et le taux minimum dans le plasma [58]. Sa durée d'action, courte, est contrôlée par sa redistribution tissulaire. La diffusion est rapide par voie intramusculaire, le pic de concentration étant obtenu 5 minutes après l'injection [56]. Une décroissance très rapide des taux plasmatiques survient dans la première heure après l'administration, suivie par une diminution plus progressive de la 2^{ème} à la 8^{ème} heure [58]. La vitesse de biotransformation hépatique n'influence pas la durée de l'effet anesthésique mais la durée des effets post-anesthésiques [56].

Le passage transplacentaire de la kétamine est rapide chez la femme enceinte en raison de sa liposolubilité. Les concentrations fœtales sont maximales en 1,5 à 2 minutes et dépassent souvent les concentrations maternelles [56].

Propriétés pharmacocinétiques de la kétamine :

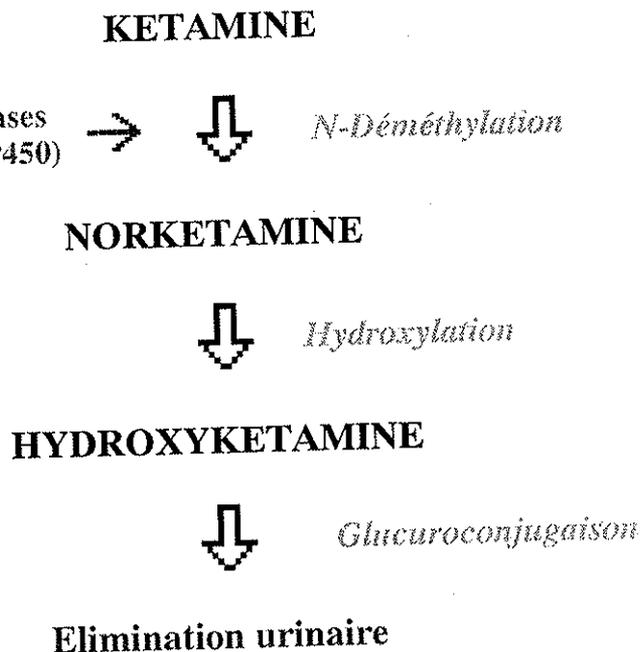
	Adulte	Enfant
Volume de distribution	1,9 à 4 L/kg	1,3 à 2,5L/kg
Liaison aux protéines plasmatiques	12% (albumine)	
Temps de demi-vie biologique	2 à 3 heures	80-120 min
Clairance plasmatique	10-14,5 ml/kg/min	13,5-22 ml/kg/min
rapport plasma/sang total	0,6	

[32, 56, 59]

6.2.2. Devenir dans l'organisme

Après injection intramusculaire, le pic plasmatique est atteint en 20 minutes [56]. Il existe un métabolisme hépatique à 95 % [32, 56] qui conduit à un métabolite N-déméthylé, la norkétamine. Cette dernière possède une activité anesthésique, mais qui est inférieure à celle de la kétamine [33, 56, 59]. La kétamine est principalement déméthylée en norkétamine par les monooxygénases hépatiques dépendant du cytochrome P450, puis hydroxylée sur le noyau pour former l'hydroxynorkétamine et enfin glucuroconjugée [33, 56, 59].

Métabolisme hépatique de la kétamine :



A doses répétées, la kétamine est un inducteur enzymatique : elle augmente la capacité de métabolisme du cytochrome P450 vis-à-vis de ses substrats, dont la kétamine elle-même (auto-induction) [56].

Deux autres voies métaboliques mineures catalysées par le cytochrome P450 sont connues. La norkétamine a une action 5 fois plus faible que la kétamine ; l'action de ses autres métabolites n'est pas connue [56].

6.2.3. Excrétion

Au total, 80 % de la dose sont éliminés dans les urines sous forme de dérivés conjugués des métabolites hydroxylés, 2 % sous forme de norkétamine, 16 % sous forme de déhydronorkétamine [59] et 2 % sous forme inchangée [32, 56, 59]. Une faible partie est éliminée dans les fèces [32, 58].

VII. TOXICOLOGIE

7.1. Tolérance et Dépendance

L'engouement croissant, à des fins récréatives, de certains utilisateurs pour la kétamine est récent. La plupart du temps, la consommation de cette substance est occasionnelle. Ses effets à long terme ne sont donc pas encore bien connus [27, 52]. Cependant, il a été rapporté des épisodes de consommation très régulière de kétamine. D'après ces témoignages, il semblerait que ce produit soit susceptible d'induire une accoutumance et une dépendance psychique à ses effets [27].

La tolérance à la kétamine est confirmée chez le rat. En effet, l'administration répétée de ce produit au rongeur, induit une tolérance associée à une augmentation du métabolisme hépatique de la kétamine [41]. Il y a aussi certainement des risques psychologiques comme pour la plupart des hallucinogènes. La kétamine, d'après des témoignages de consommateurs réguliers, est susceptible de créer une dépendance psychique. Sa présence à long terme, crée une tentation incontrôlable. Une nouvelle relation vis à vis du produit s'installe alors, qui n'est plus ni ludique, ni expérimentale mais davantage compulsive [27]. Outre une tolérance, il a été décrit, des abus ainsi qu'une véritable dépendance physique [52].

7.2. Surdosage et traitement

Surdosage :

L'intoxication aiguë à la kétamine induit divers symptômes figurant dans le tableau suivant :

Troubles psychiques	⇒	Hallucinations, altération de l'image corporelle, rêves déplaisants.
Troubles neurologiques	⇒	Distorsions et hallucinations visuelles, ralentissement de la parole, ataxie, convulsions et neuropathies.
Troubles musculaires	⇒	Hypertonies, mouvements involontaires.
Troubles oculaires	⇒	Vision floue, augmentation de la pression intra-oculaire.
Troubles digestifs	⇒	Nausées et vomissements
Troubles cardio-vasculaires	⇒	Hypertension artérielle, augmentation de la fréquence et du débit cardiaque puis dépression de la contractilité et arythmies supraventriculaires.
Troubles respiratoires	⇒	Toux et laryngospasme, hypersalivation et hypersécrétion bronchique, bronchodilatation, apnée transitoire, diminution de la fréquence respiratoire et du volume courant.

[41]

Une surdose de kétamine peut provoquer un arrêt cardiaque et/ou une embolie cérébrale. Des cas de paralysie provisoire ont été enregistrés mais sont très rares. Des hallucinations récurrentes ont été observées lors de son utilisation chez les sujets qui en abusent [41]. L'utilisation répétée de kétamine peut provoquer une psychose [41].

Les réactions imprévisibles de la personne sous influence de kétamine constituent la principale source de danger. Il faut ajouter que la prise de kétamine avec de l'alcool ou des antidépresseurs multiplie les effets.

La zone de concentration létale se situerait au-delà de 10 mg/L dans le sérum

Traitement :

Dans un premier temps, le patient doit être mis dans une pièce calme et à l'obscurité [41]. Le traitement d'un surdosage en kétamine est essentiellement symptomatique. Une crise de panique peut être traitée par les benzodiazépines. L'atropine est efficace pour assécher les sécrétions. Les convulsions répondent aux benzodiazépines [41]. Une intoxication à la kétamine peut faire apparaître une dépression respiratoire, imposant alors une ventilation assistée [32, 58]. Un délire aigu peut également être observé, il sera traité par des benzodiazépines ou du dropéridol. Les manifestations dystoniques sont corrigées par la diphenhydramine [41]. Un traitement symptomatique de la dépression cardio-vasculaire est nécessaire [32]. L'hypertension artérielle est réduite par les bêta-bloquants [41].

Des centres de consultation pour drogués ont rapporté plusieurs cas de personnes "parfaitement intégrées socialement" chez qui la rencontre avec la kétamine avait provoqué une "crise existentielle". Celle-ci se manifeste par une angoisse due au doute. Un suivi psychologique sur plusieurs mois peut alors s'avérer utile.

VIII. ANALYSE

La kétamine était, à l'origine, destinée à être utilisée chez l'homme et chez l'animal comme anesthésique. Du fait de ses effets hallucinogènes chez l'homme, elle est devenue rapidement un produit recherché pour un usage illicite, d'abord aux États-Unis puis en Europe. Jusqu'alors, les techniques d'analyse de la kétamine avaient été mises au point essentiellement pour traiter des prélèvements biologiques. Les risques d'atteinte à la Santé Publique se développant, le Laboratoire de Police Scientifique de Lille a mis au point une méthode d'identification et de dosage de la kétamine sur un échantillon témoin permettant par la suite aux différents laboratoires d'analyse de déterminer la présence et la concentration de ce produit dans les poudres et les comprimés saisis au cours de différentes affaires à caractère judiciaire. Les résultats obtenus par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG/SM) ont permis de définir une méthode d'analyse rapide et simple de la kétamine, applicable à l'étude de différents types d'échantillons confiés aux laboratoires d'analyses en sciences criminelles [70].

Différentes méthodes de dosage :

Les techniques de dosage de la kétamine sont la CLHP (chromatographie liquide haute performance), la CG-NPD (chromatographie phase gazeuse / détecteur Azote – Phosphore) et la CG-SM (chromatographie phase gazeuse - spectrométrie de masse).

➤ La méthode CLHP a la capacité de séparer les énantiomères. L'extraction se fait en mélangeant plasma alcalinisé et cyclohexane. La séparation stéréosélective s'opère sans dérivation au moyen d'une colonne α_1 glycoprotéine acide. En utilisant une colonne à polarité de phase inversée et après une ré-extraction en milieu d'acide chlorhydrique 1M (pour éviter les interférences), il est possible de doser la kétamine et la norkétamine. La longueur d'onde de détection est de 215 nm. La limite de quantification est de 0,04 mg/L [59, 60].

➤ Dans la méthode par CG-NPD, on utilise le SKF-525 A comme standard interne et on ne doit réaliser aucune dérivation. L'extraction liquide-liquide se fait en une étape et le temps d'analyse est de 5 minutes.

La répétabilité est de 4,9 % pour une solution de concentration égale à 0,2 mg/L et de 5,8 % pour une solution de concentration égale à 0,8 mg/L. La limite de détection dans le plasma est de 0,001 mg/L [59].

➤ La méthode par CG-SM utilise l'extraction liquide-liquide. On mélange 1 ml de plasma, 5 μ L de standard interne (dexchlorphéniramine), 4 mL d'hexane : dichlorométhane (4 :1 vol/vol) et 100 μ L de NaOH 0,5 M. On laisse en contact pendant 5 minutes puis on centrifuge. La phase aqueuse est extraite une deuxième fois avec 4 mL de mélange hexane : dichlorométhane. Les surnageants sont rassemblés et évaporés. Le résidu sec est dissous dans 50 μ L d'éthanol et on injecte 1 μ L. Une colonne J&W Scientific 30 m x 0,255 mm DI (BD-5, 0,25 μ m) couplée à un Ion Trap de Varian™ est utilisée. Les ions 238 (M+1 de la kétamine) et 275 sont sélectionnés pour la quantification. Le rendement de l'extraction est de 97 %. La limite de quantification est de 0,01 mg/L et la linéarité est vérifiée entre 0,01 et 0,25 mg/L. La répétabilité varie entre 0,7 % et 6,2 % et la reproductibilité inter-jour oscille entre 1,3 et 8,7 % [59].

PARTIE III :
LES PSILOCYBES



I. HISTORIQUE

Les champignons hallucinogènes sont connus depuis la nuit des temps. En Amérique du Sud et en Amérique centrale, furent trouvés des Temples construits afin d'honorer les "Dieux des champignons" et des pierres sculptées en forme de champignons. Ces pierres dateraient de 1000 ans avant JC, et auraient été utilisées lors de cérémonies religieuses.

Des statuettes à figure humaine ou animale en forme de champignon ont été retrouvées au Guatemala, datant de la même époque.

Au Mexique, plusieurs Dieux étaient vénérés, notamment Piltzintecuhli : le Dieu des plantes hallucinogènes et des champignons divins. Les Aztèques vouaient également un culte à Xochipilli, le "Dieu du rêve fleuri" et utilisaient de nombreuses plantes et champignons hallucinogènes, notamment des psilocybes [71, 72, 73].

La première observation médicale d'un syndrome hallucinatoire dû à l'ingestion accidentelle de champignons a été publiée dans une revue scientifique, en 1799, mais les effets hallucinogènes avaient déjà été décrits en 1569, par un moine espagnol, Fray Toribio de Benavente [74].

Les psilocybes furent étudiés dès le début du XIX^{ème} siècle. C'est en 1821 que le nom "psilocybe" fut proposé pour la première fois par FRIES : il s'agissait alors d'une tribu du genre *Agaricus* [75]. Les composés actifs (psilocibine et psilocine) des champignons sont isolés, en 1956, par Albert Hofmann, un chimiste des laboratoires Sandoz. Il développera aussi une technique de synthèse de ces composés. Le 13 mai 1957, Wasson, publie un article sur les champignons psychoactifs dans *Life Magazine*. Ce fut la première couverture médiatique de leur existence. Les champignons hallucinogènes deviennent alors populaires. Ils feront partie du mouvement psychédélique des années 60 [72, 73, 76, 77].

Le 24 octobre 1968, la possession de psilocybine ou de psilocine devient illégale [73].

En 1972, KUMMER, fit des psilocybes, un genre à part entière qui, par la suite, a porté différents noms, avant de revenir au genre *psilocybe* actuel [75].

L'usage des champignons hallucinogènes est en recrudescence depuis une quinzaine d'années en Europe. Billy Ze Kick, un groupe musical de Rennes, en faisait l'apologie, il y a quelques années, dans sa chanson "Mangez-moi, mangez-moi...". Le psilocybe est le principal champignon hallucinogène français. En 1999, une enquête de l'OFDT a révélé que 7,4 % des

garçons et 3,1 % des filles, âgés de 18 ans en avaient déjà consommé [78]. Proche des espèces mexicaines, c'est l'une des drogues naturelles les plus appréciées en France [74, 77, 79, 80].

II. PRESENTATION

Les champignons hallucinogènes sont classés selon leurs propriétés psychotropes en deux groupes :

➤ Les psychotoniques comprennent *Amanita muscaria* ainsi que certaines espèces de Bolets et de Russules consommées en Nouvelle Guinée.

➤ Les psychodysléptiques (dont les psilocybes font partie) comprennent les espèces utilisées par les Indiens du Mexique [81].

2.1. Caractéristiques mycologiques

La psilocybine est extraite de champignons hallucinogènes appartenant à de nombreux genres, en particulier, les *Conocybes*, les *Gymnophilus*, les *Panaeolus*, les *Psilocybes* et les *Strophaires* [71, 82].

On estime qu'il existe environ 80 espèces de champignons hallucinogènes contenant les alcaloïdes psychoactifs (psilocybine et psilocine). Ingérés en quantité suffisante, ces champignons peuvent entraîner des hallucinations visuelles et auditives ainsi que de profondes modifications de la perception du temps et de l'espace. La plupart des consommateurs les appellent "champignons magiques" [83].

En France, les *psilocybes* sont les plus largement utilisés à des fins récréatives [74, 83]. Les espèces de psilocybes psychoactives sont présentes quasiment dans le monde entier [83].

2.1.1. Situation du genre psilocybe

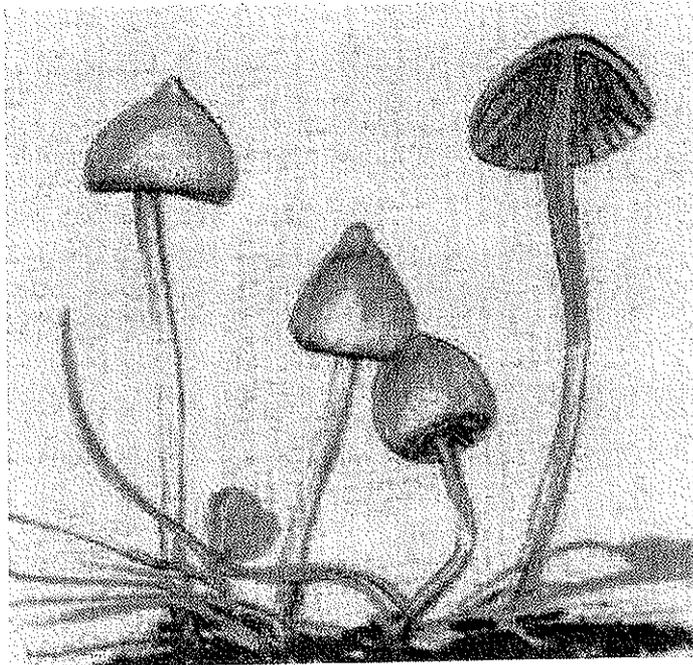
Subdivision des BASIDIOMYCOTINA
Classe des HOMOBASIDIOMYCETES
Sous-classe des AGARICOMYCETIDEAE
Ordre des CORTINARIALES
Famille des STROPHARIACEAE
Tribu des STROPHARIA
♦ Genre STROPHARIA
♦ Genre HYPHOLOMA
♦ Genre **PSILOCYBE**
♦ Genre MELANOTUS

2.1.2. Identification

➤ Description

Les psilocybes sont des champignons grêles et élancés [84]. Le *psilocybe semilanceata* est probablement le champignon hallucinogène le plus consommé en France.

Le chapeau du *psilocybe semilanceata* est pointu, lubrifié, brun jaunâtre pâle à olivâtre livide, parfois mêlé de bleu vert. Il est terminé par un mamelon effilé très caractéristique [84, 85, 86]. Il est important de noter que les spécimens obtenus en culture ne présentent pas de mamelon, contrairement aux échantillons sauvages dont ils proviennent [76]. Les lames ascendantes sont grisâtres. Le stipe est très mince et très haut (2 ou 3 mm d'épaisseur et 8 à 12 cm de hauteur), épaissi à la base, [84, 85, 87]. Le *psilocybe semilanceata* bleuit dans la partie inférieure du stipe quand il est adulte et surtout âgé, exactement comme il bleuit chez la plupart des exemplaires de psilocybes hallucinogènes mexicains renfermant de la psilocybine [76]. Ce bleuissement est dû à la transformation de la psilocybine en psilocine, cette dernière s'oxydant en un composé orthoquinonique bleu [86].



Psilocybe semilanceata

➤ Confusions possibles :

Une confusion est possible avec les champignons suivants :

- la Galère marginée (*Galerina marginata*) partage le même habitat que certains psilocybes [88]. Cette dernière pousse souvent en touffe de juillet à novembre.

Elle se différencie essentiellement par:

- un chapeau plus gros
- un anneau sur un pied fibrineux
- une odeur de farine

La galère marginée est un champignon mortel.

- L'amanite phalloïde (*Amanita phalloides*) peut être confondue avec le *psilocybe semilanceata* de part la couleur de son chapeau. Elle est également mortelle.

- Il a également été rapporté des cas de confusion avec certains cortinaires en particulier *Cortinarius orellanus*, qui est toxique et peut être mortel.

2.1.3. Habitat

Le *psilocybe semilanceata* croît en troupes dans les prairies et les gazons, où paissent les herbivores. On trouve ces champignons au sein d'une végétation variée, sur sol très acide, dans des lieux à la fois notablement humides et ensoleillés [76, 86, 87]. Ils apprécient particulièrement les pâturages de montagne, jusqu'à 1800 mètres d'altitude environ, mais se trouvent également en plaine [86, 89]. Ils sont récoltés de septembre à décembre [74].

2.2. Utilisation toxicomaniaque

Les champignons hallucinogènes sont connus sous différentes appellations : Liberty Cap, Champignon magique, mushies, shrooms, psilocybes, cubes [90, 91].

2.2.1 Mode de consommation

Les champignons hallucinogènes sont le plus fréquemment utilisés par voie orale. Les méthodes de préparation sont nombreuses. On trouve diverses recettes de cuisine (gâteaux, pizzas, omelettes...) à base de psilocybes sur Internet. Des échantillons contenant une préparation de psilocybes mélangés à du miel ont été saisis à la frontière entre la Hollande et l'Allemagne [92]. La préparation la plus appréciée est la tisane : les champignons sont broyés

dans de l'eau chaude et on obtient un potage noirâtre qui sent mauvais. D'autres préfèrent les faire macérer dans une bouteille d'alcool [89]. Toutefois, ces recettes, semblent réservées aux plus originaux, les champignons étant le plus souvent consommés frais ou séchés, avec de l'eau ou de l'alcool.

Les champignons secs sont pratiques et permettent aux consommateurs de se constituer des réserves qu'ils sauront apprécier « hors saison ». Il existe plusieurs manières de les sécher : par exemple, la technique dite du " tiroir " dans laquelle les champignons sont déposés sur des feuilles de papier, dans un tiroir, pendant 24 heures. Une autre méthode consiste à placer les champignons dans un four chauffé de 30 à 35°C pendant 2 à 6 heures. Le chauffage est délicat, une température trop élevée, même de 5°C détruit les substances psychoactives (psilocine et psilocybine) du champignon [93].

Les champignons crus possèdent davantage d'effets que les champignons séchés. La fraîcheur augmente " l'intensité " de l'expérience [93].

Certains consommateurs les fument, souvent associés à du cannabis, mais les effets sont moins forts qu'en les ingérant.

La psilocybine est parfois injectée en intra-veineuse.

2.2.2 Prix et obtention des champignons hallucinogènes

Le coût des champignons est très variable du fait qu'il existe plusieurs espèces de champignons hallucinogènes et différentes formes (séchés ou frais). Le prix est donc très approximatif, 4 grammes seraient de l'ordre de 160 à 320 F (24 à 49 €) et de 800 à 2000F (122 à 305 €) pour 30 grammes [94].

Certains consommateurs vont ramasser eux-mêmes les champignons. Il existe de nombreux sites Internet et même quelques ouvrages (illicites) décrivant les champignons hallucinogènes afin d'en permettre la récolte aux moins connaisseurs. En outre, dans les années 80, des kits ont commencé à être commercialisés. Ils contiennent des spores, des milieux de culture ainsi que le mode d'emploi pour produire ses propres carpophores.

2.2.3 Doses

Les doses sont très variables. Les effets et la durée des symptômes obtenus après ingestion de champignons à psilocybine varient selon plusieurs facteurs :

- la composition chimique se modifie en fonction de l'espèce, de l'âge du psilocybe, du substrat et du climat.
- la technique et le matériel utilisés pour les sécher ou les préparer.
- la réceptivité des individus.
- l'environnement du sujet qui consomme les champignons.

La dose active par voie orale de la psilocybine se situerait entre 115 à 160 $\mu\text{g}/\text{Kg}$; la dose limite inférieure étant environ de 60 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. Par voie parentérale, elle semblerait être de 50 à 100 % plus active chez un même sujet [75, 86].

Le tableau ci-dessous indique l'effet produit en fonction des doses (approximatives) de psilocybine ingérées :

Début des effets ("dose seuil")	2 mg
Effets légers	2 - 4 mg
Effets moyens (dose usuelle)	4 - 8 mg
Effets marqués	8 - 20 mg
Effets forts	+ 20 mg
Dose létale 50	250 mg/kg soit ~17 g

[95]

Pour information : les concentrations moyennes de psilocybine recueillies à partir de *psilocybe semilanceata* frais sont d'environ 10 à 12 mg/g (et 0,90 à 3,40 mg/g de baeocystine) [103].

Ces champignons hallucinogènes connaissent un regain d'intérêt. En effet, ils sont particulièrement prisés par les amateurs "d'expériences naturelles", de plus en plus nombreux à l'heure actuelle. Toutefois, il ne faut pas négliger les dangers imputables à la molécule, mais aussi, tout simplement, le risque d'erreur lors de l'identification, qui peut lui aussi, être fatal [96].

De plus, les champignons hallucinogènes ne sont pas uniquement consommés à des fins récréatives, mais sont parfois utilisés à des fins criminelles. Aux Etats-Unis et en Europe, Les cas d'intoxications intentionnelles avec des substances naturelles hallucinogènes en particulier des champignons demeurent préoccupants [97].

2.3. Utilisation des hallucinogènes en médecine

Même s'il n'existe pas, à l'heure actuelle de spécialité pharmaceutique contenant de la psilocybine en France, l'emploi de substances hallucinogènes en médecine ne date pas d'hier. Leur usage en psychiatrie et psychothérapie se base sur des effets exactement contraires à ceux des tranquillisants : les hallucinogènes font éclater les conflits à la surface. La psilocybine était utilisée en psychanalyse afin de permettre au malade d'oublier son monde habituel, ses angoisses et ainsi d'établir un meilleur contact avec le psychiatre.

2.4. Réglementation

Les espèces hallucinogènes du genre *psilocybe* sont inscrites sur la liste des stupéfiants [75].

Un arrêté, paru au Journal Officiel du 3 juin 1966 indique :

Article 2 (...) Sont inscrits à la Section II du tableau B dans le groupe I défini à l'article premier de l'arrêté du 31 décembre 1962 susvisé, les produits suivants : Champignons à propriétés hallucinogènes notamment des genres stropharia, conocybes et psilocybes, leurs principes actifs, ainsi que les dérivés et composés naturels et synthétiques de ceux-ci

Les articles L.626 et L.627 du Code de la Santé Publique sanctionnent la production, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition, l'emploi et la culture de ces champignons [81]. Les ouvrages à destination du public permettant leur identification, culture ou utilisation sont interdits. Les ouvrages scientifiques ne sont pas concernés par cette interdiction, même s'ils sont tout autant accessibles au public... [75].

L'utilisateur simple est, quant à lui, soumis à l'article L628 (L.n°70-1320 du 31 Déc. 1970) qui stipule que « seront punis d'un emprisonnement de deux mois à un an et d'une amende de 500F à 15000F ou de l'une de ces deux peines seulement ceux qui auront, de manière illicite, fait usage de l'une des substances ou plantes classées comme stupéfiants » [81].

III. CHIMIE DES PRINCIPAUX COMPOSES

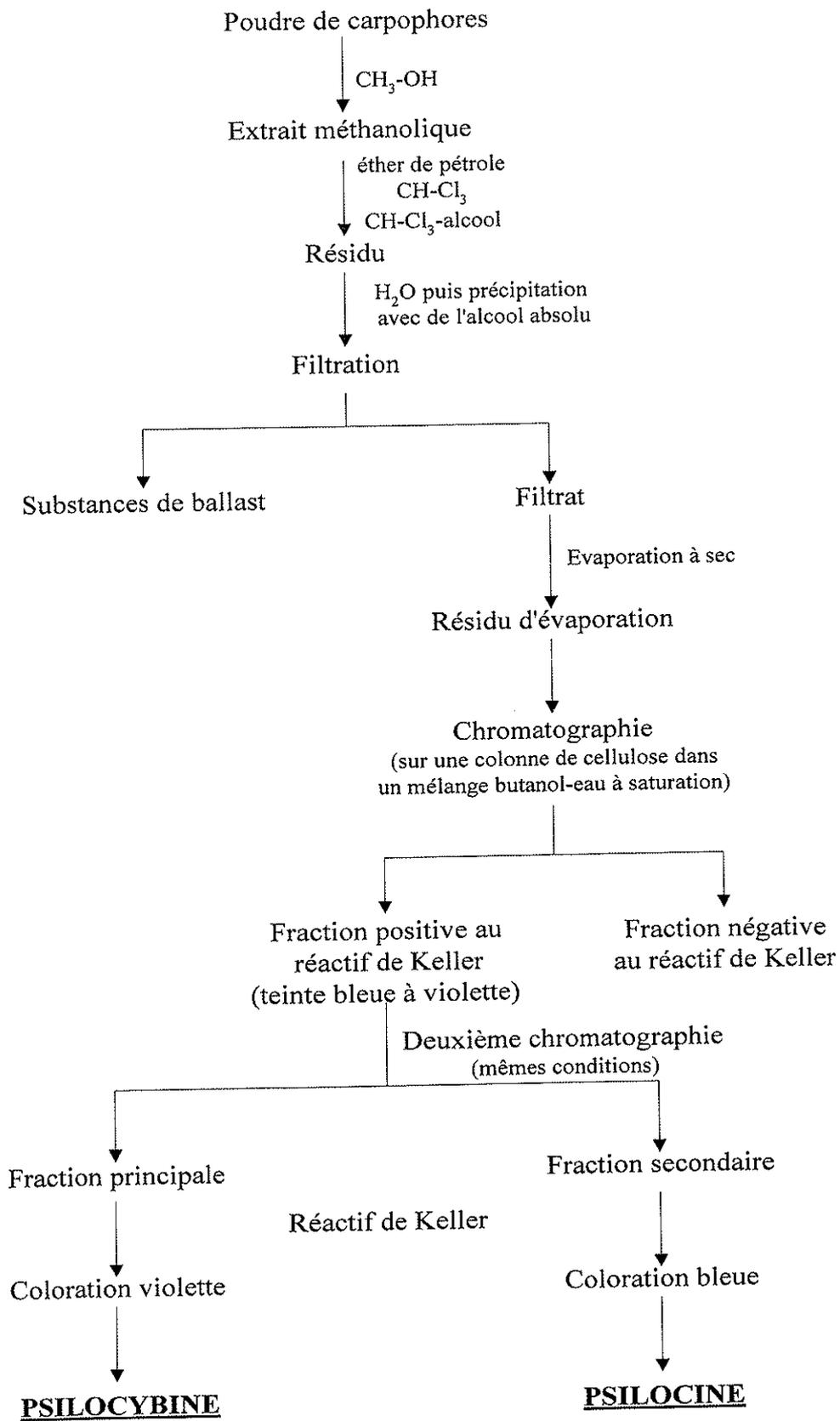
L'étude chimique débuta immédiatement après la découverte et la récolte des champignons hallucinogènes du Mexique. L'isolement des principes actifs du psilocybe ne fut possible qu'après la mise au point d'une méthode de culture en milieu nutritif gélosé de *psilocybe mexicana* [76, 81]. La psilocybine et la psilocine sont les deux premiers composés actifs qui furent extraits [98]. Plus tard, deux nouvelles substances furent mises en évidence : la baeocystine et la norbaeocystine [81].

3.1.Extraction de la psilocybine et de la psilocine

La première extraction fut réalisée par HEIM et HOFFMANN en 1958 à partir de *psilocybe mexicana*. Elle permit d'obtenir deux composés :

- la psilocine
- la psilocybine

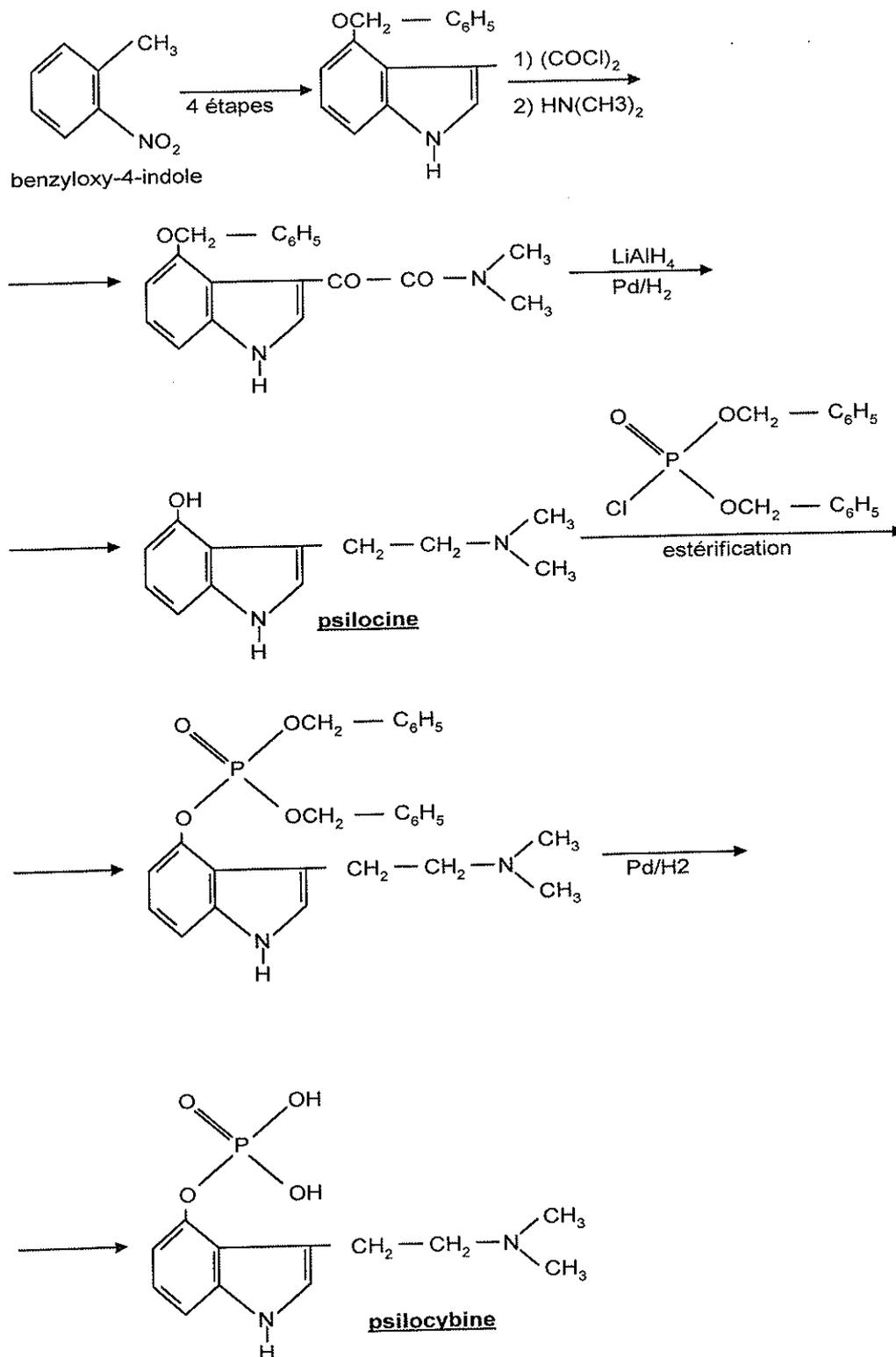
Elle est présentée dans le schéma page suivante [76, 99].



3.2. Synthèse de la psilocybine

Albert HOFMAN et ses collaborateurs (des laboratoires Sandoz) furent les premiers à réaliser la synthèse totale de la psilocybine en 1958 [76, 99].

Le schéma de synthèse est le suivant :



Cette synthèse a permis de déterminer la structure définitive de la psilocybine et de la psilocine, et ainsi, de découvrir les propriétés physico-chimiques de ces composés.

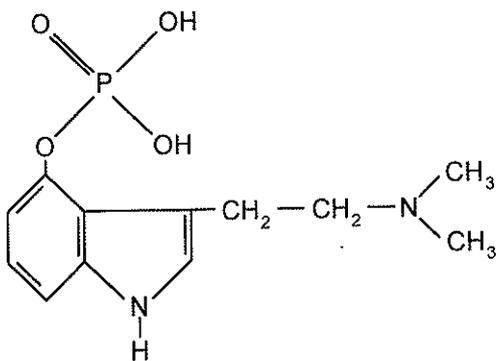
3.3. Structure et propriétés chimiques

3.3.1. La psilocybine

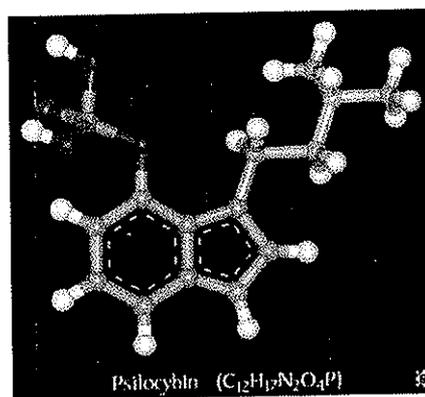
Nom	Psilocybine
Nom chimique	3-[2-(Diméthylamino)éthyl]-1H-indol-4-ol dihydrogène phosphate ester
Autres noms	O-phosphoryl-4-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine; Indocybine
Formule chimique brute	C ₁₂ H ₁₇ O ₄ N ₂ P
Poids moléculaire	284.25 uma
Point de fusion	220-228° C (cristaux obtenus dans l'eau bouillante)
Point de fusion	185-195° C (cristaux obtenus dans le méthanol)
pH	5.2 (dans 50% aq éthanol)

[57]

Formule développée de la psilocybine:



Formule développée de la psilocybine



Formule de la psilocybine en trois dimensions

La psilocybine est l'ester phosphorique de l'hydroxy-4 N,N-diméthyltryptamine. Il s'agit du premier corps indolique naturel avec un radical acide phosphorique découvert dans la nature. La psilocybine cristallise dans l'eau en fines aiguilles blanches et dans le méthanol en cristaux plats, hexagonaux et incolores. Elle est soluble dans l'eau (au 1/20) et le méthanol à chaud (au 1/120), et très soluble dans les acides et les bases diluées. Elle est insoluble dans des solvants organiques tels que le chloroforme, l'acétone, le benzène ou l'éther de pétrole [81].

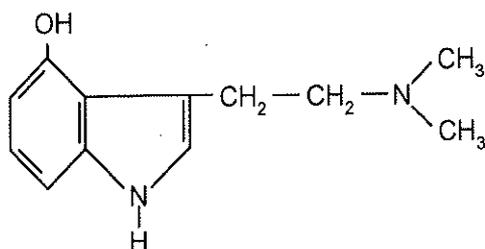
La psilocybine est présente dans tous les psilocybes. Elle représente à l'état pur 0,03 % du poids du champignon.

3.3.2. La psilocine

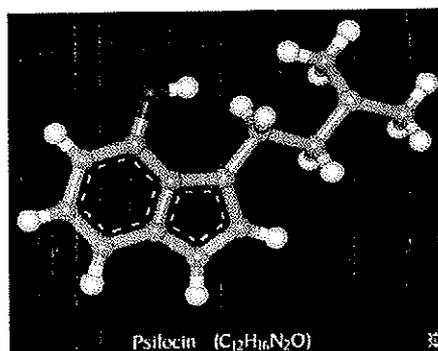
Nom	Psilocine
Nom chimique	3-[2-(Diméthylamino)éthyl]-1H-indol-4-ol
Autre dénomination	4-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine
Formule chimique brute	C ₁₂ H ₁₆ O N ₂
Poids moléculaire	204.27 uma
Point de fusion	173-176° C (cristaux)

[57]

Formule développée de la psilocine :



Formule développée de la psilocine



Formule de la psilocine en trois dimensions

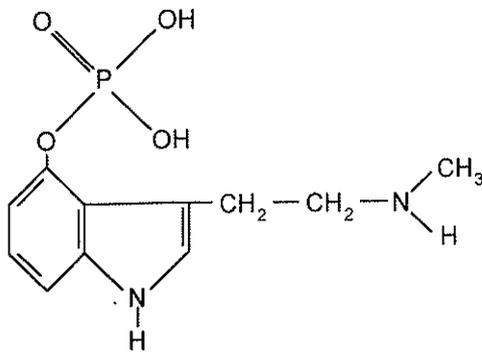
La psilocine est un dérivé déphosphorylé de la psilocybine. Elle cristallise en cristaux incolores. Elle est insoluble dans l'eau mais soluble dans la plupart des solvants organiques.

3.3.3. La baeocystine

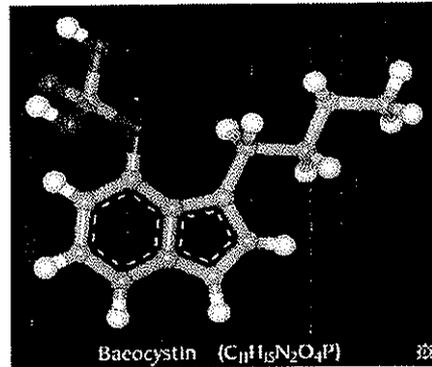
Nom	Baeocystine
Nom chimique	3-[2-(méthylamino)éthyl]-1H-indol-4-ol dihydrogène phosphate ester
Autres noms	déméthylpsilocybine; 4-phosphoryloxy-N-méthyltryptamine;
Formule chimique	C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₄ P
Poids moléculaire	270.28 uma
Point de fusion	254-258° C (cristaux)

[100]

Formule développée de la baeocystine:



Formule développée de la baeocystine



Formule de la baeocystine en trois dimensions

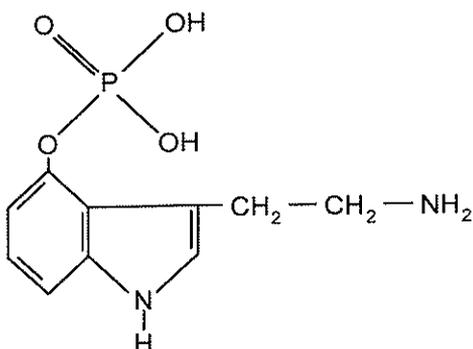
La baeocystine est un dérivé déméthylé de la psilocybine ou ester phosphorique, de l'hydroxy-4N-méthyltryptamine. Elle cristallise dans le méthanol.

3.3.4. La norbaeocystine

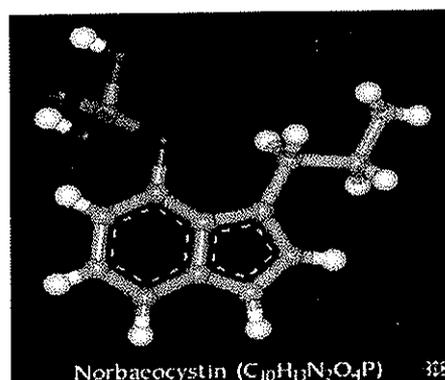
Nom	Norbaeocystine
Nom chimique	Acide ester phosphorique de l'hydroxy-4-tryptamine
Autres noms	Déméthylbaeocystine;
Formule chimique	C ₁₀ H ₁₃ N ₂ O ₄ P
Poids moléculaire	256 uma
Point de fusion	188-192° C (cristaux)

[100]

Formule développée de la norbaeocystine:



Formule de la norbaeocystine



Formule de la norbaeocystine en trois dimensions

La norbaeocystine possède les mêmes propriétés physico-chimiques que celles de la psilocybine et de la baecocystine. Ces composés sont des alcaloïdes de structure indolique comportant une chaîne latérale aminée.

La baecocystine et la norbaeocystine sont le plus souvent retrouvées à de faibles concentrations.

3.4. Relations structure – activité

La psilocybine, la psilocine, la baecocystine et la norbaeocystine ont en commun une structure indolique. Cette constitution fournit un nouvel exemple de l'importance de la structure indolique dans les composés d'effet psychotrope. Par cette structure, ces composés sont étroitement apparentés à des composés psychodysléptiques puisque le noyau indole est retrouvé dans de nombreux produits notamment la diéthylamide de l'acide lysergique (LSD₂₅) : le noyau indole pourrait jouer un rôle dans l'activité hallucinogène.

Cependant, la structure de la psilocybine, rappelle également celle de la sérotonine. Or ce neuromédiateur ne possède pas d'activité hallucinogène aux doses où il est présent dans l'organisme.

Plusieurs points interviennent dans l'activité hallucinogène :

- l'hydroxylation du carbone en 4 et 5 du noyau indole semble importante pour l'apparition de l'effet psychodysléptique : le carbone 4 est bloqué dans la molécule de LSD.
- la méthylation du groupement azote terminal paraît indispensable au pouvoir hallucinogène : la tryptamine n'ayant pas de méthylation N-terminale est inactive alors que ses dérivés méthylés possèdent une activité psychodysléptique. La sérotonine n'est pas hallucinogène, mais pourrait le devenir par méthylation.
- la disposition spatiale des atomes joue un rôle important dans l'activité hallucinogène : le LSD possède des effets hallucinogènes alors que l'iso-LSD n'en produit aucun. Ces deux composés ne diffèrent que par la disposition spatiale du groupement substituant le carbone 8.

[75, 76, 79, 81]

IV. EFFETS

Le délai d'action est long, et il dépend des quantités et de l'espèce des champignons ingérés. Généralement, le consommateur commence à ressentir les effets dans les 30 à 60 minutes qui suivent l'ingestion. Le "Trip" dure de 4 à 6 heures, mais la plupart des consommateurs connaissent une période où les effets sont atténués, mais toujours présents (en général de 2 à 6 heures), au cours de laquelle il est difficile de trouver le sommeil et où le rapport avec la réalité est modifié.

4.1. Effets recherchés

Les effets dépendent de la dose de psilocybine ingérée. Ils sont considérés dans la moitié des cas comme indéfinissables et incommunicables.

4.1.1. Troubles des perceptions sensorielles : les hallucinations

Les consommateurs de champignons hallucinogènes décrivent une expérience qui se déroule selon plusieurs étapes. Ils ressentent, tout d'abord, une forte appréhension conduisant parfois même à une réelle et profonde anxiété. Ce sentiment se transforme par la suite en une impression de supériorité physique et de grande confiance en soi. Les sujets se croient invulnérables alors qu'ils subissent en fait une baisse de leur potentiel physique et font parfois preuve d'une grande maladresse [87].

Les sujets sont plongés dans un monde irréel où tout est fortement déformé et amplifié. En particulier leur perception du monde environnant change. Les hallucinations constituent l'effet caractéristique et probablement le plus recherché par les consommateurs de champignons. La dose de psilocybine nécessaire pour ressentir des effets hallucinogènes est de 6 à 12 mg [81].

Les modifications psychosensorielles affectent à la fois les sphères visuelles, auditives et tactiles [75, 81, 87].

La vision est modifiée. Les couleurs paraissent particulièrement vives, il est souvent fait mention d'images kaléidoscopiques. La lumière est plus intense.

En 1959, Wasson fut l'un des premiers à expérimenter sur lui-même les effets hallucinogènes des champignons. Il écrit : "ce que je voyais était plus clairement vu que tout ce que j'avais vu auparavant. A la fin, je voyais avec l'œil de l'âme, pas à travers les grossiers cristallins de mes yeux naturels" [75, 101].

Dans les hallucinations visuelles, la perception du réel constitue le point de départ qui sera déformé ou dénaturé. L'imagination et les souvenirs du sujet jouent un rôle primordial dans ces phénomènes visuels. Par sa volonté, il peut faire apparaître les visions qu'il désire [102].

Selon certains récits, la consommation de champignons contenant de la psilocybine peut entraîner des hallucinations auditives [75].

Dans ces cas, il s'agit d'une modification des sons perçus, en particulier de leur intensité. Il est parfois rapporté une sensation de bourdonnement ou de sifflement.

Pour d'autres c'est un véritable dialogue entre le consommateur et une voix imaginaire qui s'instaure. Cet effet, plus souvent décrit après une consommation de quantités importantes de champignons, se produit chez 30% des usagers. D'après les témoignages, cette voix est masculine, grave et de faible intensité. Elle exprime des émotions telles que haine, amour, calme, peur, tristesse... Certains y voient une révélation mystique, une communication avec Dieu [103].

Les modifications de la perception du toucher sont également des phénomènes hallucinatoires. Elles peuvent se manifester par des sensations de picotement, de fourmillement, d'engourdissement [75, 81].

Des troubles du goût se traduisent par des modifications de la saveur des aliments : agréables ou désagréables selon l'humeur de l'expérimentateur [89, 102].

Des modifications olfactives ont également été constatées, mais elles sont très rares [102].

Sous l'action de la psilocybine, le monde extérieur paraît étrange. Il se produit également une impression de transformation corporelle : les mains et les jambes semblent se déformer, s'allonger... Le corps paraît plus léger ou parfois plus lourd et les sensations de flottement font souvent partie de l'expérience [75, 81, 102].

4.1.2. Troubles de la personnalité

Les différentes modifications psychosensorielles peuvent, en partie, être responsables d'un syndrome de dépersonnalisation. Ces phénomènes peuvent prendre un caractère impressionnant.

Les troubles de la personnalité font partie de l'expérience. Ils se manifestent par une dépersonnalisation, un dédoublement de la personnalité. Le sujet s'observe et s'entend parler. Ces phénomènes peuvent s'accompagner de crises d'angoisse, de délire entraînant une hyperactivité, des conduites dangereuses, des réactions d'agressivité et même des tentatives d'autodestruction [75, 81, 102, 104].

4.1.3. Modification de la notion de temps et d'espace

Chez 75 % des consommateurs, la perception du temps est très perturbée : le temps s'écoule plus vite ou plus lentement. Le passé, le présent et le futur sont parfois impossibles à dissocier [75, 81, 87, 102].

Dans 63 % des cas, la perception de l'espace est différente : les objets sont déformés, tout est disproportionné [75, 81, 87, 102].

4.1.4. Modifications de l'humeur

La psilocybine entraîne constamment des modifications de l'humeur, celles-ci apparaissant à des doses relativement faibles (5 mg). En général cet effet est d'apparition précoce. Il est plus ou moins intense et varie au cours de l'expérience [81].

Des manifestations de type euphorique peuvent apparaître. Le plus souvent, elles se traduisent par des rires incontrôlés, une tendance à la jovialité, un sentiment de bien-être physique. Pour d'autres usagers, au contraire, les phases euphoriques peuvent alterner avec des phases dépressives. Ces manifestations de type dysphorique peuvent se traduire par des malaises diffus, un sentiment d'appréhension généralement dû au regret de s'être engagé dans l'expérience et à la crainte de ne pas retrouver son état normal. De véritables bouffées d'angoisse et de la paranoïa peuvent se manifester. Très souvent, le sujet passe de l'euphorie totale à une angoisse avec des pleurs [75, 81, 87, 102].

Certains sujets montrent de l'irritabilité, mais celle-ci ne dure pas.

Il faut noter que chez certains, la psilocybine entraîne un désir de compagnie alors que pour d'autres le besoin de solitude l'emporte [102].

4.2. Effets non recherchés

4.2.1. A court terme

Les troubles occasionnés par les psilocybes sont essentiellement d'ordre neurologique et psychique [75, 81, 90, 105].

Les troubles nerveux :

▪ *Les troubles neurovégétatifs*

La consommation de psilocybes entraîne une mydriase (90 % des sujets), ou beaucoup plus rarement, un myosis (6 % des sujets).

Il est souvent observé une modification de la tension artérielle et du rythme cardiaque. Des troubles vasomoteurs avec des rougeurs de la face et parfois des éruptions sur le haut du tronc peuvent apparaître.

Dans certains cas, le consommateur peut transpirer ou avoir des bouffées de chaleur.

▪ *Troubles neurologiques*

Les réflexes rotuliens sont exagérés.

Des troubles de la sensation tactile accompagnés de picotements ou de paresthésies des membres, des doigts et même de la figure sont souvent rapportés.

Le sujet peut souffrir de céphalées, de sensations vertigineuses avec une démarche ébrieuse ainsi que de troubles de l'élocution. Des spasmes musculaires ont également été observés.

▪ *Troubles intellectuels*

La psilocybine provoque des troubles de l'attention et de la conscience. Le sujet a du mal à fixer sa pensée et il est très facilement distrait. Des troubles de l'élocution et des difficultés d'écriture ont également été observés.

▪ *Troubles généraux*

75 % des sujets présentent une asthénie, parfois accompagnée de somnolence.

Des signes digestifs peuvent également apparaître avec des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales. Une incontinence urinaire apparaît dans environ 9 % des cas. Des hyperthermies et hyperglycémies, ont été rapportées.

Les troubles psychiques

Ce sont toutes les modifications psychiques précédemment citées, qui font généralement partie de l'expérience. Il est toutefois important de rappeler le risque de psychose pour le consommateur, même après une prise unique. Il s'agit le plus souvent de crises d'angoisse, de sensations de mort proche... Ces expériences très déstabilisantes peuvent entraîner une détresse et un traumatisme. Elles constituent ce que les consommateurs appellent le "mauvais voyage" ou "bad trip", au cours duquel, ils sont susceptibles d'avoir des pensées et des hallucinations effrayantes et incontrôlables.

Les troubles de la personnalité peuvent rendre le sujet particulièrement agressif et même violent dans certains cas. Ces effets sont imprévisibles et peuvent conduire à de l'autodestruction. Le sujet devient parfois dangereux pour les autres, mais aussi pour lui-même. Il a été rapporté des cas où un individu sous l'effet du champignon s'inflige des sévices corporels graves. Avec une dose très importante (supérieure à la dose optimale), l'intoxication risque de conduire à un délire et finalement au suicide.

4.2.2. A long terme

La consommation de champignons hallucinogènes à des fins récréatives n'est pas considérée comme dangereuse, étant donné qu'aucune dépendance physique n'a été décrite et qu'aucune preuve n'a été apportée sur le fait que la psilocybine pourrait entraîner des psychoses. Cependant, chez certains patients, des phénomènes de "flash-back" ont été constatés. Il s'agit d'un retour brutal du patient dans une expérience hallucinogène sans que le sujet ait repris de la drogue [81]. Le patient peut, par exemple, continuer à entendre des sons anormaux alors qu'il ne consomme plus : ce sont des phénomènes d'hallucinations récurrentes [90].

Des crises de panique persistantes consécutives à la prise de psilocybine ont déjà été observées.

Un vieillissement mental et physique prématuré a été rapporté à Mexico chez certains chamans professionnels utilisant des psilocybes régulièrement [81].

4.2.3. Les risques

La consommation de champignons hallucinogènes comporte un certain nombre de risques :

- D'abord, il existe un risque de confusion lors de l'identification du psilocybe. Même si les consommateurs de psilocybes prétendent bien connaître ces champignons, ils sont loin

d'être des experts en mycologie. De plus, comme nous l'avons déjà évoqué, il existe de nombreuses variétés de champignons présentant des caractéristiques proches de celles du *psilocybe semilanceata*, mais possédant une toxicité tout à fait différente ...

- Les consommateurs de psilocybes ne ramassent pas forcément leurs champignons eux-mêmes. Ces champignons alimentent un commerce illicite. En achetant le produit, le consommateur n'a donc aucune assurance sur sa qualité. Lors de saisies de champignons hallucinogènes, il a été retrouvé toutes sortes d'espèces. En effet, les dealers n'hésitent pas à récolter divers champignons n'ayant aucune activité psychotrope, auxquels ils rajoutent des substances telles que de la phéncyclidine ou du LSD. Ce type de pratique représente un danger considérable pour le consommateur [86].

- L'association aux IMAO (Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase) est dangereuse. Cette classe de médicaments augmente les effets de la psilocybine.

- L'injection intraveineuse de psilocybine que pratiquent certains consommateurs présente des risques non seulement à cause de la toxicité de la psilocybine, mais également à cause de ceux inhérents à toute injection. En effet, la "préparation injectable" est en réalité un extrait artisanal et l'injection de corps étrangers est donc fort probable. Le risque d'infection n'est pas non plus à écarter ...

- A ces dangers, viennent s'ajouter les risques d'accidents directement liés aux effets de la psilocybine sur "l'intellect". Toute activité requérant une attention particulière peut s'avérer dangereuse, en particulier la conduite d'un véhicule. De même, comme nous l'avons vu précédemment, la psilocybine peut conduire le consommateur à des actes de violence sur les autres et sur lui-même.

V. PHARMACOLOGIE

5.1. Mécanisme d'action

La psilocybine et la psilocine sont des molécules possédant une activité psychotrope. La psilocybine étant transformée très rapidement en psilocine dans l'organisme, c'est cette dernière qui agit. Il en va de même pour la baeocystine et la norbaeocystine qui sont également déphosphorylées [81, 102].

La ressemblance structurale de ces composés avec la sérotonine explique, très probablement, le pouvoir psychotrope des hallucinogènes : la psilocybine est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5 HT 1A et 5 HT 2A [106]. Il en résulte que les fonctions cérébrales peuvent être affectées, supprimées ou modifiées.

De plus, l'analogie des symptômes causés par la psilocybine et le LSD (substance à haute affinité pour les récepteurs sérotoninergiques) indique que les substances ont le même type d'action. Il existe d'ailleurs une tolérance croisée entre ces deux composés [81, 102].

5.2. Pharmacocinétique

5.2.1. Absorption

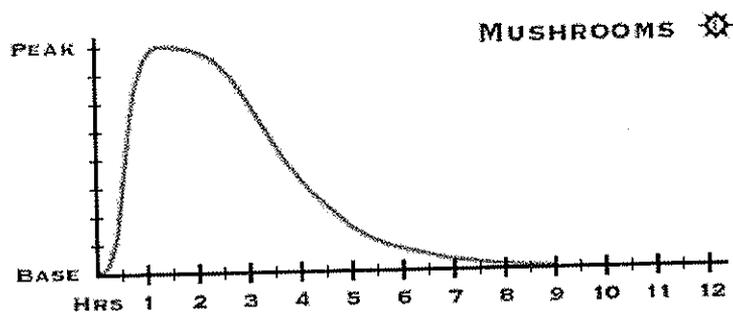
L'absorption par voie orale est d'environ 50 % de la dose ingérée [75, 81].

5.2.2. Distribution

La psilocybine est très rapidement transformée en psilocine, sous l'action d'une phosphatase alcaline. La distribution est donc la même que celle de la psilocine.

Il apparaît une accumulation de psilocine au niveau du rein et du foie en 10 à 20 minutes, et au niveau du cerveau en 25 à 30 minutes [75, 81].

Le syndrome hallucinatoire apparaît après 30 à 60 minutes, suite à l'ingestion de 10 à 20 carpophores secs (correspondant à 0,5 g à 15 g de champignons ou 10 à 25 mg de psilocybine, ou 1 mg de psilocybine par voie intraveineuse) [74]. Le pic des effets est atteint 80-90 minutes et ils se font ressentir pendant 2 à 6 heures.



Intensité des effets en fonction du temps

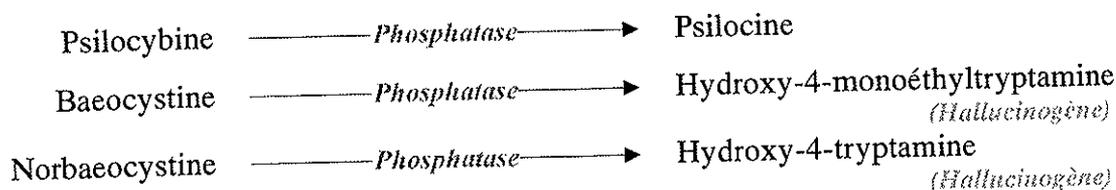
Les effets sont liés à l'augmentation des taux plasmatiques de psilocine. Cette constatation confirme les résultats d'une étude menée sur des animaux, montrant que la psilocybine est immédiatement déphosphorylée et que la psilocine est très probablement le principal composant pénétrant dans le cerveau [107].

5.2.3. Métabolisme

Le métabolisme de la psilocybine n'est pas encore parfaitement connu [75].

La baeocystine et la norbaeocystine subissent l'effet des phosphatases, tout comme la psilocybine, pour donner des composés hallucinogènes [102].

Dans l'organisme :



La dégradation de la psilocybine en psilocine ne serait pas totale selon une étude menée sur des rats auxquels une dose de psilocybine marquée au carbone 14 a été administrée (per os). Une partie de la psilocybine se trouverait inchangée dans les urines des rats [108]. Toutefois, une étude plus récente, menée par une équipe de chercheurs suisses, semble infirmer cette observation : la psilocybine serait immédiatement déphosphorylée et ainsi, impossible à retrouver après administration orale [107]. Le métabolisme de la psilocybine est donc encore controversé.

La psilocine est le véritable agent pharmacologiquement actif. Elle subit ensuite une déméthylation et se transforme en acide-4-hydroxy-indole-acétique sous l'action

vraisemblable de monoamine oxydases et d'aldéhyde déshydrogénases. Deux autres métabolites de la baeocystine et de la norbaeocystine ont été identifiés : 4-hydroxy-indole-acétaldéhyde et 4-hydroxy-tryptamine [74].

5.2.4. Elimination

L'élimination est urinaire à 65 %, biliaire et fécale (15 à 20 %) [75, 81].

VI. TOXICOLOGIE

6.1. Dépendance et Tolérance

La psilocybine est considérée comme relativement peu dangereuse. Elle serait la drogue présentant le risque de dépendance le plus bas. En effet, les champignons hallucinogènes ne semblent pas induire de dépendance physique, ni de syndrome de sevrage. Par contre, il existe une dépendance psychologique et une tolérance à la psilocybine. Ces deux phénomènes entraînent donc des prises de plus en plus importantes et rapprochées. Un point intéressant à noter est la tolérance croisée avec le LSD [81, 90].

6.2. Intoxications

La psilocybine présente une grande marge de sécurité entre les doses actives et létales et une toxicité inférieure à celle de certaines drogues telles que l'héroïne. Depuis quelques années, l'usage de ces champignons s'est accentué, et un cas d'intoxication mortelle a été constaté : un jeune homme de 22 ans, consommateur habituel de *psilocybe semilanceata* serait décédé à la suite de convulsions généralisées, alors qu'aucune autre substance n'avait été ingérée simultanément [109]. Ces champignons ne doivent donc, en aucun cas, être considérés comme inoffensifs.

Le diagnostic précoce de l'intoxication est primordial, mais difficile à établir. En effet, certaines personnes présentant une mydriase ou tout autre symptôme sympathomimétique évoquant une crise d'anxiété aiguë peuvent, en fait, être intoxiquées [96]. De plus, il est primordial de déterminer le plus vite possible, l'espèce en cause, sachant que l'on trouve diverses espèces de champignons vendues sous le nom de psilocybe. A défaut d'identification, l'élément le plus fondamental à prendre en compte, est le temps qui s'est écoulé entre la consommation et les premiers malaises ("temps de latence" ou "temps d'incubation"). Les psilocybes sont responsables d'un syndrome précoce (temps de latence de 30 minutes à 6 heures) appelé selon les ouvrages : syndrome psilocybien ou narcotinique [86, 87]. Il se manifeste par l'ensemble des effets précédemment décrits et résumés dans le tableau suivant [86, 87, 96, 110] :

Troubles neuro-sensoriels	Troubles de l'équilibre, de la coordination motrice, augmentation de l'acuité visuelle et auditive avec dissociation des sensations (les sons sont lumineux, les couleurs sonores ...), hallucinations, perte de la notion du temps et de l'espace
Troubles psychiques	Euphorie, dysphorie

Le surdosage est responsable d'une excitation forcenée pouvant conduire au suicide.

Plus rarement, convulsions et hyperthermie peuvent apparaître surtout chez l'enfant [75, 81].

Ces derniers semblent particulièrement sensibles à la psilocybine et la baeocystine [102].

Un cas de psychose paranoïaque a été rapporté chez un patient prédisposé.

Au centre antipoison de Lille, 16 cas d'intoxications aux psilocybes ont été recensés depuis 1995. Parmi ceux-ci, un patient s'est plaint de troubles du champ visuel et d'un syndrome dépressif persistant depuis plusieurs semaines alors qu'il n'avait consommé ces champignons qu'une seule fois. Tous les patients concernés, âgés de 17 à 33 ans et pour la plupart de sexe masculin, furent hospitalisés et traités en service spécialisé [90].

6.3. Traitement

Le traitement dépend de divers facteurs: l'âge de la victime, son état, la voie d'administration, le temps écoulé depuis l'absorption, la cause de l'intoxication (surdosage, confusion avec un autre champignon plus toxique)...

Dans un premier temps, il est important de limiter l'absorption des toxines et d'en favoriser l'élimination par un lavage gastrique et intestinal. L'administration d'un émétique (si le patient est conscient) peut parfois s'avérer nécessaire si l'ingestion du champignon est récente [81, 86, 87, 105]. L'induction des vomissements présente un danger d'aggravation de l'état du patient s'il était déjà agressif ou agité. Il convient d'administrer de grandes quantités de charbon, de forcer la diurèse, d'effectuer une hémoperfusion, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale [105].

Le traitement est ensuite essentiellement symptomatique. La réhydratation et la restauration de l'équilibre minéral sont souvent nécessaires [105]. Lors d'hyperthermie (surtout rencontrée chez les enfants), la méthode du bain est fortement recommandée [75]. Si le sujet convulse, le diazépam (VALIUM®) par voie rectale est conseillé en première intention. En milieu

hospitalier, l'utilisation du clonazépam (RIVOTRIL®) peut être envisagée et en cas d'inefficacité, de la phénytoïne (DILANTIN®) sera injectée, sous surveillance médicale stricte. Seules les hypertensions sévères seront traitées. Il est alors possible d'utiliser la nifédipine (LOXEN®), en intraveineuse, ou un autre inhibiteur calcique, ou encore de la clonidine (CATAPRESSAN®) en intramusculaire [75].

Le soutien psychologique est, la plupart du temps, l'essentiel du traitement. Il s'agit d'encadrer le patient lorsque celui-ci a vécu une mauvaise expérience, un "bad trip", de le réconforter et de le rassurer. Il est important de le placer dans un endroit calme et d'éviter toutes stimulations extérieures telles que la lumière intense ou le bruit [81, 86, 87]. Le recours aux tranquillisants est réservé aux cas difficiles afin de contrôler les crises, le diazépam peut dans ce cas être choisi et administré à une dose de 10 mg per os chez l'adulte et 0,1 mg/kg chez l'enfant [81]. Une surveillance doit être maintenue afin de prévenir toute tentative de suicide [86].

VII. ANALYSE

La détection et le dosage des principes actifs des champignons hallucinogènes peuvent se faire par les méthodes chromatographiques classiques : couche mince, CLHP avec détection UV ou électrochimie, CG-SM (chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse). Il est possible de doser la psilocine dans le plasma et l'urine par CLHP-ECD (chromatographie phase liquide avec détection à capture d'électrons) pendant 2 à 3 jours suivant l'ingestion de champignons [74].

7.1. Dosage des principes actifs dans les champignons

Les carpophores sont conservés à l'abri de la lumière et séchés à 40°C. On peut broyer au mortier séparément les stipes et les chapeaux. Avant l'analyse, le broyat doit être déshydraté à 110°C jusqu'à poids constant. L'extraction est faite par agitation dans du méthanol (10 ml/g de poudre). Des réactions positives aux réactifs d'Ehrlich et de Marquis permettent de suspecter la présence de psilocine et psilocybine. Elle doit donc absolument être confirmée par une méthode de chromatographie. Des méthodes classiques de chromatographie sur couche mince de gel de silice permettent de mettre en évidence 20 ng de psilocybine et 10 ng de psilocine [74].

De nombreuses méthodes de chromatographie liquide haute performance (CLHP) sont utilisables, avec un détecteur UV à 254 nm (limites de détection : psilocybine 10 ng, psilocine 7,5 ng), un détecteur fluorimétrique (limites de détection respectivement 5 ng et 20 ng) ou un détecteur électrochimique (limites de détection respectivement 5 ng et 75 pg). En phase inverse la détection peut se faire en UV à 269 nm. Les limites de détection pour la psilocybine et la psilocine sont de 10 ng. Une élégante méthode vient d'être proposée en CLHP-APCI-SM (chromatographie en phase liquide avec détection par spectrométrie de masse en ionisation chimique à pression atmosphérique) par Bogusz, comparée avec la CLHP-BD (chromatographie en phase liquide avec détection par spectrophotométrie UV, détecteur à barrettes de diodes). Les limites de détection ne sont pas précisées [74].

La chromatographie en phase gazeuse sur colonne remplie ou capillaire ne permet de doser que la psilocine totale car la psilocybine est déphosphorylée à la chaleur. Seule la formation de dérivés silylés avec le BSTFA-TMCS ((N,O-bis-(triméthylsilyl)-trifluoroacétamide)-

triméthylchlorosilane) permet de détecter la psilocybine. L'identification absolue peut-être réalisée par CG-SM. Les ions caractéristiques sont : psilocine m/z 254 et 52 ; psilocine-di-TMS m/z 348 et 58, psilocybine-tri-TMS m/z 500 et 58 [74].

Dernièrement une méthode d'électrophorèse capillaire a été proposée pour doser et identifier la psilocybine et la baeocystine [74].

7.2. Dosage dans les milieux biologiques

Dans l'urine et le plasma, il faut éviter l'oxydation de la psilocine par addition de 5 % d'acide ascorbique. Le sang doit être recueilli sans anticoagulant et le plasma isolé très rapidement. Une étape de lyophilisation et une microdialyse permettent encore de protéger de l'oxydation les composés phénoliques. L'analyse elle-même est effectuée en CLHP avec un détecteur électrochimique, avec deux colonnes par switching. Les limites de quantification sont de 0,4 ng soit 10 ng/ml d'urine [74].

VIII. AUTRES CHAMPIGNONS HALLUCINOGENES

Le *psilocybe semilanceata*, est de loin le champignon hallucinogène le plus consommé en France. Il se trouve d'ailleurs assez facilement dans certains sites du Limousin. Quelques Panaéoles comme le *Panaeolus subbalteatus*, rencontré souvent dans le fumier, qui est également une espèce hallucinogène. Consommé en France, il contient deux à trois fois moins de psilocybine que le *psilocybe semilanceata*. Bien que moins fréquent, il se trouve lui aussi, dans la région du Limousin.

Le tableau 1 présente la liste des champignons hallucinogènes contenant des alcaloïdes indoliques, rencontrés en Europe. Les noms soulignés correspondent aux champignons trouvés en Limousin (d'après les observations de M. Charbonnel, ex-enseignant à la faculté de Reims, passionné de mycologie, qui a bien voulu me faire part de ses recherches personnelles).

Enfin, d'autres champignons psychotropes sont consommés en France à des fins récréatives. Ils se différencient de ceux cités précédemment car ils ne contiennent pas de substances indoliques. Ils sont moins consommés que les psilocybes, mais sont également hallucinogènes.

A titre d'exemple, on peut citer, quelques spécimens présents en Limousin :

- Contenant des dérivés isoxazolés : *Amanita muscaria*
- Contenant des dérivés styryl pyrone :
 - *Pholliota aurivella*, *P.squarrosa*, *P.flammans*, *P.alnicola*, *P.spectabilis*
 - *Stropharia aeruginosa* et voisins
- Contenant du bore : *Mycena pura*, *M.rosea*
- Contenant des dérivés β -caboliniques : *Cortinarius infractus*

La liste de tous les champignons cités n'est pas exhaustive. A l'heure actuelle, certains sont suspectés d'avoir des propriétés hallucinogènes, mais aucune preuve n'a encore pu être apportée.

Champignons hallucinogènes rencontrés en Europe [74]

Psilocybe	P. semilanceata	Très courant, mais inégalement réparti dans toute l'Europe Psilocybine :0,19 % à 1,96 % ; psilocine :0,06 à 0,12 % ; baeocystine.
	P. cyanescens	Assez rare à rare. Sur pelouses Psilocybine :0,2 à 0,85 % ; psilocine :0,03 à 0,36 % ; baeocystine :
	P. liniformans	Très rare, Pays-Bas. Sur pelouses et prairies. Psilocybine : 0,16% ; baeocystine.
	P. turficola	Rare à très rare. Suisse, peut-être ailleurs. Sur tourbières.
Panaeolus	P. subalteatus	Rare. Dispersé dans toute l'Europe. Psilocybine : 0,08 à 0,7 % ; baeocystine.
	P. fimicola	Très courant. Pelouses mêmes urbaines
	P. olivaceus	Rare. Finlande. Pelouses et lieux herbeux. Psilocybine : 0,02 %
	P. sphinctrinus	Prairies amendées, souvent sur les bouses
	P. phalaenarum	Sur fumier de cheval
	P. antillarum	
Conocybe	C. cyanopus	Très rare. Pelouses et lieux herbeux. Psilocybine ; psilocine.
	C. filaris	
	C. blattaria	
	C. lactea	
	C. rickenii	
Pluteus	P. salicinus	Courant à très courant. Dispersé dans toute l'Europe y compris les pays scandinaves. Sur souches pourries, surtout de saules. Psilocybine : 0,05 % à 0,25 %
	P.nigroviridis	Très rare. Essentiellement en Hongrie.Psilocybine.
Inocybe	I.aeruginescens	Rare. Allemagne, Belgique, Pays-Bas, Russie. Sous les peupliers dans les lieux sableux. Psilocybine ; psilocine ; baeocystine.
	I. corydalina	Assez courant. Sous feuillus sur sol riche ou frais. Psilocybine : 0,011 à 0,032 % ; baeocystine.
	I. caelestinum	Très rare. Pays-Bas. Psilocybine : 0,03 % ; baeocystine.
	I.eriaceophorma	Rare. Sous feuillus, parfois conifères. Psilocybine : 0,1 % ; baeocystine :
	I.haemacta	Assez rare à rare. Partout en Europe. Sous feuillus à tendance nitrophile, endroits sales
	I. tricolor	Rare. Distribution non précisée
	I.pintureaui et I.psedohaemacta	Rare. Présence de dérivés indoliques suspectée mais non prouvée
Gymnopilus	G. purpuratus	Très rare. Une récolte en Allemagne Psilocybine ; psilocine ; baeocystine.
	G. spectabilis	Courant. Partout en Europe
Hypholoma	H.elongatum	Très courant. Partout en Europe. Mousses et surtout sphaignes, tourbières
	H. udum	Courant à assez courant. Partout en Europe. Bourbiers
Entoloma	E. Incanum	

Tableau 1

CONCLUSION

Les Dangers

Outre les risques inhérents à toute drogue (pharmacodépendance ...), le GHB, la kétamine et les psilocybes présentent différents dangers.

Comme nous l'avons étudié précédemment, la toxicité de ces produits entraîne une atteinte organique et par voie de conséquence des troubles physiologiques avec diverses manifestations cliniques (par exemple : des perturbations digestives, une détresse respiratoire, une insuffisance cardio-vasculaire ...).

Le GHB et la kétamine sont des drogues de synthèse. Ce sont des molécules, encore mal connues sur les plans pharmacologique et toxique, et dont les effets à long terme demeurent ignorés. Ces produits, souvent issus de laboratoires clandestins, sont fabriqués artisanalement par des chimistes improvisés. Aussi, conditionnées et vendues sous différentes présentations, la composition et la pureté de ces substances ne sont ni stables ni garanties aux consommateurs.

En ce qui concerne les psilocybes, le risque de confusion lors de la récolte peut conduire à consommer une espèce très toxique et même mortelle.

L'état psychique particulier que procure chacune de ces drogues engendre un risque d'accident pour le consommateur, qui peut en outre devenir dangereux pour son entourage. Sous l'emprise de ces produits, le sujet est incapable de discerner le bien du mal. Il devient alors une proie facile pour des délinquants qui profitent à la fois, de la soumission et de l'amnésie que ces drogues sont susceptibles d'entraîner. Ainsi, par exemple, une victime donnera docilement sa carte bleue et même son code secret à un inconnu !

Psychose des « date rape drugs »

Le GHB et la kétamine font partie des « drogues du viol ». Dans ce type de délit, l'enquête est difficile à mener. Le nombre des cas répertoriés serait inférieur à la réalité, et ce, pour plusieurs raisons:

- lors du bilan sanguin, effectué par le médecin en présence d'un patient en état de choc, il est peu probable qu'il demande, en première intention, le dépistage du GHB ou de la kétamine. Ces molécules ayant une durée de vie très brève dans l'organisme, sont, de ce fait, rarement dépistées.

- l'amnésie provoquée par ces produits, retarde la prise de conscience par la victime, du crime qu'elle a subi. Ainsi, elle ne porte pas toujours plainte, ou déclare le viol trop tardivement, lorsque le produit responsable est éliminé.

Depuis quelques temps, ces « drogues du viol » soulèvent une certaine psychose dans le "monde de la nuit". Et même si certains parlent de rumeur « de l'ordre du fantasme », le problème est bien réel. Il est donc nécessaire d'attirer l'attention des victimes potentielles, mais aussi celle de nos tutelles sur ce danger, et peut-être, de faire en sorte que la recherche toxicologique devienne systématique dans ce type de délit.

Peut-on maîtriser ces consommations ?

La réponse est loin d'être évidente ! Ces produits sont effectivement très faciles à obtenir, l'Internet constituant une véritable source d'approvisionnement. Pour s'en procurer, de nombreux sites existent : il suffit de remplir un bon de commande !

De plus, la synthèse de GHB nécessite des composants et un matériel simple, en vente en toute légalité dans le commerce. La kétamine est largement disponible sur le marché clandestin alimenté par la spécialité pharmaceutique dérobée dans les hôpitaux ou les cliniques vétérinaires.

Aucune solution efficace ne peut exister pour maîtriser la consommation de champignons hallucinogènes. La matière première est, hélas, facile à se procurer : il suffit d'une bonne paire de bottes ! La loi interdit cette cueillette, mais malheureusement, cette mesure reste un vœu pieux étant donné que son application n'est pas contrôlable. De toute façon, les spores de psilocybes sont en vente sur Internet, et la culture relativement simple.

Pourrait-on juguler la consommation de ces drogues ? Ceci est peu vraisemblable. Même en admettant qu'une "solution miracle" existe, il est certain que les utilisateurs n'auront aucun mal à trouver des substances analogues. C'est ainsi que les amateurs de GHB ont recherché des produits de substitution, en particulier, les solvants, les décapants.... Alors, que faire ? Faudra-t-il supprimer tous les solvants du marché ? Cette mesure n'est, évidemment, pas concevable tant leur utilité est grande. De plus, il y a fort à penser que d'autres produits chimiques seraient vite envisagés en remplacement. Il s'agit d'une véritable "fuite en avant". La première difficulté pour le service de la répression des fraudes, est d'être immédiatement informé de l'apparition de nouveaux produits et d'en connaître la molécule de base. La deuxième est de soumettre aussitôt le produit à la classification des stupéfiants, permettant

ainsi de poursuivre dealers et consommateurs. Dans ce domaine, les pouvoirs publics accusent un certain retard, l'imagination des trafiquants étant extraordinairement fertile.

Diversification des consommateurs et banalisation de l'usage des drogues

Le milieu techno est l'un des plus étudiés actuellement en matière de consommation de psychotropes en raison de la libre circulation des produits dans ce type de manifestations, mais aussi, de la facilité avec laquelle beaucoup d'usagers en parlent. Toutefois, on ne peut pas réduire l'usage de drogues à rave et techno. La consommation de ces nouvelles substances déborde actuellement du cadre des soirées de musique techno et se retrouve aussi dans le monde des loisirs, du sport ou du sexe. Ces consommations spécifiques se sont progressivement étendues à des soirées organisées dans des établissements spécialisés (bars, discothèques,...) ainsi qu'à d'autres lieux de loisirs [111].

La consommation de ces produits entre dans un cadre global de banalisation de l'usage de substances psychotropes. Ainsi, on peut dénombrer, par exemple : les hallucinogènes, les benzodiazépines et les antidépresseurs, le speed et la cocaïne, le haschich et l'alcool. Chaque drogue de cette liste est utilisée pour des propriétés particulières. Ainsi, les hallucinogènes le sont pour leur pouvoir déstructurant, les drogues de synthèse pour leur intérêt festif, les benzodiazépines et les antidépresseurs pour leurs effets anti-stress, le speed et la cocaïne pour améliorer les performances, le haschisch et l'alcool comme euphorisants. Dans ce catalogue, nous avons choisi de porter notre étude, plus spécialement, sur les drogues d'usage festif. Celles-ci font chaque jour de nouveaux adeptes qui ne se considèrent d'ailleurs généralement pas comme des toxicomanes au sens propre du terme. Ils veulent faire la fête et même la pousser à son paroxysme. Ils ne pensent pas qu'il peut être plus dangereux de consommer du GHB que des tranquillisants, des stimulants, de l'alcool ou du tabac. L'usage de ces produits est devenu banal : par exemple, on voit des cadres qui consomment des amphétamines pour accroître leurs capacités intellectuelles et augmenter leurs performances générales, et des calmants pour se détresser. De nos jours, l'homme recherche une solution chimique à tous ses problèmes existentiels et ne veut pas voir les risques que cette "facilité" peut engendrer.

La tolérance de l'opinion et des gouvernements européens sur le sujet aggrave cette banalisation. Des "Coffee Shops" fleurissent aux Pays-Bas. Il s'agit de magasins tout à fait ordinaires, dans lesquels toute personne majeure peut se procurer et consommer jusqu'à 5 grammes de cannabis en toute légalité [112]. En France, même si le gouvernement est

beaucoup moins permissif, le Conseil National du Sida (CNS) recommande dans une déclaration en date du 06 septembre 2001 « l'abandon de l'incrimination pénale de l'usage personnel de stupéfiants dans un cadre privé » [113]. En effet, il semblerait que l'interdit rajoute un plaisir supplémentaire chez certains. Cependant, il nous paraît illusoire de penser que la dépénalisation stopperait la consommation faite par ces usagers. Par contre, elle risquerait de tenter des individus qui, jusque-là, étaient découragés par un risque pénal, même minime. De plus, une telle tolérance des pouvoirs publics peut laisser croire que cette consommation ne présente pas de danger.

Il convient de penser, comme Mr. Gérard Cagni (directeur de la société d'entre aide et d'action psychologique) que la drogue, synthétique ou naturelle, est « un des plus gros problèmes sur terre » [9], étant donné :

- la difficulté de contrôler la consommation,
- la diversité des produits,
- leur renouvellement incessant et rapide.

L'évolution de la société, qui pousse à toujours améliorer les performances, donne à l'homme moderne stressé bien des raisons de vouloir s'échapper de la réalité. Les drogues risquent donc d'avoir encore un bel avenir.

BIBLIOGRAPHIE

1. DELAMARE-J, DELAMARE-F, GELIS-MALVILLE-E et al.
Le Garnier Delamare. Dictionnaire des termes de médecine (24^{ème} édition).
Paris : Maloine, 1995
2. PELLETIER-M
Rapport de la mission d'étude sur l'ensemble des problèmes de la drogue.
Paris : La documentation Française, 1978
3. RICHARD-D
Toxicologie environnement législation.
Groupe liaisons SA, 1993, Vol. 1, Collection le moniteur internat
4. CARLET-JM
Toxicomanie aux médicaments.
Th. : Pharmacie : Limoges : 1989 ; n°303
5. TOUITOU-Y
Risques toxiques des médicaments (7^{ème} édition).
Diplôme d'état Infirmier(e)
MASSON, 1993
6. COSTES-JM
Tendances récentes sur les consommations de produits psychoactifs et la composition des substances de synthèse.
OFDT, 2000, n°7
7. Les drogues d'aujourd'hui : usages et risques.
Lutte contre les drogues et prévention des dépendances. Dossier de presse du 25 février 2000.
www.drogues.gouv.fr, 2000
8. Interview VSD de Mr Gilles Leclair.
VSD, 11 février 1999 : 59
9. PALAU-P
Les nouvelles drogues arrivent sur le marché.
LE BIEN PUBLIC, 25 février 1999
10. DORE-C
L'enfer des nouvelles drogues.
LE FIGARO, 28 août 1999
11. GALLIOT-GUILLEY-M, FOMPEYDIE-D, BAZARD-JP et al.
Drogues de synthèse dans les ambiances festives « technos ».
Psychotropes, 2000, Vol.6, n°2 : 151-157

12. BISMUTH-C, GALLIOT-GUILLEY-M
Drogues psychoactives des « rave-parties ».
Le concours médical – Formation, 2001, Vol. 123(23) : 1577-1581
13. LESHNER-A
Hallucinogens and dissociative drugs.
NIDA Research Report Series, Publication n° 01-4209 du NIH (National Institutes of Health)
du 13 Mars 2001
14. SUEUR-C, BENEZECH-A, DENIAU-D et al.
Les substances hallucinogènes et leurs usages thérapeutiques. Revue de la littérature. Partie I.
Revue documentaire TOXIBASE, 1999, n°4
15. ROY-P
Kouchner et Chevènement partent en guerre contre les nouvelles drogues de synthèse.
LE QUOTIDIEN DU MEDECIN, 01 Avril 1999
16. Du médicament à la drogue. Un anesthésique qui sent le soufre.
SCIENCES ET AVENIR, Juin 1997 : 46-47
17. GHB Information (gamma-butyrate)
www.vitalchemistry.com/french/Info_02.html, 2001
18. MORGENTHALER-J, JOY-D
GHB (gamma-hydroxybutyrate).
www.erowid.org/chemicals/ghb/ghb_faq.shtml, 2000
19. SUEUR-C, BENEZECH-A, DENIAU-D et al.
Les substances hallucinogènes et leurs usages thérapeutiques. Revue de la littérature. Partie 2.
Revue documentaire TOXIBASE, 2000, n°1
20. DELILE-JM
Note sur le GHB.
Bordeaux : CEID, 1998
21. ARWIDSON-P, BATEL-P, BAUDIER-F et al.
Drogues savoir plus risquer moins.
Drogues et dépendances. Le livre d'information. Ce qu'il faut savoir sur les drogues, leurs
effets et leurs dangers.
Vanves : CFES, 2000
22. MARWICK-C
Coma-Inducing Drug GHB May be reclassified
JAMA, 1997, Vol. 277: 1505-1506
www.erowid.org/chemicals/ghb/ghb_journal25.shtml

23. LALIBERTE-M

Toxicologie clinique-Toxicité du gamma-butyrolactone et du gamma-hydroxybutyrate.
Bulletin d'Information Toxicologique de juillet 2000, publication de la Direction de la toxicologie humaine-Institut national de santé publique du Québec, 2000, Vol. 16, n° 3

24. DELILE-JM

Note sur le GHB.

INTERVENTIONS, 1999, n°68

24 (bis). VIERA-A.J, YATES-S.W

Toxic Ingestion of Gamma-Hydroxybutyric Acid.

South Med J, 1999, Vol. 92, n°4 : 404-405

www.erowid.org/chemicals/ghb/ghb_journal24.shtml

25. NIDA's Community Epidemiology Work Group (CEWG)

Clubs Drugs

Community Drug Alert Bulletin, 2001

www.nida.nih.gov/ClubAlert/ClubDrugAlert.html

26. NORDENBERG-T

The Death of the Party: All the Rave, GHB's Hazards Go Unheeded.

FDA Consumer magazine - U.S. Food and Drug Administration, 2000

www.fda.gov/fdac/features/2000/200_ghb.html

27. FONTAINE-A, FONTANA-C, VERCHERE-C, VISCHI-S

Pratiques et représentations émergentes dans le champ de l'usage des drogues en France.-

OFDT-Juillet 99 – Juin 2000

LIRESS (RAS Lab.), 2001

28. GHYSEL-MH

LE GHB: L'acide Gamma Hydroxy Butyrique. Revue de la littérature.

TOXICORAMA, 1999, Vol. 11, n°1

29. LALLEMAND-A

Les nouveaux produits : le GHB.

Le Soir en ligne, www.lesoir.be, 2000

30. COHRY-O

Liquid X :What is GHB.

www.erowid.org/chemicals/ghb/ghb_media2.shtml, 2000

31. G.H.B

www.technoplus.org/ghb.html, 2001

32. SAUVAGEON-X, VIARD-P

Les produits de l'anesthésie, les Guides de l' AP-HP.

Paris : DOIN, 1993

33. DUVALDESTIN-P
Pharmacologie en pratique anesthésique.
Paris : MASSON, 1986
34. BAUMEVILLE-M, BEGAUD-B, HARAMBURU-F et al.
Anesthésiques et *rave parties*.
Pharmacodépendance, Réseau Sentinelle de Pharmaciens en Aquitaine, 2001, n°59
35. LEFEBVRE-L
Après l'Ecstasy, le "Liquid Ecstasy".
Bulletin d'information toxicologique, 1997, Vol. 13, n° 4
36. OFDT
Tendances Récentes, rapport TREND-mars 2000.
Lezay : PAIRAULT, 2000
37. Le GHB (Gamma hydroxybutyrate)
www.etape.qc.ca/drogues/ghb.html, 2001
38. Children Hospital Philadelphia Poison Control Center
L'acide gamma-hydroxybutyrique : un danger en croissance.
TOXTALK, 1998
www.allerg.qc.ca/gammahydrox.html
39. ZUKIN-S
Before the Subcommittee on Oversight and Investigations, Committee on Commerce, U.S. House of Representatives.
Congressional Testimony, 1999
www.nida.nih.gov/testimony/3-11-99Testimony.html
40. GHB Neuropharmacology
www.erowid.org/chemicals/ghb/ghb_info.shtml, 2000
41. BISMUTH-C, BAUD-F, CONSO-F, DALLY-S et al.
Toxicologie clinique - Anesthésiques gazeux et volatils. (5^{ème} Edition)
Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000
42. HERTGEN-P
Pratique de l'analgésie et de la sédation préhospitalières
Th. : Médecine : Nancy : 1995 ; n°95
43. TUNNICLIFF-G.
Sites of action of gamma-hydroxybutyrate (GHB) – a neuroactive drug with abuse potential
J Toxicol Clin Toxicol 1997, Vol. 35, n°6 : 581-590
44. SERB
Gamma-OH : Document de synthèse thérapeutique.
Paris : Société d'Etudes et de Recherches Biologiques - SERB Informations, 1998

45. NIDA, National Institutes of Health
Club Drugs.
NIDA INFOFAX, 2001
www.nida.nih.gov/Infobox/Clubdrugs.html
46. NIDA, National Institutes of Health
Rohypnol and GHB.
NIDA INFOFAX, 2001
www.nida.nih.gov/infobox/RohypnolGHB.html
47. SCHLATTER-J, SITBON-N, SAULNIER-JL
Drugs and drug abusers.
Presse Med, 2001, Vol. 30, n°6 : 282-287
48. SU-M, TRAUB-S, HUSSAIN-E et al.
1,4-Butanediol withdrawal complicated by urinary retention.
J Toxicol Clin Toxicol, 2001, Vol. 39, n°5 : 433-584
49. QUAND-L, DESAI-M, KRANER-J et al.
4-methylpyrazole (4-MP, ANTIZOL[®]) decreases *in vivo* blood GHB concentrations and toxicity from 1,4-butanediol (1,4-BD).
J Toxicol Clin Toxicol, 2001, Vol. 39, n°5 : 433-584
50. KENT-J
Kétamine : "Metaprograming From Within the Eye of the Storm".
The Resonance Project-Winter 1997/98 (2^{ème} Edition), 1998
www.erowid.org/
51. Kétamine Basics
www.erowid.org/chemicals/ketamine/ketamine_basics.shtml, 2001
52. DJEZZAR-S, DALLY-S
La kétamine.
Le courrier des addictions, fiche thérapeutique n°8, 2000, Vol. 2, n°3
53. Ketamine ('K', Special K, Vitamin K)
<http://area51.upsu.plym.ac.uk>, 2001
54. Trafic de kétamine
LE QUOTIDIEN DU MEDECIN, 2 novembre 1999
55. Hôpitaux de Rouen
"Arborescence *composés chimiques organiques* : sites francophones"
www.chu-rouen.fr/ssf/prod/composeschimiquesorganiques.htm, 2001
56. LAMY-M, SCHERPERELL-P
Pharmacologie en anesthésiologie
Paris : Pradel, 1994

57. Merck Index (12^{ème} Edition)
Merck & Co. 1996
58. Le dossier technique de la kétamine
PARKE-DAVIS, Dossier d'AMM, 1997
59. KINTZ-P
Toxicologie et pharmacologie médico-légales.
ELSEVIER, 1998, Collection OPTIONBIO
60. YOSHITSUGU-Y, MICHITERU-O, SATORU-K et al.
Stereoselective high-performance liquid chromatographic determination of ketamine and its active metabolite, norketamine, in human plasma.
J Chrom B, 2000, n°746 : 227-231
61. TRAVERSON-M
La kétamine anesthésie les « raves » clandestines.
Interdépendances, 1997, n°26
62. RICHARD-D, SENON-JL
Dictionnaire des Drogues, des toxicomanies et des dépendances.
Paris : LAROUSSE – BORDAS, 1999
63. GILLOT-N, UNKA-D, FRANCOIS-P
De plus en plus dur, de plus en plus risqué pour l'usager.
VSD, 11 Février 1999
64. ANDRILLON-C
La kétamine sous clef mais pas sous embargo.
LA DEPECHE VETERINAIRE, 1^{er} septembre 2001, n°690
- 65 ANDRILLON-C
La kétamine : un stupéfiant de plus en plus *light*.
LA DEPECHE VETERINAIRE, 13 octobre 2001, n°696
66. KENT-J, PIERLUCA-I
The ketamine Konundrum, Molecular models.
www.erowid.org, 1996
67. JANSEN-KLR
Ketamine and Quantum Psychiatry
Asylum : Psychedelics & Psychiatry, 1999, Vol. 11, n°3 : 19-21
68. JANSEN-KLR
Using Ketamine to Induce the Near-Death Experience: Mechanism of Action and Therapeutic Potential
Yearbook for Ethnomedicine and the Study of Consciousness, 4^{ème} édition
C.RATSCH ; J.R.BAKER, 1995
www.leda.lycadeum.org

69. GOSGNACH-M, CHAUVIN-M, RIOU-B
Anesthésie Réanimation d'aujourd'hui-Pharmacologie en Anesthésie-Réanimation
Arnette Initiatives Santé, 1998
70. RAMEL-P, COLAS-P, SAVART-M
Identification et dosage de la kétamine en vue de son analyse dans les produits de saisie.
TOXICORAMA, 1999, Vol. 11, n°3
71. BRUNETON-J
Pharmacognosie – Phytochimie, Plantes médicinales. (2^{ème} édition)
Technique et Documentation-Lavoisier, 1993
72. Psilocybe Mushroom History.
www.erowid.org, 1999
73. Mushrooms timeline.
www.erowid.org, 2001
74. DEVEAUX-M, COURTECUISSÉ-R, GOSSET-D
Champignons hallucinogènes d'Europe : aspects botaniques et toxicologiques.
TOXICORAMA, 1998, Vol.10, n°2 : 80-83
75. MINAIRE-C
Le genre *Psilocybe* en Haute – Loire.
Th. : Pharmacie : Lyon : 1997 ; n°19
76. HEIM-R
Les Champignons Toxiques et Hallucinogènes.
BOUBÉE, 1978
77. LOHRER-F, KAISER-R.
Biological hallucinogens. New patterns of substance abuse in young addicts?
Der Nervenarzt, 1999, Vol. 70, n°11 : 1029-1033
78. CHOQUET-M, LEDOUX-S, HASSLER-C et al.
Consommations de substances psychoactives chez les 14-18 ans scolarisés : premiers résultats
de l'enquête ESPAD 1999 – Evolution 1993-1999.
Publication de l'OFDT, 2000
79. PIERROT-M, JOSSE-P, RASPILLER-MF et al.
Intoxications by hallucinogenic mushrooms.
Paris : Ann Med Interne, 2000
80. BABAKHANIAN-RV, BUSHUEV-ES, KAZANKOV-SP, KOSTYRKO-TA
The toxicological aspects of poisonings by psilocybine-containing mushrooms.
Sud Med Ekspert, 1997, Vol. 40, n°3 : 20-22

81. GEOFFRION-V
Les champignons psychédéliques.
Th. : Pharmacie : Lyon : 1998 ; n°12
82. FLÜCK-M
Quel est donc ce champignon ?
Paris: NATHAN, 1997
83. RUDGLEY-R
The Encyclopaedia of Psychoactive Substances.
Little, Brown and Company, 1998
84. BON-M
Champignons de France et d'Europe occidentale.
ARTHAUD, 1988
85. BECKER-G
Champignons. (11^{ème} édition)
Paris: GRÜND, 1983
86. PRIVAT-G, ANDARY-C, RASCOL-J.P
Les intoxications par les champignons (espèces responsables, symptômes, substances toxiques, traitements), Classification et clefs des principaux genres, liste des principales espèces de la région.
Montpellier : ARCEAUX, 1991
87. HEIM-R
Champignons d'Europe.
N. BOUBEE & Cie, 1969
88. Psilocybe semilanceata (Fr. ex Fr.) Kummer.
www.egora.fr, 1998
89. Psilocybe
www.ac-nancy-metz.fr/pres-etab/lapicque/Opinfo00/Fournier/legislation.html, 2000
90. Centre Anti Poison de Lille
Champignons hallucinogènes.
Centre Anti Poison Magazine, 1999, n°5
www.chru-lille.fr/cap/ca5-99nov2.html
91. MUSSHOF-F, MADEA-B, BEIKE-J
Hallucinogenic mushrooms on the German market – simple instructions for examination and identification.
Forensic Sci Int, 2000, Vol. 113, n°1-3 : 389-395
92. BOGUSZ-MJ, MAIER-RD, SCHAFFER-AT, ERKENS-M
Honey with Psilocybe mushrooms : a revival of a very old preparation on the drug market ?
Int J Legal Med, 1998, Vol. 111, n°3 : 147-150

93. Psilocybe
www.theraphosa.com/Champignon/Psilocybe.html, 2001
94. Mushroom basics
www.erowid.org, 2001
95. Psilocybin, Psilocin, and Magic Mushroom Dosages
www.erowid.org, 2001
96. LASSEN-JF, RAVN-HB, LASSEN-SF
Hallucinogenic psilocybine containing mushrooms, Toxins contained in Danish wild mushrooms.
Ugeskr Laeger, 1990, Vol. 152, n° 5 : 314-317
97. BOROWIAK-KS, CIECHANOWSKI-K, WALOSZCZYK-P
Psilocybin mushroom (*Psilocybe semilanceata*) intoxication with myocardial infarction.
J Toxicol Clin Toxicol 1998, Vol. 36, n°1-2 : 47-49
98. BABAKHANIAN-RV, BUSHUEV-ES, ZENKEVICH-IG et al.
The forensic chemical study of psilocybine – containing fungi.
Kuz'minykh KSSud Med Ekspert, 1998, Vol. 41, n°6 : 24-26
99. HEIM-R, WASSON-RG.
Les champignons hallucinogènes du Mexique.
Paris : Ed. du Muséum d'Histoire Naturelle, 1958
100. Psilocybin Mushroom Chemistry
www.erowid.org, 2001
101. ALLEN-JW, MERLIN-MD, JANSEN-KLR
An Ethnomycological Review of Psychoactive Agarics in Australia and New Zealand.
J. Psychoactive Drugs, 1991, Vol. 23 : 39-69
102. CURT-M
Champignons hallucinogènes.
Th. : Pharmacie : Lyon : 1982 ; n°108
103. BEACH-H
Listening for the Logos: a study of reports of audible voices at high doses of Psilocybin.
Newsletter of the Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, MAPS, 1997, Vol. 7,
n°1 : 12-17
104. PEDEN-NR, PRINGLE-SD, CROOKS-J
The problem of psilocybin mushroom abuse.
Hum Toxicol, 1982, Vol. 1, n°4 : 417-424

105. KOHN-R, MOT'OVSKA-Z

Mushroom poisoning – classification, symptoms and therapy.

Vnitr Lek, 1997, Vol. 43, n°4 : 230-233

106. VOLLENWEIDER-FX, VONTOBEL-P, HELL-D, LEENDERS-KL

5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man - a PET study with [¹¹C]raclopride.

Neuropsychopharmacology, 1999, Vol. 20, n°5 : 424-433

107. VOLLENWEIDER-F

Swiss research with psilocybin, ketamine, MDMA and other psychedelics.

Newletter of the Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, MAPS, 1995, Vol.6 n°1

www.maps.org/news-letter/v06n1/06132swi.html

108. ABOUL-ENEIN-HY

Psilocybin : a pharmacological profile.

Am. J. Pharm., 1974, Vol. 146, n°3 : 91-95

109. GERAULT-A, PICART-D

Intoxication mortelle à la suite de la consommation volontaire et en groupe de champignons hallucinogènes.

Bull. Soc. Myc. France, 1996, Vol. 112 : 1-14

110. CATHALA-B, CHAVANT-L, DURRIEU-G et al.

Intoxication par les champignons. Symptômes – Traitement, 2^{ème} édition

111. OGD (Observatoire Géopolitique des Drogues)

La géopolitique mondiale des drogues 1997/1998. Rapport annuel.

www.ogd.org, 1998

112. MARTINEAU-H, GOMART-E

Les *Coffee-shops* aux Pays-Bas : la tolérance à la néerlandaise.

OFDT, 2001, n°11

113. DE CHARRETTE-L

Drogues : Kouchner veut dépénaliser la consommation.

LE FIGARO, 10 septembre 2001

www.lefigaro.fr

ABREVIATIONS

AAE : Acide aminé excitateur
BHE : Barrière hématoencéphalique
CDC : Center for disease control and prevention
CEIP : Centre d'étude et d'information sur les pharmacodépendances
CFES : Comité français d'éducation pour la santé
CLHP : Chromatographie liquide haute performance
CG : Chromatographie phase gazeuse
DL50 : Dose létale 50%
FDA : Food and drug administration
FID: Détecteur à ionisation de flamme
GABA : Acide gamma aminobutyrique
GBL : Gamma butyrolactone
GHB : Acide gamma hydroxybutyrique
ICP : Emission atomique par plasma induit haute fréquence
LSD : Diéthylamide de l'acide lysergique (Lyserg-säure-diäthylamid)
MDM : Médecins du monde
MDMA : 3, 4-méthylènedioxymétamphétamine
MILDT : Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie
NIDA : National institute on drug abuse
NMDA : N-méthyl-d-aspartate
NPD : Détecteur azote – phosphore
OCRTIS : Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants
OFDT : Observatoire français des drogues et des toxicomanies
OGD: Observatoire géopolitique des drogues
PCP : Phencyclidine
RMN : Résonance magnétique nucléaire
SEDAP : Société d'entraide et d'action psychologique
SIM : Single ion monitoring
SINTES : Système d'identification national des toxiques et substances
SM : Spectrométrie de masse
SNC : Système nerveux central
SPME : micro-extraction phase solide
TMS : Triméthylsilane
TREND : tendances récentes et nouvelles drogues
uma : unité de masse atomique

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- *d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- *d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

En aucun cas, je ne consentirai 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 couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 354.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

L'usage des drogues festives est en pleine expansion. Il paraît correspondre à l'attente des adeptes du mouvement techno. Les *rave parties* sont l'occasion pour les amateurs de se livrer, dans un lieu privilégié, à la consommation de drogues. Les produits utilisés sont très variés et bien souvent leurs propriétés pharmacologiques et toxicologiques sont mal connues. Les effets recherchés par les utilisateurs sont, le plus souvent, une sensation de bien-être et d'euphorie, un effet sociabilisant et une expérience psychédélique. Le GHB, la kétamine et les psilocybes sont des exemples de produits consommés à des fins récréatives. L'idée reçue que ces drogues seraient peu toxiques et le fait que les usagers auraient tendance à ne pas se considérer comme étant des toxicomanes inquiètent les spécialistes. Force est de constater que chacune de ces drogues comporte de nombreux dangers, et peut entraîner des effets toxiques potentiellement mortels.

MOTS CLES :

- drogues d'usage festif
 - rave parties
 - GHB, kétamine, psilocybes
-

TITLE :

Some current recreational drugs: GHB, ketamine, psilocybes

SUMMARY :

Recreational drugs abuse is booming. This phenomenon seems to correspond to the "Techno Movement's" appearance. *Rave parties* are a common place for drugs consumption. Products used are various and their pharmacological and toxicological properties are often not fully understood. Expected effects are most frequently, a feeling of well-being, euphoria, lowering of inhibition and psychedelic experiences. GHB, ketamine and psilocybes are examples of recreational drugs. There is general acceptance amongst users that these products are of low toxicity. The fact that consumers tend not to consider they are drug addicts, worries specialists. In reality, these drugs are very dangerous and can be implicated in severe poisonous effects even lethal intoxication.

KEY WORDS :

- recreational drugs
 - rave parties
 - GHB, ketamine, psilocybes
-

JURY :

Président : Monsieur le Professeur LACHATRE
Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur GAULIER
Juge : Monsieur le Docteur LAGORCE
