

Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 19 mars 2018

Par

Frédéric HERAULT

Né(e) le 20 septembre 1988 à Dourdan

**Etude netnographique des retours d'expérience des usagers des
nouvelles benzodiazépines de synthèse**

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Franck SAINT-MARCOUX.....Président
M. le Docteur Souleiman EL BALKHI.....Directeur
Mme. le Docteur Christelle POUGET.....Co-Directeur
Mme. le Docteur Hélène GENIAUX.....Juge
M. le Docteur André NGUYEN.....Membre invité





Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 19 mars 2018

Par Frédéric HERAULT

Né(e) le 20 septembre 1988 à Dourdan

**Etude netnographique des retours d'expérience des usagers des
nouvelles benzodiazépines de synthèse**

EXAMINATEURS

M. le Professeur Franck SAINT-MARCOUX.....Président
M. le Docteur Souleiman EL BALKHI..... Directeur
Mme. le Docteur Christelle POUGET.....Co-Directeur
Mme. le Docteur Hélène GENIAUX.....Juge
M. le Docteur André NGUYEN.....Membre invité



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2017

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 ^{er} novembre 2018)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 ^{er} novembre 2016 pour 2 ans)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

Remerciements

A Monsieur le Docteur Souleiman EL BALKHI,

Je voulais te remercier de m'avoir accompagné tout au long de la rédaction de cette thèse, ta disponibilité et ta gentillesse m'ont été d'une grande aide et ce travail n'aurait jamais pu aboutir sans tes précieux conseils. Je souhaite à tous mes futurs confrères d'avoir un directeur de thèse aussi impliqué que toi dans la rédaction de ce travail.

A Monsieur le Professeur Franck SAINT-MARCOUX,

Je souhaitais vous remercier pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider ce jury et de juger mon travail, ainsi que pour tous les enseignements apportés au cours du cursus.

A Madame le Docteur Christelle POUGET,

Je souhaitais vous remercier pour toute l'aide que vous m'avez apporté durant la rédaction de cette thèse, ainsi que d'avoir accepté de la co-diriger.

A Madame le Docteur Hélène GENIAUX,

Je tenais à te remercier pour m'avoir orienté vers le Docteur Souleiman EL BALKHI au tout début de ce travail, pour ta gentillesse lors du stage de 5^e année hospitalo-universitaire et pour avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur André NGUYEN,

Je souhaitais vous remercier pour m'avoir initialement suggéré le thème des nouveaux produits de synthèse, pour m'avoir orienté en vue de la rédaction de ce travail et pour avoir accepté de juger mon travail.

A tous mes proches, amis, famille,

Votre présence et votre soutien m'ont permis de grandir et de traverser sereinement ces années d'études. Merci d'avoir fait partie de cette aventure !

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Avant-propos et définition de la netnographie.....	14
A. Etat des lieux et rappels bibliographiques.....	15
I. Nouvelles drogues, émergence et amplitude du phénomène.....	15
I.1. Terminologies.....	15
I.2. Historique de l'émergence des nouvelles drogues de synthèse.....	16
I.3. Amplitude actuelle du phénomène.....	20
I.4. Législation.....	23
II. Les benzodiazépines.....	25
II.1. Historique.....	25
II.2. Structure.....	25
II.3. Mécanisme d'action.....	26
II.4. Activité pharmacologique.....	27
II.5. Ampleur d'utilisation et tendance récente.....	29
II.6. Risques liés à la consommation.....	30
II.7. Tolérance, accoutumance, dépendance et sevrage.....	31
II.8. Usage détourné.....	32
III. Les nouvelles benzodiazépines de synthèse.....	35
III.1. Description, définition.....	35
III.2. Historique de l'émergence des nouvelles benzodiazépines de synthèse.....	35
III.3. Tableau récapitulatif exhaustif des molécules existantes.....	36
III.4. Facteurs de risques associés à la consommation d'une nouvelle benzodiazépine de synthèse.....	39
III.5. Dangereusité et décès associés aux nouvelles benzodiazépines de synthèse.....	39
III.6. Statut juridique.....	40
Travaux personnels.....	42
B. Contexte et objectifs.....	43
C. Méthodologie.....	44
I. Sélection des forums.....	44
II. Sélection des nouvelles benzodiazépines de synthèse incluses.....	45
III. Sélection des <i>trip reports</i>	45
IV. Profil des participants.....	46
V. Analyse des données avec la méthode EPP.....	46
VI. Considérations éthiques.....	48

D. Résultats et discussion.....	49
E. Analyse structurale.....	66
I. Données scientifiques de la relation structure-activité.....	67
II. Projection de l'activité des nouvelles benzodiazépines de synthèse d'après l'analyse de la relation structure-activité.....	69
III. Relation structure-activité versus classement selon les retours d'expérience.....	79
III.1. Activité anxiolytique.....	79
III.2. Activité hypnotique.....	81
III.3. Activité myorelaxante.....	83
III.4. Activité sédatrice.....	85
F. Discussion générale.....	87
Conclusion.....	91
Références bibliographiques.....	92
Annexes.....	102
Annexe 1. Etizolam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>	103
Annexe 2. Deschloroétizolam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>	104
Annexe 3. Metizolam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>	105
Annexe 4. Diclazepam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>	106
Annexe 5. Nifoxipam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>	107
Annexe 6. Clonazolam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>	108
Annexe 7. Flubromazepam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>	109
Annexe 8. Flubromazolam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>	110
Annexe 9. Pyrazolam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>	111
Annexe 10. Méclonazepam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>	112
Serment de Galien.....	113

Table des illustrations

Figure 1 : Structure de l'amphétamine.....	16
Figure 2 : Structure du 1-benzylpipérazine ou « BZP »	17
Figure 3 : Structure de la cathinone.....	18
Figure 4 : Structure du cannabinoïde de synthèse JWH-018	19
Figure 5 : Structure d'une 1,4 benzodiazépine avec numérotation atomique et positions de substitutions.....	25
Figure 6 : Représentation schématique d'un récepteur GABA-A avec les sous-unités α , β et γ	26

Table des tableaux

Tableau 1: Affinité de diverses benzodiazépines pour chaque sous-type du GABA.....	28
Tableau 2 : Tableau récapitulatif de l'ensemble des BZD de synthèse répertoriées par les organismes internationaux.....	38
Tableau 3 : Sites internet hébergeant les <i>trip reports</i> sélectionnés et nombre respectifs.....	49
Tableau 4 : Unités de sens et thèmes associés obtenus par la méthode EPP pour les dix molécules étudiées.....	50
Tableau 5 : Effets ressentis - <i>nombre d'unité de sens par molécule</i>	53
Tableau 6 : Effets indésirables - <i>nombre d'unité de sens par molécule</i>	56
Tableau 7 : Habitudes de consommation (1) - <i>nombre d'unités de sens par molécule</i>	59
Tableau 8 : Habitudes de consommation (2) - <i>nombre d'unités de sens par molécule</i>	61
Tableau 9 : Intensité relative sur les composantes de l'action des benzodiazépines - <i>estimation à partir des trip reports</i>	64
Tableau 10 : Présence des groupements favorables à l'activité chez les nouvelles benzodiazépines de synthèse.....	69
Tableau 11 : Nouvelles benzodiazépines de synthèse 7-nitro substituées.....	73
Tableau 12 : Nouvelles benzodiazépines de synthèse 7-bromo substituées.....	75
Tableau 13 : Nouvelles benzodiazépines de synthèse 7-chloro substituées.....	76
Tableau 14 : Nouvelles thiénodiazépines de synthèse.....	78

Glossaire

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
EMCDDA	Observatoire européen des drogues et toxicomanies
EPP	<i>Empirical phenomenological psychology</i>
GABA	Acide γ -aminobutyrique
MDMA	3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine
NBS	Nouvelle benzodiazépine de synthèse
NPS	Nouveau produit de synthèse
OFDT	Observatoire français des drogues et toxicomanies
OMS	Organisation mondiale de la santé
TR	<i>Trips reports</i> = retours d'expérience
UNODC	Office des nations unies contre la drogue et le crime

Avant-propos et définition de la netnographie

La netnographie est « une méthode d'enquête qualitative qui utilise Internet comme source de données en s'appuyant sur l'analyse comportementale des communautés virtuelles de consommation. Elle analyse les actes communicationnels des membres d'une communauté virtuelle de consommation dans le but de produire une connaissance nouvelle relative à l'objet de consommation autour duquel gravite la communauté. » [1]

Initialement employée dans le domaine du marketing, cette méthode a été utilisée à plusieurs reprises par des scientifiques pour étudier les nouveaux produits de synthèse notamment lors de deux études récentes en 2016 [2] et en Juillet 2017 [3].

En effet les nouveaux produits de synthèse (NPS) se prêtent particulièrement à cette méthode d'étude : la démocratisation d'internet depuis les années 2000 a favorisé l'essor de ces substances tout en favorisant les circuits de production, de distribution et de vente. De plus, grâce à Internet, des forums spécialisés ont commencé à voir le jour, où les propriétés de ces produits étaient ouvertement discutées entre les usagers.

En se référant à la définition de la netnographie ci-dessus, les « communautés virtuelles de consommation » correspondent aux usagers et l'« objet de consommation autour duquel gravite la communauté » est le nouveau produit de synthèse. L'étude de ces produits par cette méthode est par conséquent justifiée.

Nous nous sommes intéressés dans ce travail à analyser les actes communicationnels des membres de la communauté des usagers des nouveaux produits de synthèse. En effet, des forums de discussions spécialisés fleurissent sur internet et sont régulièrement alimentés par ce qui s'appelle des retours d'expérience. Actuellement, les forums et les retours d'expérience constituent une source d'informations non exploitée jusqu'à présent. Dans ce travail nous rapportons une analyse détaillée de retours d'expérience d'usagers de nouvelles benzodiazépines de synthèse (NBS). Cette classe de molécule ne représentant que 2% du nombre total de NPS mais elle est responsable de la majorité des décès.

L'analyse détaillée a été réalisée par la méthode « Empirical Phenomenological Psychological » (EPP). Cette méthode a déjà été utilisée dans de multiples études et dans des domaines très vastes et très récemment pour l'étude des effets de la méthoxétamine, un autre NPS.

L'analyse structurale des NBS étudiée ici a été ensuite réalisée afin confirmer les effets ressentis et rapportés par les usagers dans les forums.

A. Etat des lieux et rappels bibliographiques

I. Nouvelles drogues, émergence et amplitude du phénomène

I.1. Terminologies

Les nouveaux produits de synthèse (NPS) ou “New psychoactive substances” sont des « molécules toxicomanogènes, consommées sous forme pure ou après une préparation et qui ne sont pas contrôlées par la convention internationale sur les stupéfiants de 1961 ou par la convention sur les substances psychotropes de 1971 mais qui pourraient poser une menace pour la santé publique » [4][5]. Il est à noter que le terme “nouveaux” ne se réfère pas forcément à des molécules récemment synthétisées mais à une mise à disposition récente sur le marché sans aucune autorisation. Pour la très grande majorité, les effets pharmacologiques et toxiques des NPS n’ont jamais été évalués.

Généralement, le terme NPS désigne un éventail très hétérogène de substances qui imitent les effets de différents produits illicites historiques tels que l’ecstasy, l’amphétamine, la cocaïne, le cannabis, etc.... Leur structure moléculaire peut se rapprocher de celle des drogues historiques sans être tout à fait identique. Cette spécificité leur permet, au moins à court terme, de contourner la législation sur les stupéfiants ; certains sont classés, d’autres n’ont pas de statut juridique clair. Généralement achetés sur Internet, les NPS sont connus soit par leur nom chimique, soit à travers des noms commerciaux.

Le terme « designer drug » a été employé pour la première fois en 1984 [6] face à l’émergence de ces nouvelles drogues mais d’autres appellations peuvent être retrouvées dans la littérature telles que : les “Research chemicals”, “Legal highs”, “Bath salts”, “Spice”... Ces appellations ont des origines très différentes. “Research chemicals”, par exemple, est un terme utilisé par les sites internet spécialisés où les produits sont présentés pour être des substances chimiques destinées uniquement à la recherche scientifique et médicale, et par conséquent non destinées à la consommation humaine ou vétérinaire. “Legal highs” est un terme qui englobe toutes les molécules dont la consommation n’est pas illégale et utilisées dans un but récréatif.

Le terme NPS est la seule terminologie internationale de référence mise en place par le bureau des Nations Unies sur la drogue et le crime (« United Nations Office on Drugs and Crime » - « UNODC »).

I.2. Historique de l'émergence des nouvelles drogues de synthèse

Dans un article paru en 1988, Henderson G. prédit que *“les drogues du futur ne seront plus naturelles mais synthétisées à partir de produits chimiques largement disponibles. Elles seront puissantes, sélectives et commercialisées avec une grande ingéniosité”*. La Californie faisait face alors à l'émergence de produits dérivés du fentanyl et synthétisés dans des laboratoires clandestins. Des dérivés tels que le α -méthylfentanyl et le 3-méthylfentanyl ainsi que des dérivés de l' α -prodine ont commencé à apparaître au milieu des années 1970 et ont fait des centaines de morts en 10 ans [7]. Ces molécules étaient définies comme des analogues ou des “cousines chimiques” des drogues prohibées tout en ayant des effets similaires. Le 3-méthylfentanyl reste à ce jour la drogue la plus puissante mise sur le marché avec des effets dix fois plus importants que l'héroïne. C'est avec l'émergence de ces nouvelles drogues que le terme « designer drug » a été employé pour la première fois en 1984 [6].

Moins de 20 ans après, les exemples se sont multipliés et des dizaines de molécules ont émergé sur la scène des drogues récréatives avec des caractéristiques anticipées par Henderson. Même si l'histoire de l'émergence des nouvelles drogues a été marquée par quelques molécules emblématiques, les cycles de développement-production-distribution voire de disparition ont évolué au cours des trois dernières décennies. Leur étude ci-après est décomposée par famille chimique

I.2.1 Les amphétaminiques

Les dérivés amphétaminiques, notamment les dérivés issus de la substitution du cycle aromatique de l'amphétamine (structure figure 1) représentent la première évolution des nouvelles drogues avec l'apparition de molécules dont les effets pharmacologiques étaient nouveaux. Il s'agissait d'effet empathogène et entactogène, deux termes synonymes désignant des substances induisant un effet d'empathie chez le consommateur.

Une des molécules les plus importantes est la MDMA (3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine). Initialement synthétisée par le laboratoire Merck en 1914, cette molécule a d'abord été étudiée en tant qu'anorexigène et n'avait jamais passé le stade de la recherche. Suite aux publications des travaux d'Alexander Shulgin en 1976 dans ses livres TIHKAL et PIHKAL, la synthèse simplifiée d'amphétamines, y

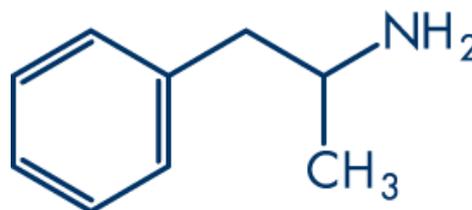


Figure 1: Structure de l'amphétamine

Source : EMCDDA

<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/amphetamine/fr>

compris de la MDMA, devenait possible par les laboratoires clandestins [8]. La popularisation de la MDMA et d'autres amphétamines s'est effectuée principalement grâce aux milieux festifs. C'est le cas du DOM (2,5-DiméthOxy-4-Méthylamphétamine), aussi appelé « STP » pour « Sérénité-Tranquillité-Paix ». L'interdiction de ces amphétamines a eu lieu au milieu des années 1980 suite à plusieurs décès au cours des "rave parties".

La 2C-T-7, une autre phenéthylamine, est aussi un exemple historique notable par rapport à son circuit de distribution. Cette drogue a aussi été synthétisée suite à la publication des travaux de Shulgin en 1986 et a fait son apparition sur le marché autour de 1997 dans les "smart shops" allemands [9].

Tout au long des années 1990, un certain nombre de dérivés de la tryptamine sont apparus grâce au livre TIHKAL mais n'ont jamais eu un grand succès à cause de leurs effets hallucinogènes importants. Les nouveaux dérivés amphotaminiques se présentaient sous forme de comprimés portant des logos caractéristiques et étaient vendus par les réseaux criminels comme étant de "l'Ecstasy". Pourtant, le terme Ecstasy désignait généralement la MDMA.

1.2.2 Les dérivés pipéraziniques

Après la période PIHKAL, les dérivés pipéraziniques ont commencé à émerger avec une nouvelle façon de découvrir de nouvelles drogues. Quelques dérivés pipéraziniques étaient issus de molécules mises au point par l'industrie pharmaceutique mais qui n'ont jamais eu d'autorisation de mise sur le marché, sont apparus.

La molécule emblématique de cette famille est la 1-benzylpipérazine (BZP, figure 2), consommée pour ses propriétés stimulantes et euphorisantes. La BZP était promue pour être une alternative plus sûre que la méthamphétamine. Les dérivés pipéraziniques ont pénétré le marché européen autour de 2004 sous le nom d'Ecstasy légale et contenaient la BZP accompagnée de 3-TFMPP (1-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine) et de mCPP (1-(3-chlorophényl)pipérazine) à des teneurs variables. En 2006, l'EMCDDA estimait que 10% environ des comprimés de drogues vendues en Europe contenaient de la mCPP.

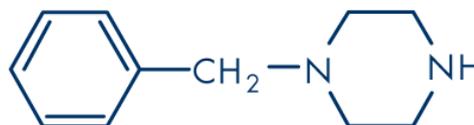


Figure 2: Structure du 1-benzylpipérazine ou « BZP »

Source : EMCDDA
<<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp/fr>>

La commercialisation des pipérazines a rapidement évolué au cours des années suivantes. Vendus sous formes de comprimés portant des logos à l'instar de l'Ecstasy à ces débuts, les produits ont commencé à être disponibles sous forme de poudre. D'autre part, en l'absence de statut juridique, les fabricants de ces produits n'étaient plus des laboratoires clandestins mais des compagnies de produits chimiques officielles basées majoritairement en Asie [10].

I.2.3 Les cathinones

La cathine et la cathinone (figure 3) sont les principaux actifs psychostimulants présents dans les feuilles du khat (*Catha Edulis*). Les feuilles de cette plante sont mâchées par les habitants de la corne d'Afrique et du Yémen à l'instar des feuilles de coca en Amérique du sud. La cathine a été isolée dans les années 1920 et, en parallèle, a eu lieu la découverte de deux importants produits de synthèse : la méthcathinone ou l'éphédrone et la 4-méthylmethcathinone ou la méphédrone. Structurellement proches des amphétaminiques, les dérivés de la cathine et de la cathinone (isolée seulement en 1975) ont été largement développés tout au long du 20ème siècle à des fins thérapeutiques. Un certain nombre de médicaments antidépresseurs et stimulants ont vu le jour suite à ces développements, le bupropion étant le plus connu [11].

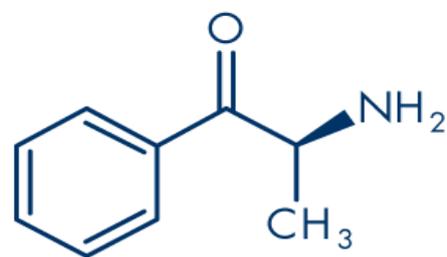


Figure 3: Structure de la cathinone

Source : EMCDDA
<<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones/fr>>

Toutefois, le potentiel de dépendance et d'abus de ces dérivés avait été rapporté dès 1970 en URSS et en 1990 aux USA ce qui a conduit à l'interdiction de la cathine, de la cathinone et de la méthcathinone en 1994.

Dix ans après, un nombre important de dérivés de la cathinone a commencé à apparaître sur le marché des "legal highs". La méthylone, médicament antiparkinsonien breveté mais jamais commercialisé, a émergé au Japon en 2004 sous le nom de "Explosion", ainsi qu'aux Pays-Bas. La méthylone était un des premiers produits de synthèse à être proposé dans les head shop et sur internet. Elle a été suivie 2 à 3 ans après par la méphédrone qui a eu un immense succès et est devenue la 4ème drogue la plus utilisée en Angleterre en 2009, derrière le cannabis, la MDMA et la cocaïne. Malgré l'interdiction en Angleterre en 2010 de toute la classe chimique, des dérivés contenant des analogues naphthyle sont apparus portant les noms NRG-1, NRG-2 et NRG-3.

I.2.4. Les cannabinoïdes de synthèse

Les cannabinoïdes de synthèse, ou plus précisément les agonistes du récepteur cannabinique CB1, sont étudiés depuis plus d'une quarantaine d'années à des fins thérapeutiques dans le traitement de la douleur. Mais à ce jour, aucun candidat n'a réussi à apporter l'effet recherché sans que des effets psychoactifs indésirables ne soient présents.

Parmi les recherches les plus marquantes, figurent celles de John W. Huffman (JWH) qui a travaillé sur le développement d'un grand nombre d'agonistes des récepteurs CB1 et CB2 afin d'étudier les interactions liées aux récepteurs. A partir de 2008, des cannabinoïdes de synthèse consommés à but récréatif tels que le JWH-018 (Figure 4) ont commencé à être détectés dans les mélanges d'herbes à fumer vendus sous le nom de "Spice". Généralement, les spices, appelés aussi "cannabis légal" contiennent des molécules dont la structure chimique n'est pas forcément liée au THC ou aux cannabinoïdes présents naturellement dans le chanvre indien. Les cannabinoïdes de synthèse peuvent, en effet, avoir une structure proche du THC comme le HU-210 ou très différente comme le CP47,497. Toutes ces molécules sont, toutefois, des agonistes des récepteurs cannabinoïdes CB1 et plus ou moins des récepteurs CB2 [12].

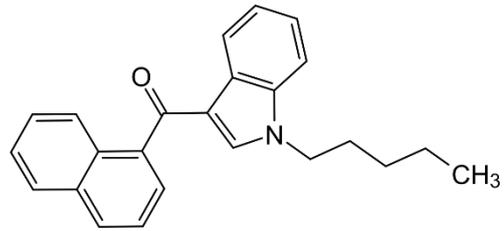


Figure 4: Structure du cannabinoïde de synthèse JWH-018

Source : OMS

<http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_5_review.pdf>

Le JWH-018 a été rapidement inscrit sur la liste des stupéfiants en Allemagne en 2009 mais a été remplacé quelques mois après par son analogue le JWH-073 pour contourner la loi. Cet exemple représente le début du jeu "du chat et de la souris" entre les autorités et les trafiquants. La première génération des cannabinoïdes de synthèse s'est répandue rapidement en 2008 – 2009 avec des molécules phares : JWH-018, JWH-073, JWH-200, CP-47,497 et HU-210.

Entre 2008 et 2013, l'EMCDDA a recensé plus de 100 molécules appartenant aux cannabinoïdes de synthèse ce qui représentaient la part la plus importante des NPS identifiés en Europe à l'époque (de 27 à 47 %) [13].

Des dérivés du JWH-018 ont commencé à émerger par la suite tels que les dérivés fluorés comme le AB-FUBINICA, JWH-071, MN-18, UR-144.

I.2.5. Les divers

Même si les derniers NPS restent des stimulants du système nerveux central, leurs structures chimiques sont maintenant d'origines très variées. Des dérivés de la kétamine, de la phéncyclidine, de l'arécoline, du pipradrol, d'aminopropylbenzofurane ou même de la cocaïne sont apparus dernièrement. Les nouvelles benzodiazépines de synthèse (NBS) ou les *Designer benzodiazepines* sont un autre exemple notable auquel nous nous sommes particulièrement intéressés dans ce travail.

La diversité des molécules, de leurs origines, et la croissance fulgurante du nombre de produits créent des défis analytiques, juridiques et de santé publique supplémentaires.

L'absence totale de données pharmacologiques et toxicologiques sur la majorité des NPS représente toutefois une lacune importante pour les professionnels de santé impliqués.

I.3. Amplitude actuelle du phénomène

I.3.1. Les classes moléculaires concernées

Les nouveaux produits de synthèse peuvent être classés en 8 groupes : les hallucinogènes, les cannabinoïdes, les lysergamides, les entactogènes, les opioïdes, les dissociatifs, les analogues du méthylphénidate et les NBS que nous avons choisi d'étudier plus en détail.

I.3.2. Nombre de molécules recensées et évolution récente

Le nombre de nouveaux produits de synthèse recensés par l'UNDOC était 166 en 2009 et 251 en 2012 [14]. Il y a eu une forte diminution du nombre de « nouveaux » NPS identifiés chaque année depuis 2009 (2009 : 102 ; 2010 : 40 ; 2011 : 37 ; 2012 : 8).

Néanmoins, une étude récente de 2015 [15] montre une nouvelle résurgence du phénomène : 101 NPS ont été primo-reportés en 2014 portant le nombre total de molécules connues à plus de 450 à cette date. Parmi ces 450 molécules recensées, 299 ont été détectés en Europe pour la seule année 2013. Ce chiffre est assez alarmant car il montre que les 2/3 des molécules connues sont encore consommées et qu'il y a relativement peu de molécules devenues obsolètes. Le nombre de saisies entre 2008 et 2013 a été multiplié par 7 pour un total de 46730, correspondant à plus de 3,1 tonnes de produits.

Les 2 classes de molécules les plus saisies en 2013 par les autorités sont les cathinones (plus de 10000 saisies) et les cannabinoïdes (plus de 20000 saisies soit près de la

moitié du total des saisies) [15].

I.3.3. Un phénomène mondial

Les NPS de synthèse sont au centre d'un nouveau problème de santé publique, pas uniquement en occident mais dans tous les pays du monde : en 2012 une étude des nations unies a montré que sur 80 pays collaborateurs, 70 avaient rapporté l'émergence du phénomène des NPS [14]. La réponse apportée doit donc se faire à l'échelle mondiale avec idéalement une harmonisation des législations de chaque pays afin de lutter efficacement contre ce phénomène. Ainsi, pour la seule année 2014, l'EMCDDA a publié 16 alertes de santé publique en réponse à de sérieux méfaits causés par ces drogues [15] et a demandé une évaluation des risques par le comité scientifique pour 6 molécules NPS.

Comme symbole du problème de santé publique posé par ces molécules et la rapidité de leur expansion, on note l'exemple du stimulant 4,4'-DMAR et de l'opioïde MT-45 nouvellement synthétisés en 2014 et qui ont causé 59 décès en une seule année [15].

I.3.4. Prévalence de la consommation

Comme dans tous les phénomènes de toxicomanie, il est particulièrement difficile d'estimer le nombre et la proportion de personnes concernées. Ici cette tendance est d'autant plus marquée que les molécules incriminées sont peu voire pas connues des autorités et leur nombre très conséquent et en augmentation constante. Il existe cependant une enquête réalisée en 2014 auprès de 13000 jeunes âgés de 15 à 24 ans habitant dans l'union européenne (« 2014 flash eurobarometer »), à propos de leur consommation en NPS [16].

Il s'avère que 8% d'entre eux ont déclaré avoir consommé au moins une fois un NPS (contre 5% en 2011) dont 3% au cours de l'année écoulée. Les pays les plus touchés sont l'Irlande (22%) suivie de l'Espagne (13%) et la France avec 12% de consommateurs.

Le résultat en détail chez les jeunes français est le suivant : 3% « oui sur les 30 derniers jours », 5% « oui sur les 12 derniers mois » et 4% « oui, il y a plus d'un an ». La France a connu l'une des plus fortes progressions de consommation (+7 : de 5% à 12%) entre 2011 et 2014 [16].

En comparant ces chiffres avec ceux des drogues « conventionnelles » [17], les NPS se classent en terme de consommation en deçà de l'alcool, du tabac et du cannabis, mais au même niveau que les anxiolytiques/hypnotiques qui sont légaux et prescrits et bien au-dessus de la MDMA, l'ecstasy, la cocaïne et l'héroïne.

I.3.5. Les sources et moyens d'approvisionnement pour le consommateur

L'enquête « 2014 flash eurobarometer » [16] évoquée précédemment a aussi demandé aux consommateurs de NPS sur les 12 derniers mois quel avait été leur mode d'approvisionnement. Les résultats obtenus sont : 68% « acheté ou donné par un ami », souvent caractéristique d'une primo-consommation ou d'une consommation rare, la connaissance de dealer ou de site internet spécialisé n'étant alors pas nécessaire et la démarche d'approvisionnement n'étant pas volontaire, 27% « acheté à un dealer », profil consommateur régulier, démarche volontaire d'approvisionnement, 10% « magasin spécialisé » et 3% « achat sur internet », traduisant des profils de consommateur régulier avec une démarche volontaire d'approvisionnement.

Une autre enquête de 2015 réalisée par « i-trend » (internet tools for research in Europe on new drugs) en collaboration avec l'OFDT a mis en évidence des résultats différents dans une population française [18]. La moitié des consommateurs y déclarent avoir acheté les NPS eux même sur internet, alors qu'un quart auraient eu une dernière consommation gratuite, *via* des amis, et un autre quart aurait procuré les NPS *via* un dealer ou un ami. Cette différence s'explique, d'une part par la différence de population étudiée : 15-25 ans seulement pour la première étude alors que l'étude « i-trend » a inclus des personnes de tout âges, avec un âge médian de 28 ans ; et par l'évolution du mode d'approvisionnement au profit d'internet avec des sites plus nombreux et mieux référencés au détriment des dealers de rue, d'autre part.

I.3.5.1. L'achat *via* internet

Il existe plusieurs plateformes et moyens d'achats des nouveaux produits de synthèse sur internet [18].

Les « RC-shops » : sur ces sites, les nouveaux produits de synthèse sont appelés par leur dénomination chimique, le marketing est peu, voire pas présent, le packaging est peu attrayant, les substances étant destinées uniquement à la recherche (selon les vendeurs). Environ 3 acheteurs sur 4 durant l'année écoulée sont passés par ce canal. Pour la moitié d'entre eux, il s'agit du mode unique d'approvisionnement.

Les « commercial shops » : sur ces sites, les nouveaux produits de synthèse sont appelés par leur nom scientifique mais aussi par leur nom « commercial ». Les produits sont « marketés », dans des emballages aux couleurs attractives. Ils sont à destination d'un public plus jeune, moins averti sur ces substances et plus sensible à la mise en valeur du produit (22% des acheteurs)

L'achat *via* le *deepweb* : c'est une partie d'internet qui regroupe toutes les pages internet non référencées par les moteurs de recherche. Une partie du *deepweb* est appelée le

darknet et abrite des sites internet aux contenus illégaux, permettant entre autres d'acheter des substances illicites. Les usagers qui achètent sur ce genre de site sont pour la plupart avertis, souvent consommateurs réguliers (24% des acheteurs).

En 2014, 108 sites francophones de vente en ligne ont été recensés [17]. La fréquence d'achat sur internet au cours des 12 derniers mois est de plus de 6 fois chez 12%, de 2 à 5 fois chez 28% et d'une fois chez 15% des sondés [18]. Le prix du panier moyen par acheteur est de 99 euros [18].

I.4. Législation

Le cadre législatif de ces produits est défini par l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants en France [19]. Cet arrêté est composé de 4 annexes qui sont des listes de substances, étoffées au fur et à mesure du temps et des nouvelles drogues par d'autres arrêtés complétant la liste de substances prohibées.

Les annexes I, II, III, IV de l'arrêté du 22 février 1990 correspondent à la transposition en droit français des tableaux I, II, III, IV de la convention internationale des stupéfiants de 1961 [20]. Les annexes I (notamment morphine, héroïne, cocaïne, cannabis) et II (codéine) correspondent aux tableaux I et IV, l'annexe III (amphétamines, LSD) correspond aux tableaux III et IV enfin l'annexe IV est constituée de substances psychoactives non classées au plan international (nouvelles substances, champignons hallucinogènes). La majorité des nouveaux produits de synthèse seront inscrits à l'annexe IV.

Chronologie :

De 2009 à 2011 ont été ajoutés à l'annexe IV, par arrêtés successifs à l'annexe IV plusieurs cannabinoïdes [21], la méphédrone [22] et la 4-fluoroamphétamine [23].

L'arrêté du 27 juillet 2012 marque un tournant dans la lutte contre les nouveaux produits de synthèse. Plutôt que de compléter l'arrêté du 22 février 1990 n'a pas été complété par une ou plusieurs molécules classées individuellement, le législateur a appliqué une approche « générique », c'est à dire que toutes les molécules dérivées par des groupements mentionnés dans l'arrêté de la molécule interdite (en l'occurrence la cathinone) ont été de facto classés dans cette liste. Cette nouvelle approche permet au législateur de réagir rapidement sans avoir besoin de nommer explicitement chaque molécule. Le retard perpétuel de la loi sur les trafiquants est ainsi minimisé, car des molécules sont interdites avant même d'avoir été potentiellement synthétisées. Cela permet comme pour les cathinones de prohiber une famille entière de nouveaux produits de synthèse en un seul arrêté. De plus, l'efficacité de la prohibition a été démontrée dans la lutte contre les nouveaux produits de synthèse : l'exemple

le plus marquant est la méphédrone qui est passée de la quatrième drogue la plus populaire au Royaume-Uni en 2009 à une drogue beaucoup plus confidentielle aujourd'hui rencontrée surtout dans certains milieux du monde de la nuit.

De 2013 à 2015 ont été ajoutés chronologiquement et par arrêtés successifs à l'annexe IV le 5-IT [24], la méthoxétamine [25] et l'éthylphénidate [26].

L'arrêté du 19 mai 2015 a vu l'ajout de plusieurs cannabinoïdes ainsi qu'un nombre conséquent de familles : naphthoylindoles, naphthylméthylindoles, naphthoylpyrroles, naphthylidèneindènes et naphthylméthylindènes, phénylacétylindoles, cyclohexylphénols, benzoylindoles ainsi que tous leurs dérivés [27].

La démarche d'ajout de familles entières s'est poursuivie avec l'ajout des phényléthylamines et alpha-méthylphénéthylamines en 2015, puis de plusieurs molécules, phénylacétone, RH-34 [28], acétylfentanyl, MT-45 (opioïde dérivé de la pipérazine) à l'annexe I et 4-4'-DMAR (psychostimulant entactogène) et alpha-PVP (psychostimulant également appelé « flakka ») à l'annexe III.

L'arrêté du 31 mars 2017 a vu l'ajout de 3 molécules « uniques » ainsi que de 17 familles de cannabinoïdes de synthèse afin de couvrir au mieux l'ensemble de ces molécules les NPS les plus répandus [29]. La dernière mise à jour date de mai 2017 avec l'ajout des stéréoisomères de la kétamine [30].

Les NBS qui font l'objet de cette thèse ne sont pas classées en tant que stupéfiants mais sont réglementées par l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances psychotropes [31]. Nous étudierons la question de leur légalité dans la partie III.

II. Les benzodiazépines

II.1. Historique

La première benzodiazépine a été synthétisée par Léo Sternbach, un chimiste de Hoffman-Laroche® en 1955 [32]. Cette molécule nommée chlordiazépoxyde fut commercialisée en 1960 sous le nom de spécialité Librium®. Le laboratoire a continué ses recherches à partir de cette molécule en cherchant à augmenter son activité et c'est ainsi que le diazépam (Valium®) a été commercialisé en 1963. Le succès de ces 2 molécules a permis le remplacement rapide des sédatifs et hypnotiques utilisés précédemment et à partir des années 70, les laboratoires concurrents de Hoffman-Laroche se sont mis à la recherche d'analogues appartenant à cette famille.

Lors de la décennie suivante, l'oxazepam (SERESTA®), le chlorazepate dipotassique (TRANXENE®), le clonazepam (RIVOTRIL®) et le lorazepam (TEMESTA®) ont fait leur apparition sur le marché. Toutes ces molécules sont encore très fréquemment prescrites aujourd'hui malgré leur ancienneté.

Leur succès était tel qu'à la fin des années 1970, les benzodiazépines étaient les molécules les plus prescrites avec 40 milliards d'unités consommées par an [32]. Aux Etats-Unis, en 1978 et 1979, 2 années record en terme de consommation de benzodiazépines, 2,3 milliards de comprimés de Valium® ont été consommés par an.

A partir des années 80, une défiance vis à vis de ces molécules a commencé à s'installer dans l'opinion publique et parmi les médecins, suite aux abus et aux cas de dépendance rapportés.

II.2. Structure

Le noyau de base (figure 5) comprend l'association d'un cycle benzène et d'un hétérocycle à 7 atomes dont 2 atomes d'azote (« diaz ») la plupart du temps positionnés en positions 1 et 4 d'où le nom « 1,4-benzodiazépine ». Majoritairement, on trouve un cycle benzénique en position 5. La structure de base peut être substituée en diverses positions conférant à chaque molécule des propriétés et une activité différente.

Les différentes positions de substitutions

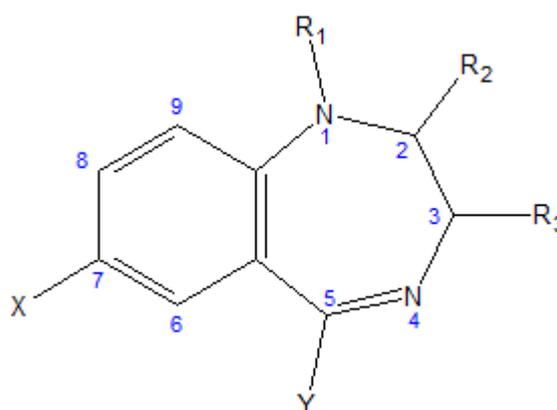


Figure 5: structure d'une 1,4 benzodiazépine avec numérotation atomique et positions de substitutions

Source : Cours de chimie thérapeutique du Professeur Jacques Buxeraud

sont 1 et 2 (par exemple avec un hétérocycle azoté pour la famille des triazolobenzodiazépine), 3, 7 et enfin 2' (sur le cycle benzénique en position 5).

II.3. Mécanisme d'action

Le GABA (ou acide gamma-aminobutyrique) est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Ce neurotransmetteur va se fixer sur deux types de récepteurs : les récepteurs ionotropes (ou récepteurs canaux) perméables aux ions (surtout chlorure) nommés GABA-A et les récepteurs métabotropes nommés GABA-B. Les benzodiazépines se fixent sur un site des récepteurs GABA-A différent de celui du GABA qui induit une plus grande affinité de ce dernier pour le GABA. Elle se fixe à l'interface des sous unités α et γ alors que le GABA se fixe à l'interface des unités α et β (cf : figure 6 ci-contre). On parle d'effet allostérique positif.

La fixation sur les récepteurs GABA-A entraîne un afflux d'ions chlorure qui hyperpolarise le neurone post-synaptique et l'inhibe, ce qui aboutit à une diminution du potentiel d'action.

Le complexe GABA-A-canal chlore est composé de 5 sous unités (2 chaînes alpha, 2 chaînes beta et une chaîne gamma). Chaque sous unité peut être constituée de plusieurs isoformes : α de 1 à 6 mais seuls $\alpha 1$ $\alpha 2$ $\alpha 3$ $\alpha 5$ sont sensibles aux benzodiazépines, β de 1 à 4 mais seul $\beta 3$ est sensible aux benzodiazépines et γ de 1 à 3 mais seul $\gamma 2$ est sensible aux benzodiazépines. Les sous unités sont elles-mêmes constituées de 4 hélices transmembranaires.

Il existe donc un nombre considérable de variantes des récepteurs GABA. Par exemple, GABA-A1 est constitué de $2\alpha 1$, $2\beta 2$, $1\gamma 2$ (figure 6).

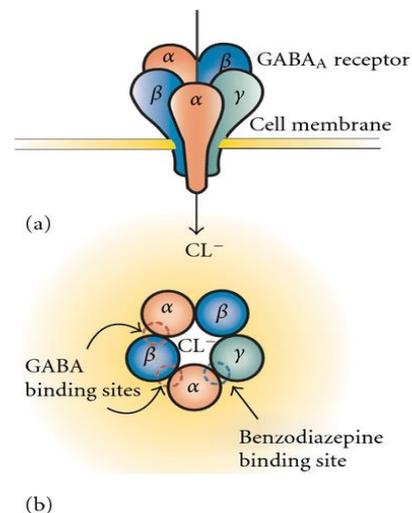


Figure 6 : Représentation schématique d'un récepteur GABA-A avec les sous-unités α , β et γ

Source : [33]

II.4. Activité pharmacologique

L'étude de l'activité pharmacologique des benzodiazépines découle directement du mécanisme d'action et de la fixation aux sous-unités qui composent le GABA-A [34]. Chaque sous-type α , β , γ est responsable d'un ou plusieurs effets à l'origine de l'action pharmacologique : $\alpha 1$ module la sédation, la dépression respiratoire, l'activité hypnotique, l'ataxie, la déficience motrice, l'amnésie et l'action anticonvulsivante ; $\alpha 2$ module l'anxiolyse et la désinhibition ; $\alpha 3$ module l'anxiolyse, l'activité anticonvulsivante et la relaxation musculaire ; $\alpha 5$ module l'apprentissage et la mémoire, l'amnésie et la sédation mineure. Aussi, $\alpha 3$ et $\alpha 5$ modulent le traitement des informations sensori-motrices. Les sous-types $\beta 3$ modulent l'action anticonvulsivante, la sédation mineure, la relaxation musculaire et différents effets liés à la respiration. $\beta 3$ est le récepteur des barbituriques. Les sous-types $\gamma 2$ sont responsables de la dépendance physique et de la dépression respiratoire.

Toutes les benzodiazépines se lient à ces sous-types, ce qui explique qu'elles possèdent toutes les 5 composantes de leur action pharmacologique que sont l'activité anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivante, myorelaxante et amnésiante. Leur niveau d'affinité pour ces sous-types varie d'une molécule à l'autre, d'où les effets plus ou moins marqués de chaque molécule pour chaque action et les différentes indications qui en découlent.

Les niveaux d'affinité, pour chaque sous-type, des diverses benzodiazépines sont répertoriés dans le tableau 1 ci-après [34].

TABLEAU 1
Affinité de diverses benzodiazépines pour chaque sous-type du GABA

Affinité	α1		α2			α3		γ2		β3	
	++	+/-	++	+	--	++	+	++	+/-	++	+/-
Adinazolam							X				
Alprazolam		X	X				X	X			X
Bromazepam		X	X			X					
Brotizolam	X				X			X			
Camazepam		X	X								
Chlordiazepoxide		X (--)			X		X		X		
Clonazepam		X	X			X		X			
Clorazepate		X					X				
Diazepam		X	X			X			X		X
Estazolam		X					X	X			
Flunitrazepam	X			X		X		X			
Flurazepam		X					X				
Flutoprazepam	X		X					X			
Halazepam				X							
Loprazolam	X		X					X			
Lorazepam		X	X			X		X			
Lormetazepam	X		X					X			
Medazepam		X									
Midazolam	X			X				X			
Nimétazepam	X					X		X			
Nitrazepam	X		X					X		X	
Nordazepam		X									
Oxazepam		X		X					X		
Phenazepam				X		X					
Prazepam				X							
Quazepam		X			X						
Temazepam	X			X		X		X		X	
Tetrazepam					X	X					
Triazolam	X				X			X		X	

Le tableau explique les propriétés pharmacologiques des molécules et les indications qui en découlent. Par exemple, les molécules avec une affinité forte pour α_2 seront indiquées comme anxiolytiques et celles avec une affinité forte pour β_3 seront principalement des hypnotiques.

II.5. Ampleur d'utilisation et tendance récente

Deux études réalisées en France à 13 ans d'intervalle permettent d'évaluer la consommation passée et actuelle et ainsi de dégager une tendance concernant l'utilisation de ces molécules. La première étude [35] a été effectuée en 2004 et la seconde [36] date d'avril 2017.

En 2015, la France se situe au deuxième rang européen de la consommation de benzodiazépines derrière l'Espagne. La consommation a baissé de 10% en France entre 2012 et 2015 contre 5,1% à l'échelle européenne.

En 2004, 7,5% de la population générale consommait des benzodiazépines. En 2012, un français sur 5 en consommait chaque année [36]. Cependant, ces deux données ne sont pas à mettre en parallèle car la seconde inclut une consommation unique ou sporadique pour évènement anxiogène sur une année entière alors que la proportion de 2004 désigne une consommation courante au moment de l'enquête. En 2015, 13,4% de la population déclare avoir consommé au moins une fois un anxiolytique. Globalement, la consommation a baissé passant de 90,7 DDJ (dose définie journalière) pour 1000 habitants en 2001 à 73,8 DDJ pour 1000 habitants en 2015.

Les femmes sont plus concernées que les hommes : 9,7% contre 5,2% en 2004 [35] et 16,6% contre 9,7% en 2015 [36]. En 2004 comme en 2015, environ 65% des consommateurs sont des femmes.

La consommation augmente quand le niveau de vie diminue (10,9% de consommateurs chez les sans-emploi contre 4,9% chez les travailleurs).

La consommation de benzodiazépines augmente avec l'âge surtout à partir de 40 ans : 1,8% chez les 18-34 ans jusqu'à 14,3% chez les plus de 60 ans. Les femmes de plus de 80 ans sont les plus grandes consommatrices avec 38,3% en 2015. La durée d'utilisation de ces molécules est supérieure à 6 mois chez 75,9% des patients. Parmi les plus de 60 ans qui sont les plus gros consommateurs de benzodiazépines, 89% des consommateurs ont une consommation supérieure à 6 mois.

En 2004, parmi les consommateurs de benzodiazépines, 86% ne consommaient qu'une seule molécule, 13% en consommaient 2 et moins de 1% en consommaient 3 de manière concomitante. En 2015, 40% des utilisateurs de benzodiazépines ont eu au moins un

psychotrope concomitant ; le plus fréquemment un antidépresseur.

En 2004, le bromazépam était la molécule la plus consommée devant le lorazépam puis l'alprazolam. En 2014, il a été détrôné par l'alprazolam suivi du zolpidem (une molécule apparentée aux benzodiazépines).

En résumé, la consommation de benzodiazépines a globalement diminué en France depuis les années 2000 malgré un retard persistant sur les pays scandinaves et d'Europe de l'Est. Les femmes et surtout les personnes âgées sont les plus grands consommateurs. L'initiation du traitement est effectuée dans 82% des cas par le médecin généraliste [36].

II.6. Risques liés à la consommation

Il existe de nombreux risques liés à la consommation des benzodiazépines, même lors d'un usage respectant les doses prescrites [36].

Une amnésie antérograde, perte de mémoire peut survenir même à dose thérapeutique.

Une altération des fonctions psychomotrices, notamment une dystonie ou un trouble de la coordination peuvent avoir des conséquences dramatiques, notamment lors de la conduite de véhicules. Une meta-analyse d'études internationales a montré une augmentation du risque d'accident de 60 à 80% lors de la prise de benzodiazépines [36]. Le risque est multiplié par 8 s'il y a une prise concomitante d'alcool (majoration de l'effet sédatif des benzodiazépines).

Peuvent également survenir des troubles du comportement de tout type, altération de l'état de conscience, agitation, nervosité, état confusionnel, hallucinations, désinhibition avec impulsivité, euphorie, irritabilité.

Parmi les 4 effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés et hormis le coma qui peut être la conséquence d'une intoxication aiguë et d'un surdosage, les trois effets suivants peuvent survenir même à dose usuelle : la somnolence concerne 5,2% des effets indésirables graves rapportés pour les benzodiazépines, le danger est important s'il y a une conduite de véhicule ; un état confusionnel concerne 5% des effets indésirables graves ; enfin le risque de chute représente 4% des effets indésirables graves rapportés. Il concerne surtout les personnes âgées, qui présentent déjà des facteurs de risques liés à leur âge (diminution de la vue et des capacités auditives, contrôle postural réduit, diminution des réflexes, diminution de la vitesse de marche), des comorbidités (démence par exemple) ou une polymédication. Plusieurs études font état de ce risque accru chez les personnes de plus de

60 ans [37] [38] [39].

Le risque serait plus important chez les femmes, dose-dépendant et augmenterait avec la durée du traitement. Il est rapporté une augmentation du risque de chute lors d'une augmentation de posologie de 2 mg à 8 mg en équivalent diazépam. Une autre étude [40] a confirmé ces données avec une augmentation du risque de chutes de 0,71% à 3,04%.

II.7. Tolérance, accoutumance, dépendance et sevrage

La tolérance se caractérise par une diminution de l'effet pour une même dose administrée au fur et à mesure du temps. Par conséquent, elle conduit souvent à une augmentation des doses pour retrouver l'effet initialement ressenti. La tolérance est le facteur principal d'aggravation de l'anxiété ou de la survenue d'insomnie sous benzodiazépines [41].

Une dépendance physique et psychique peut apparaître. Le risque est d'autant plus important que la consommation est prolongée, que la dose administrée est importante ou qu'il y a des antécédents de dépendance à d'autres molécules ou une association de plusieurs benzodiazépines. Elle peut aussi survenir même à dose usuelle chez des patients sans facteurs de risque particuliers. Afin de limiter le risque de dépendance, il convient, à l'appréciation du médecin, d'instaurer le traitement à la plus faible dose possible sur la durée la plus courte possible.

Traduisant une dépendance physique, un phénomène de sevrage peut survenir dans les jours suivant l'arrêt du traitement par une benzodiazépine. Les symptômes les plus courants sont une insomnie, des céphalées, une tension musculaire, des myalgies, une irritabilité ainsi qu'une anxiété importante [36]. Plus rarement, pourront survenir des épisodes confusionnels, paresthésies des extrémités, hallucinations, convulsions. La probabilité qu'un syndrome de sevrage survienne est corrélée aux facteurs suivants : posologie élevée, rapidité de diminution de la posologie, consommation d'une molécule à demi-vie courte, dépression associée, consommation d'alcool [42].

Afin de limiter les risques d'apparition, il est préférable de diminuer progressivement la posologie en accord avec le patient jusqu'à l'arrêt, d'utiliser pour le sevrage des benzodiazépines à demi-vie longue comme le prazépam qui est fréquemment employé dans ce but et enfin de surveiller les facteurs de risques associés (consommation d'alcool et dépression).

II.8. Usage détourné

II.8.1 Usage récréatif et abus

Selon 2 études effectuées en médecine générale [43] et au sein de structures spécialisées dans la prise en charge des addictions [44], les quatre benzodiazépines les plus consommées chez les patients présentant une addiction à une substance psychoactive sont l'oxazépam, le bromazépam, le diazépam et l'alprazolam. Les résultats d'enquête sont constants depuis 2012, classant toujours ces molécules en tête.

De plus, ces enquêtes ont classé les molécules selon des « indicateurs de détournement » qui sont la souffrance à l'arrêt, les cas d'abus et de pharmacodépendance, l'obtention illégale, une dose consommée deux fois supérieure à celle de l'AMM et une consommation associée d'alcool. En 2015, les 3 benzodiazépines les plus détournées selon les critères mentionnés ci-dessus sont oxazépam, alprazolam et diazépam en médecine générale ainsi que le clonazépam et le bromazépam en structure spécialisée [36]. Jusqu'à 2012, le flunitrazépam avait les indicateurs de détournement les plus élevés avec le clonazépam. Ce médicament a été retiré de la vente en 2013 et n'apparaît plus dans les enquêtes depuis 2014. En revanche le clonazépam qui est toujours commercialisé a depuis pris la première place des « indicateurs de détournement » bien que sa consommation soit plus marginale (car soumis à la législation sur les stupéfiants depuis 2011) que les autres benzodiazépines citées précédemment.

La falsification d'ordonnance reste un problème central en ce qui concerne l'usage détourné et l'abus des benzodiazépines. En 2015, le zolpidem était la benzodiazépine (apparenté) la plus citée sur des ordonnances falsifiées, suivie par le bromazépam et l'alprazolam. Cette donnée est à l'origine de l'obligation récente de prescription du zolpidem sur ordonnance sécurisée, depuis le 10 avril 2017 [45]. L'oxazépam est la benzodiazépine qui possède la plus forte augmentation récente concernant le nombre d'indicateurs de détournement (5 en 2015 contre un seul en 2012). Cette benzodiazépine sera donc à surveiller particulièrement dans les années à venir.

II.8.2. Usage criminel *via* la soumission chimique

La soumission chimique est l'« administration à des fins criminelles (viols notamment) ou délictuelles (violences volontaires, vols) de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace. »

Selon une enquête menée chaque année depuis 2003 par l'ANSM [46], les benzodiazépines sont les substances les plus impliquées dans les cas de soumission

chimique. Cependant, leur usage diminue depuis 2013 (57% en 2013 contre 45% en 2015) au profit de substances non médicamenteuses. Une autre étude française de 2006 [47] a montré que sur 119 cas d'agressions sexuelles rapportés, la présence de benzodiazépines avait été identifiée chez 60% des victimes. Au Royaume-Uni, une autre étude sur plus de mille cas a révélé la présence de benzodiazépines chez 18% des victimes. Ces données montrent une proportion importante d'agressions sexuelles ou de viols facilités par ces substances, à l'origine d'un réel problème de santé publique et de sécurité.

Les deux substances les plus concernées sont le zolpidem et le bromazépam. Les cas concernant le zolpidem ont augmenté en contrepartie de la forte diminution des cas observée avec le clonazépam et la disparition totale de cas impliquant le flunitrazépam, supprimé de la vente en 2013 pour ces raisons notamment. Le risque élevé d'usage criminel pour effectuer une soumission chimique est un autre facteur ayant motivé les autorités à la mise en place d'une prescription sur ordonnance sécurisée du zolpidem.

II.8.3 Tentative de suicide

Il est relativement compliqué de trouver des données concernant l'usage des benzodiazépines lors du passage à l'acte suicidaire, d'une part parce que ce sujet reste toujours tabou et d'autre part parce que cela risquerait de jeter l'opprobre sur toute cette classe de molécules qui, employée judicieusement, reste indispensable dans l'arsenal thérapeutique.

Une étude de l'Institut de veille sanitaire [48] effectuée entre 2004 et 2011 rapporte que 82% des hospitalisations pour tentative de suicide sont le fait d'une auto-intoxication médicamenteuse. Les femmes sont plus sujettes à employer cette méthode (89% contre 74% pour les hommes). Les psychotropes sont utilisés dans 75% des cas. Plus précisément, dans 60% des cas il s'agit de « sédatifs et hypnotiques », dans 8% d'« antidépresseurs » et dans 7% de « psychotropes sans plus de précision sur leur classe pharmacologique ». Bien que le terme « benzodiazépine » ne soit pas cité, les « sédatifs et hypnotiques » correspondent à l'évidence aux benzodiazépines et apparentés avec peut-être un infime pourcentage pour les barbituriques qui sont maintenant très peu prescrits.

Cela ferait donc de l'auto-intoxication aux benzodiazépines la méthode de passage à l'acte suicidaire la plus employée en France loin devant les autres molécules (antalgiques antipyrétiques et paracétamol) ou les autres méthodes hors intoxication.

Cependant, la létalité associée à ces auto-intoxications reste relativement faible avec en moyenne 30 décès pour 10000 hospitalisations (pourcentage le plus faible parmi tous ceux évoqués dans l'étude) [48].

Une autre étude réalisée en Suède [49] vient corroborer ces données, les benzodiazépines étaient impliquées dans 39% des suicides par auto-intoxication. Enfin, une

dernière étude, plus ancienne et effectuée en Australie [50] a montré un pourcentage similaire avec les benzodiazépines impliquées dans 40% des suicides.

III. Les nouvelles benzodiazépines de synthèse

III.1. Description – définition

Les NBS, comme toutes les autres classes de nouveaux produits de synthèse sont incluses dans les définitions présentées au « I.1. Terminologies » (page 13).

Elles comprennent des molécules uniquement destinées au marché récréatif et qui ont été synthétisées récemment et clandestinement à partir de benzodiazépines connues (correspond à la définition usuelle des nouveaux produits de synthèse) ; c'est le cas par exemple du fluclozepam. Sont également incluses sous cette appellation, des molécules anciennement synthétisées par l'industrie pharmaceutique mais qui n'ont jamais été commercialisées ; comme le flubromazepam. Il peut s'agir également de molécules autorisées dans certains pays mais qui sont interdites en France et en Europe en général ; comme l'étizolam (classé parmi les nouveaux produits de synthèse alors qu'il est commercialisé au Japon) ou le phénazepam (commercialisé en Russie). Les 2 dernières catégories donnent un sens plus élargi à la définition des nouveaux produits de synthèse vue précédemment. Ceci participe au flou juridique que nous verrons par la suite (cf : [III.6. Statut juridique](#)).

III.2. Historique de l'émergence des nouvelles benzodiazépines de synthèse

Les premières NBS identifiées en Europe sont le phénazepam et le nimétazepam, en 2007 [51]. Le phénazepam est une benzodiazépine découverte en 1974, prescrite en URSS et toujours commercialisée en Russie. Elle n'a jamais été employée, ni détectée en Occident jusqu'à son apparition au milieu des années 2000 *via* le marché des drogues de synthèse. Le phénazepam a été la première benzodiazépine de synthèse à être interdite au Royaume-Uni, puis internationalement suite à son inscription à la convention des Nations Unies sur les psychotropes de 1971.

En 2011, la thienodiazépine étizolam a été recensée sur le marché noir par l'EMCDDA. Cette molécule était ainsi classée parmi les nouveaux produits de synthèse bien qu'elle soit commercialisée au Japon.

En 2012, le pyrazolam (= bromazolam) a été la première benzodiazépine de synthèse à proprement parler puisqu'elle n'était commercialisée dans aucun pays avant son apparition sur le marché des nouvelles drogues [52]. Cette molécule n'est pas de synthèse récente puisque c'est Léo Sternbach qui l'a découverte dans les années 1970.

En 2013, le diclazepam et le flubromazepam étaient recensés par l'EMCDDA [53]. Ces

deux molécules ont également été primo-synthétisées dans les années 1960.

En 2014, un nombre important de NBS ont été détectées pour la première fois en Europe [54] : le clonazolam (première synthèse en 1971, jamais commercialisé), le deschloroétizolam (une thiénodiazépine de première synthèse récente, jamais commercialisé), le flubromazolam, le meclonazepam ou 3-méthylclonazepam (première synthèse dans les années 1970, jamais commercialisé) et le nifoxipam (anciennement connu car métabolite du flunitrazepam, jamais commercialisé).

En 2015, trois NBS ont été recensées par l'EMCDDA [55] : l'adinazolam (triazolobenzodiazépine commercialisée dans certains pays notamment la Russie), le nitrazolam (jamais commercialisé) et le métizolam (thiénodiazépine de première synthèse récente, jamais commercialisé). De plus, une autre agence « Medical Product Agency » (MPA) a détecté en Suède cette même année deux autres molécules [56], le 3-hydroxyphénazepam (métabolite actif du phénazepam, jamais commercialisé) et le flutazolam (synthétisé dans les années 1970, disponible sur prescription au Japon).

En 2016, trois NBS ont été détectées par la « MPA » [56]. Le flunitrazolam de synthèse récente (première découverte en Allemagne en octobre 2016 [57], non commercialisé), le desmethylflunitrazepam (ou fonazepam, métabolite du flunitrazepam, non commercialisé), le cloniprazepam de synthèse récente (prodrogue qui est métabolisée en clonazepam dans l'organisme, non commercialisé), et le cinazepam [57] de synthèse récente (prodrogue aux propriétés hypnotiques, non commercialisé).

Enfin en 2017, deux NBS ont été détectées par l'EMCDDA : le desalkylflurazepam (ou norflurazepam) [57], métabolite de diverses benzodiazépines, dont le midazolam, non commercialisé et le 4-chlorodiazepam [57].

Une dernière molécule a récemment fait son apparition sur les sites internet de vente de « research chemicals » : le fluclotizolam, cette molécule n'est pas encore connue et recensée par les autorités. Elle serait un dérivé de l'étizolam, plus puissant de par son atome de fluor supplémentaire.

III.3. Tableau récapitulatif exhaustif des molécules existantes

Le tableau 2 suivant comprend la liste de toutes les benzodiazépines classées à cette date par les organismes internationaux comme appartenant aux nouveaux produits de synthèse. Afin d'en faciliter la lecture, la classification s'effectue par famille (première colonne) puis par date de recensement de la molécule sur le marché des nouveaux produits de synthèse (deuxième colonne). Il est également mentionné la date de première synthèse (troisième colonne) permettant de différencier les molécules anciennement connues

(synthétisées par les laboratoires mais non commercialisées la plupart du temps) récupérées par les trafiquants pour les implanter sur le marché des nouveaux produits de synthèse des molécules récemment synthétisées dans ce but précis. L'avant dernière colonne détaille la commercialisation légale de la molécule montrant que plusieurs d'entre elles sont disponibles sur prescription et mettant ainsi en lumière l'absence d'harmonisation au niveau mondial.

Enfin, la dernière colonne « disponibilité actuelle » tient compte de la disponibilité de la molécule sur divers sites de vente en ligne (Il s'agit de sept sites internet considérés parmi les plus sérieux du marché par les consommateurs sur les forums de discussion) au 17/09/2017 permettant d'apprécier son potentiel de risque réel sur la santé publique.

Les principaux sites de vente étudiés sont les suivants :

<https://www.gr8researchchemicals-eu.com/benzodiazepines>

<http://eusynth.org/>

<https://www.smokeyschemsite.com/benzodiazepines>

<https://labsense.nl/benzodiazepines/>

<https://www.buckled.eu/research-chemicals>

<https://www.chem.eu/index.php?route=common/home>

<https://www.domesticrcs.com/etizolam-powder-online>

Dans le tableau 2, les molécules sont donc classées en 3 groupes principaux : benzodiazépines, puis triazolobenzodiazépines et enfin thiénodiazépines. Pour chacun de ces groupes les molécules apparaissent dans l'ordre chronologique de découverte (cf : « III.2. Historique de l'émergence des nouvelles benzodiazépines de synthèse »).

TABLEAU 2

Tableau récapitulatif de l'ensemble des benzodiazépines de synthèse répertoriées par les organismes internationaux

Molécule	Famille	Date découverte marché NPS	Première synthèse	Commercialisation	Disponibilité actuelle
Phénazépam	BZD	2007	1974	Oui (Russie)	0/7
Nimétazépam	BZD	2007	1962	Oui (Japon)	0/7
Diclazépam	BZD	2013	Années 60	Non	3/7
Flubromazépam	BZD	2013	Années 60	Non	4/7
Meclonazepam	BZD	2014	Années 70	Non	1/7
Nifoxipam	BZD	2014	Ancienne	Non	2/7
3-hydroxy-phénazépam	BZD	2015	Ancienne	Non	0/7
Fonazepam	BZD	2016	Ancienne	Non	0/7
Cloniprazépam	BZD	2016	Récente	Non	0/7
Cinazépam	BZD	2016	Récente	Non	0/7
Norflurazépam	BZD	2017	Inconnue	Non	1/7
4-chlorodiazépam	BZD	2017	Inconnue	Non	0/7
Pyrazolam	Triazolo-BZD	2012	Années 70	Non	1/7
Clonazolam	Triazolo-BZD	2014	1971	Non	5/7
Flubromazolam	Triazolo-BZD	2014	Récente	Non	3/7
Adinazolam	Triazolo-BZD	2015	Années 80	Oui (Russie)	0/7
Nitrazolam	Triazolo-BZD	2015	Inconnue	Non	0/7
Flutazolam	Triazolo-BZD	2015	Années 70	Oui (Japon)	0/7
Flunitrazolam	Triazolo-BZD	2016	Récente	Non	3/7
Fluclotizolam	Triazolo-BZD	2017	Récente	Non	2/7
Etizolam	Thiénodiazépine	2011	Années 70	Oui (Japon)	7/7
Deschloro-étizolam	Thiénodiazépine	2014	Récente	Non	0/7
Metizolam	Thiénodiazépine	2015	Récente	Non	0/7

III.4. Facteurs de risques associés à la consommation d'une nouvelle benzodiazépine de synthèse

Les risques liés à la molécule : absence de tests précliniques et cliniques. Par conséquent, les doses thérapeutiques et les concentrations efficaces et toxiques ne sont pas connues. Les valeurs préconisées de dosage sont donc uniquement estimées, par rapport à la structure de la molécule en extrapolant sur la base des benzodiazépines classiques et sur l'expérience des consommateurs.

Les risques liés à la fabrication : les laboratoires clandestins ne disposent pas des mêmes outils et des mêmes contrôles que les laboratoires pharmaceutiques. Les formes comprimés et poudres présentent un risque de non homogénéité en principe actif qui expose à des risques de sous dosage et de surdosage. Le risque de sous dosage est à prendre en compte car le consommateur déçu par la dose prise peut augmenter la quantité et s'il tombe sur une unité surdosée, le risque sera alors important.

Les risques liés au vendeur : la vente d'un produit sous le nom d'un autre est assez fréquente ce qui expose le consommateur à des risques de toxicité par surdosage ou interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Les risques liés au consommateur : la forme poudre, très répandue sur les sites de vente en ligne est très propice au surdosage. En effet, c'est le consommateur qui devra lui-même fractionner les doses avec une balance de précision. Le risque d'erreur est important.

III.5. Dangerosité et décès associés aux benzodiazépines de synthèse

En 2013-2014, l'implication des benzodiazépines de synthèse a été documentée dans neuf cas de décès au Royaume-Uni et au Pays de Galles, soit en ayant directement provoqué le décès, soit en y ayant contribué [58]. En 2012, en Ecosse, les NBS ont été impliquées dans le décès de 13 personnes. Le phénazépam était la molécule en cause dans 12 de ces cas [59].

Dans la quasi-totalité des cas de décès impliquant une NPS benzodiazépine, une polyconsommation est retrouvée : alcool et surtout opioïdes sont fréquemment mis en cause du fait de leur synergie d'action et de leur effet dépresseur respiratoire à l'origine du décès [59].

Le même rapport concernant l'année 2016 a récemment été dévoilé : les NBS ont été

impliquées dans le décès de 277 personnes sur un total de 286 décès dus aux nouveaux produits de synthèse sur cette année. La benzodiazépine la plus fréquemment retrouvée est l'étizolam, suivi du diclazepam et du phénazépam. Une forte augmentation du nombre de décès est donc constatée en 4 ans, entre 2012 et 2016.

L'étizolam est aujourd'hui la benzodiazépine de synthèse la plus dangereuse pour la santé publique, car très répandue comme le prouve sa présence sur 100% des sites de vente en ligne consultés, d'où sa première position concernant le nombre de décès [60].

III.6. Statut juridique

III.6.1 Recommandations internationales

Les benzodiazépines figurent dans le tableau IV de la convention sur les substances psychotropes de 1971 (tableau III pour le flunitrazépam). Seules deux NBS figurent dans cette liste : le nimétazépam et le phénazépam. La seule benzodiazépine qui figure sur la liste des substances stupéfiantes est le clonazépam.

Par ailleurs, aucune recommandation n'est disponible sur le cas précis des benzodiazépines de synthèse, et comment freiner leur progression, sur les sites de l'ONU et de l'EMCDDA. Soit le sujet des nouveaux produits de synthèse est abordé dans sa globalité [61], soit certaines familles comme les cathinones ou les cannabinoïdes de synthèses sont particulièrement ciblées.

III.6.2 Situation française

L'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances psychotropes [62] en France, dans la dernière version en vigueur, présente 2 molécules seulement : nimétazépam et phénazépam.

Les autres molécules n'étant ni présentes dans la liste des substances psychotropes ni dans celle de l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants, elles ne sont par conséquent pas interdites bien qu'elles ne soient pas autorisées non plus. Il s'agit d'un flou juridique propre aux nouveaux produits de synthèse.

Par ailleurs comme les benzodiazépines sont des molécules d'intérêt thérapeutique important, il est impossible d'interdire la famille moléculaire entière comme cela avait été fait avec les cannabinoïdes ou les cathinones. En se calquant sur des textes internationaux déficients, dont elle est signataire, la France est donc très en retard dans la lutte contre les benzodiazépines de synthèse, en comparaison de son action contre les autres classes de

nouveaux produits de synthèse.

III.6.3 L'exemple anglais

Le « misuse of drugs act 1971 » est une loi britannique qui régleme la possession et l'approvisionnement des produits psychotropes considérés comme des drogues. Les produits sont classés en 3 catégories :

- A : les plus nocifs dont héroïne et cocaïne
- B : les amphétamines, codéine
- C : qui sont considérés comme moins nocifs.

Elle est inspirée de la convention unique des stupéfiants de 1961 dont le Royaume-Uni est signataire, mais elle dispose de plusieurs ajouts.

En mai 2017, ont été ajoutées à la liste des drogues de classe C, 16 benzodiazépines de synthèse [63] ; en voici la liste : étizolam, diclazepam, flubromazepam, pyrazolam, deschloroetizolam, flubromazolam, nitrazolam, nifoxipam, clonazolam, 4'-chlorodiazepam, bromazolam, meclonazepam, adinazolam, metizolam, 3-hydroxyphenazepam, et fonazepam.

Par conséquent, la vente de ces molécules est interdite avec une peine maximale encourue de 14 ans de prison, et leur possession et donc l'achat font risquer 2 ans de prison à l'usager.

De plus, dès 2016, le Royaume-Uni avait mis en place le « psychoactive substances act », une loi visant à restreindre la production, la vente et l'approvisionnement des substances psychoactives considérées comme « legal highs », dans le but d'en finir avec ce jeu du chat et de la souris entre les autorités et les trafiquants.

La combinaison du « psychoactive substances act » de 2016 avec l'agrémentation du « misuse of drugs act 1971 » en mai 2017 forme donc un arsenal législatif de grande qualité afin de lutter contre les NBS et le problème de santé publique qu'elles engendrent.

Travaux personnels

B. Contexte et objectifs

Les NBS, comme les autres nouveaux produits de synthèse, sont des molécules n'ayant pas bénéficié d'essais cliniques ou d'études sur l'Homme permettant de connaître leurs effets pharmacologiques, pharmacodynamiques et toxiques.

Pourtant, ces molécules sont disponibles à l'achat et à la consommation depuis plusieurs années et cette méconnaissance des molécules expose le consommateur à un risque important pour sa santé.

La première source d'informations pour les consommateurs est représentée aujourd'hui par les forums de discussions sur internet où les consommateurs peuvent échanger leurs impressions et partager leur expérience avec chaque molécule tout en gardant l'anonymat.

Les forums constituent alors, pour beaucoup de molécules, la seule source d'informations, notamment pour les usagers.

Malgré la première idée que l'on pourrait se faire des données et témoignages d'expérience, à savoir peu fiables et inexploitable au premier abord, l'utilisation de forums internet relatifs aux usagers de drogues lors d'études scientifiques s'est avérée à plusieurs reprises un outil remarquable afin de mieux appréhender diverses problématiques liées à ces molécules : la détection des nouveaux NPS entrant sur le marché [64], le recrutement de sujets pour des enquêtes et interviews [65] et la description des expériences d'usagers avec les NPS [66]. Cette dernière étude avait pour objet l'analyse de l'effet ressenti par le consommateur lors de l'intoxication à la methoxétamine.

Le but de ce travail de thèse est premièrement de décrire au mieux les effets (pharmacologiques et pharmacodynamiques) ressentis par les usagers lors d'une consommation de NBS à l'aide de la méthode EPP décrite dans la partie suivante « C. Méthodologie ». Dans un second temps, une analyse de la relation structure-activité des benzodiazépines sera effectuée permettant de prédire l'activité pharmacologique des NBS par rapport à leur structure. Les résultats obtenus seront comparés aux témoignages obtenus sur les forums afin de les valider.

C. Méthodologie

Dans cette partie, les forums internet sont décrits, la sélection des benzodiazépines étudiées est motivée de même que la sélection des *trip reports* est étayée. Les données collectées sont analysées avec la méthode « Empirical Phenomenological Psychological » « EPP »

I. Sélection des forums

La sélection des données à analyser commence par la recherche de forums servant de supports aux témoignages d'utilisateurs des NBS. Ces témoignages ou retours d'expérience sont appelés en anglais « *trip reports* » par les utilisateurs.

Une recherche avec les mots clés « designer drug benzodiazepine *trip report* », « research chemicals benzodiazepine *trip report* », « research chemicals benzodiazepine forum », « legal high benzodiazepine forum » a été effectuée avec le moteur de recherche Google®. Les forums ou sites internet présents sur les cinq premières pages ont été explorés à la recherche de témoignages les plus détaillés possibles concernant les NBS. Il est ressorti de ce travail une liste de sept forums ou sites dédiés aux témoignages d'expériences ressenties après la consommation de nouveaux produits de synthèse.

- Sites francophones :

www.psychoactif.org

www.psychonaut.com (site fermé depuis mars 2017)

- Sites anglophones :

<https://drugs-forum.com/>

<http://www.bluelight.org>

www.erowid.org

www.reddit.com

www.ukchemicalresearch.org

La plupart de ces sites ont pour objet les drogues de manière générale, ils comportent une section forum permettant la discussion entre utilisateurs et des sous-forums dédiés aux différentes classes de molécules. Chaque sous-forum contient des sujets ou « topics » créés

par les usagers eux-mêmes afin de partager leur expérience sur une molécule précise. C'est dans ces discussions que les « *trip reports* » sont ressortis pour être analysés. Le site www.erowid.org est différent des autres car il ne contient pas de forum mais compile les « *trip reports* » par molécule, il n'y a pas de discussion entre usagers mais les données sont mieux classées permettant une meilleure vue d'ensemble pour les usagers.

Les forums sont tous anonymes mais il est nécessaire de s'inscrire pour y poster un commentaire, remarque ou retour d'expérience bien qu'il ne soit pas nécessaire d'être inscrit pour les consulter uniquement. Les contributions ou « posts » sont datées et il est interdit d'y vendre les substances évoquées ni même de mettre un lien vers un site de vente.

II- Sélection des nouvelles benzodiazépines de synthèse incluses

Pour chaque site sélectionné, la section « forum » a été explorée, puis sous-forum « benzodiazépine » ou « research chemicals ». Si l'agencement du site ne possède pas de sous-forum mais une barre de recherche alors ces mêmes termes ont été recherchés afin de trouver des sujets/topics, soit généralistes sur les NBS auquel cas on notera les molécules qui reviennent le plus souvent dans la discussion, soit sur une molécule précise qui sera également notée.

Une fois ce travail effectué il a été recherché pour chaque molécule des retours d'expérience ou témoignage ou « *trip reports* » sur ces mêmes forums. Les molécules dont le nom avait été cité précédemment sur un sujet mais qui ne comportaient pas de *trip report* ou aucun témoignage probant ont été sorties de l'étude, nous permettant d'obtenir une liste de molécules suffisamment consommées et renseignées par les consommateurs.

Les NBS sélectionnées pour l'étude sont :
clonazolam, deschloroétizolam, diclazepam, étizolam, flubromazepam, flubromazolam, fluclozepam, méclonazepam, métizolam, nifoxipam, pyrazolam.

III-Sélection des *trip reports*

Une fois la liste des molécules à étudier arrêtée, la sélection des *trip reports* s'est faite par lecture attentive, sur chaque forum, de toutes les pages du ou des sujets relatifs à la molécule concernée. Le but était de sélectionner des « *trip reports* » comportant le plus d'informations possibles sur tous les aspects de l'expérience, idéalement : sexe, âge, poids, fréquence d'usage, poly-toxicomanie, redosage, effets physiques et psychiques ressentis et

détaillés en fonction du temps, envie de consommer de nouveau.

Il a été convenu que le nombre de *trip reports* étudiés par molécule serait d'environ une vingtaine, compromis permettant d'obtenir une bonne vue d'ensemble de l'action de la molécule sans pour autant surcharger l'étude de données au vu du nombre important de molécules sélectionnées. Si ce nombre n'est pas atteint, cela signifie qu'il n'est pas possible de trouver assez de retours d'expériences. C'est notamment le cas pour le méclonazepam et le métizolam qui sont, parmi les benzodiazépines incluses dans cette étude, les moins consommées ou encore pour le fluclozepam qui est une molécule arrivée récemment sur le marché (septembre 2017).

Le nombre de *trip reports* obtenus par molécule est : clonazepam (20), deschloroétizolam (20), diclazepam (20), étizolam (20), flubromazepam (20), flubromazolam (21), méclonazepam (13), métizolam (19), nifoxipam (20), pyrazolam (20), soit un total de 193 *trip reports*.

Le nombre de *trip reports* obtenus sur chaque forum est recensé dans le tableau 3 page 49.

IV. Profil des participants

Les forums de discussions sont des plateformes anonymes, il est donc fréquent qu'en plus de l'anonymat, lors de l'écriture de leurs *trip reports*, les consommateurs ne mentionnent ni leur âge ni leur sexe. Cependant, ces données sont parfois mentionnées.

Ainsi, sur 193 *trip reports*, 33 usagers ont fait mention de leur sexe et 27 usagers ont fait mention de leur âge. D'après ces données, 27 consommateurs sur les 33 à avoir mentionné leur âge sont des hommes et l'âge moyen du consommateur est 24,9 ans.

V. Analyse des données avec la méthode EPP

Les 193 *trip reports* ont été transférés sur un fichier Word® pour une analyse détaillée en accord avec le modèle en cinq étapes « Empirical Phenomenological Psychological » décrit par Karlsson en 1995.

Méthode EEP

Il existe une méthode nommée « Empirical Phenomenological Psychological » (EPP) développée à l'université Duquesne en 1985 [67] qui permet, *via* une approche scientifique et sans biais, l'exploration et la description des expériences subjectives et leur sens perçu.

Cette méthode est issue d'un ensemble vaste nommé « Phénoménologie » qui est l'étude des phénomènes dont la structure se base sur l'analyse directe de l'expérience vécue par un sujet. A partir de cette définition, la phénoménologie peut désigner un courant philosophique mais également une démarche scientifique permettant de décrire un corps de connaissances reliant de multiples observations empiriques. L'approche est par conséquent itérative, il faut un nombre important de témoignages pour renforcer la valeur des observations.

La méthode EPP a déjà été utilisée dans de multiples études et dans des domaines très vastes : [68] conflits d'agriculteurs au Nigeria, [69] urgences urinaires chez la femme incontinente, [70] agressions envers les arbitres de football mais aussi dans le domaine des nouvelles drogues de synthèse avec une étude sur la méthoxétamine publiée en 2013 [66].

Le processus d'analyse de cette méthode se déroule en cinq étapes qui sont détaillées ci-dessous.

Les cinq étapes sont :

Etape 1 : les *trip reports* ont été relus trois fois afin d'avoir une vue d'ensemble des données à disposition, et identifier les phénomènes psychologiques et physiologiques significatifs ressentis par les usagers.

Etape 2 : les *trip reports* ont été divisés en plusieurs petites unités, appelés unités de sens ou de signification (US), en faisant abstraction des règles grammaticales. Les divisions surviennent à chaque fois que l'utilisateur exprime un ressenti différent sur son expérience qu'il soit d'ordre psychologique ou physiologique. Par exemple lors d'un *trip report* sur le clonazepam : « *I was at work at the time and (1) sleepy as fuck, I could tell (2) I was stumbling (3) and slurring my speech, (4) was making stupid mistakes, etc... (5) No physical power, (6) no brain power..* ». 6 unités de sens sont ici présentes correspondant chacune à un effet ressenti par l'utilisateur.

Etape 3 : les unités de sens ont été transformées du langage du sujet en langage scientifique, dans le but de mettre en lumière le ressenti de l'utilisateur par l'utilisation de termes objectifs. En reprenant l'exemple ci-dessus, on obtient (1) effet hypnotique, (2) perte de contrôle moteur, (3) difficulté d'articulation du langage, (4) diminution de la capacité d'analyse et de réflexion, (5) sédation, (6) diminution de la

capacité d'analyse et de réflexion (idem (4)).

Etape 4 : les unités de sens nouvellement obtenues en termes scientifiques ont été comptabilisées et regroupées pour chaque molécule étudiée.

Etape 5 : la dernière étape consiste à organiser les unités de sens en des ensembles plus larges permettant de structurer l'analyse de l'expérience et de dégager une tendance à partir des vingt *trip reports*.

Les résultats globaux obtenus sur l'ensemble de l'étude regroupant thème et unité de sens sont recensés dans le tableau 4 page 50. Il est indiqué entre parenthèses à côté de l'unité de sens le nombre total d'occurrences.

VI. Considérations éthiques

Les *trip reports* ont été postés sur des forums publics. Afin de préserver l'anonymat des usagers et de rendre impossible toute identification, tous les détails à propos de villes, pays et noms ont été supprimés de l'analyse. Les pseudonymes employés pour poster les *trip reports* ont aussi été anonymisés et les adresses internet renvoyant aux messages n'ont pas été mentionnées.

D. Résultats et discussion

Le tableau 3 ci-dessous recense les forums sélectionnés ainsi que le nombre de *trip reports* obtenus sur chacun d'eux.

Site internet - Forum	Langue	Nombre de <i>trip reports</i>
www.psychoactif.org	Français	24
www.psychonaut.com	Français	4
http://www.bluelight.org	Anglais	92
https://drugs-forum.com/	Anglais	30
www.erowid.org	Anglais	20
www.ukchemicalresearch.org	Anglais	15
www.reddit.com	Anglais	7
Total	-	192

Les unités de sens obtenues dans la globalité de l'étude sont organisées par thème et regroupées dans le tableau 4 page 50 qui permet d'obtenir une vue d'ensemble de l'étude.

Les doses ingérées ne sont pas intégrées au tableau 4 car leur valeur est pertinente uniquement pour la molécule concernée. En effet, il y a de grandes variations de puissance et par conséquent de dosage en fonction des molécules.

Ces données sont disponibles dans le tableau 8 page 61 qui recense les doses ingérées et la durée des effets ressentis pour chaque molécule.

TABLEAU 4

**Unités de sens et thèmes associés obtenus par la méthode EPP (Karlsson, 1995)
pour les 10 molécules étudiées**

Thème	Unité de sens (US)
1. Contexte de prise	<ol style="list-style-type: none">1. Seule (53 US)2. En descente d'autres substances (17 US)3. Contexte de travail (6 US)4. Action anxiolytique lors d'un sevrage aux opiacés (1 US)5. Action anxiolytique lors d'un sevrage à une autre benzodiazépine (1 US)6. Prise concomitante avec d'autres benzodiazépines (10 US)7. Prise concomitante avec d'autres substances (non benzodiazépines) (5 US)
2. Mode de consommation	<ol style="list-style-type: none">1. Comprimé voie orale (80 US)2. Comprimé voie sublinguale (9 US)3. Buvard (2 US)4. Fumé (1 US)5. Sniffé (3 US)6. Forme liquide, dissous dans du propylène glycol, voie orale (10 US)
3. Effets recherchés	
3.1. Effets physiques	<ol style="list-style-type: none">1. Sédatation (51 US)2. Relaxation musculaire (58 US)3. Effet hypnotique (55 US)4. Plaisir gustatif augmenté (2 US)
3.2. Effets cognitifs	<ol style="list-style-type: none">1. Anxiolyse (72 US)2. Désinhibition (11 US)3. Euphorie (29 US)4. Diminution de la capacité d'analyse et de réflexion (12 US)

4. Effets indésirables

4.1 Effets physiques

1. Perte de contrôle moteur (16 US)
2. Dépression respiratoire (3 US)
3. Vertiges (3 US)
4. Dysfonction érectile (0 US mais connu)
5. Blépharospasme après multiples prises (0 US mais connu [71])
6. Affections de la peau (0 US mais connu [72])
7. Diminution de la fréquence cardiaque (2 US)
8. Libido augmentée (2 US)
9. Mydriase (1 US)
10. Vomissements (1 US)
11. Difficulté d'articulation (2 US)
12. Ataxie (2 US et connu [73])
13. Nausée, mal de ventre (1 US)
14. Crise tonico-clonique (1 US)
15. Augmentation de l'appétit (1 US)
16. Démangeaisons (1 US)

4.2. Effets cognitifs

1. Amnésie (34 US)
2. Diminution de la capacité d'analyse et de réflexion (12 US)
3. Redosage compulsif (50 US)
4. Rêves plus intenses (6 US)
5. Délire (2 US)

5. Tolérance - Dépendance

1. Lente (3 US)
2. Rapide (3 US)
3. Très rapide (7 US)

6. Interactions

1. Alcool (2 US)
2. Opioïdes (1 US)

Pour chaque unité de sens comptabilisée, il existe des variations entre les molécules étudiées, par exemple l'effet hypnotique (55 US) est plus ou moins prononcé d'une molécule à l'autre. Le tableau 4 permettant d'avoir une vue d'ensemble de l'étude, les tableaux 5, 6, 7 et 8 ci-après indiquent en détails, pour chaque molécule, les unités de sens répertoriées. Les modalités propres à chaque molécule sont décrites à la suite de chaque tableau.

TABLEAU 5**Effets ressentis***Nombre d'unités de sens par molécule*

Molécules	Effets physiques				Effets cognitifs			
	SD ⁽¹⁾	HYP ⁽²⁾	RM ⁽³⁾	PG ⁽⁴⁾	ANX ⁽⁵⁾	DES ⁽⁶⁾	EUP ⁽⁷⁾	DCAR ⁽⁸⁾
Etizolam	2	3	5	-	8	2	8	1
Deschloroetizolam	3	5	6	-	7	-	4	-
Metizolam	6	1	8	-	3	1	2	1
Diclazepam	8	8	8	2	9	2	-	-
Nifoxipam	4	6	5	-	4	-	4	1
Clonazolam	4	7	7	-	6	3	3	2
Flubromazepam	12	9	8	-	11	1	3	2
Flubromazolam	5	13	4	-	4	1	2	4
Pyrazolam	2	2	1	-	14	1	-	-
Meclonazepam	6	1	6	-	6	-	3	-

Effets physiques : (1) sédation, (2) effet hypnotique, (3) relaxation musculaire, (4) plaisir gustatif augmenté

Effets cognitifs : (5) anxiolyse, (6) désinhibition, (7) euphorie, (8) diminution de la capacité d'analyse et de réflexion

L'étizolam est rapporté comme ayant des effets physiques (sédation, effet hypnotique et relaxation musculaire) intermédiaires, par ailleurs cette molécule est caractérisée par un bon effet anxiolytique et surtout un effet euphorisant dose dépendant très prononcé qui en fait une molécule appréciée des usagers.

Le deschloroétizolam possède des effets physiques et cognitifs de même type que l'étizolam, il est cependant rapporté comme moins puissant et moins euphorisant.

Il en est de même pour le métizolam qui possède des effets physiques de même nature que l'étizolam mais d'intensité moindre et des effets cognitifs bien moins marqués : anxiolyse intermédiaire et euphorie peu présente.

Le diclazepam est une molécule relativement puissante entraînant une bonne sédation ainsi qu'une relaxation musculaire et un effet hypnotique dose dépendant. Plusieurs usagers ont rapporté un effet leur rappelant le lorazepam (qui est un de ses métabolites). La principale caractéristique du diclazepam est une anxiolyse très marquée associée à une faible, voire absente, diminution de la capacité d'analyse et de réflexion. Aussi, cette molécule n'est pas euphorisante ce qui explique son utilisation par certains usagers en contexte de travail.

Le nifoxipam présente des avis contrastés, il ressort des *trip reports* une efficacité intermédiaire sur les composantes physiques et cognitives : bonne sédation, relaxation musculaire et anxiolyse, l'effet hypnotique attendu pour un métabolite du flunitrazepam est présent et dose-dépendant. Par ailleurs, c'est une molécule euphorisante.

Le clonazolam est de l'avis général des consommateurs la NBS la plus puissante avec le flubromazolam. Les composantes physiques de son action sont une sédation très importante, une relaxation musculaire importante et un effet hypnotique marqué. Les effets cognitifs sont une anxiolyse, une diminution de la capacité d'analyse et de réflexion, une désinhibition et une euphorie. Ils sont rapportés même à faible dose et chez des usagers présentant une tolérance élevée aux benzodiazépines.

Le flubromazepam engendre une sédation très importante associée à une relaxation musculaire et un effet hypnotique marqué. L'action anxiolytique est puissante, une diminution de la capacité d'analyse et de réflexion, une désinhibition et une euphorie ont également été rapportées.

Le flubromazolam est une molécule très puissante sur toutes les composantes de l'action des benzodiazépines. L'effet hypnotique est particulièrement puissant. Comme pour le clonazolam, les effets sont ressentis même à faible dose et chez des personnes ayant une tolérance élevée vis-à-vis de ces molécules.

Le pyrazolam présente la particularité d'être une molécule très fonctionnelle, c'est-à-dire que l'effet anxiolytique est très important associé parfois à une désinhibition, mais les effets physiques (sédation, relaxation musculaire et effet hypnotique) sont peu marqués voire absents.

Les effets principaux du méclonazepam sont la relaxation musculaire très importante (effet prévisible car dérivé du clonazepam très myorelaxant) et l'anxiolyse importante. Ces caractéristiques associées à une euphorie et un effet hypnotique peu présent confèrent à cette molécule un potentiel récréationnel important.

Les effets indésirables sont de natures très diverses et de survenue relativement rare ce qui explique une grande diversité en fonction des molécules. Dans le tableau 6 page suivante, les effets indésirables les plus fréquents ou graves sont répertoriés. La liste est non exhaustive et complétée par l'analyse molécule par molécule qui inclut les modalités de l'effet indésirable ci-après.

TABLEAU 6**Effets indésirables***Nombre d'unités de sens par molécule*

Molécules	Effets physiques					Effets cognitifs				
	PC ⁽¹⁾	DR ⁽²⁾	VE ⁽³⁾	AT ⁽⁴⁾	CT ⁽⁵⁾	AM ⁽⁶⁾	DAR ⁽⁷⁾	RED ⁽⁸⁾	DE ⁽⁹⁾	REV ⁽¹⁰⁾
Etizolam	5	2	-	-	-	4	-	8	-	1
Deschloro- etizolam	-	-	-	-	-	-	2	5	-	1
Metizolam	2	-	-	-	-	1	1	7	-	-
Diclazepam	1	-	-	-	-	2	-	6	-	1
Nifoxipam	-	-	-	1	-	2	1	3	-	-
Clonazolam	2	-	1	-	1	8	2	4	2	-
Flubromazepam	2	-	1	-	-	4	2	5	-	1
Flubromazolam	2	1	1	-	-	9	4	6	-	1
Pyrazolam	-	-	-	-	-	1	-	4	-	1
Meclonazepam	2	-	-	2	-	3	-	2	-	-

Effets physiques : (1) perte de contrôle moteur, (2) dépression respiratoire, (3) vertiges, (4) ataxie, (5) crise tonico-clonique

Effets cognitifs : (6) amnésie, (7) diminution de la capacité d'analyse et de réflexion, (8) redosage compulsif, (9) délire, (10) rêves plus intenses

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors de la consommation d'étizolam est une perte du contrôle moteur dose-dépendante ; d'autres effets indésirables physiques ont été rapportés plusieurs fois tels qu'une diminution de la fréquence cardiaque, une dépression respiratoire à forte dose et une augmentation de la libido. Une mydriase a été rapportée une fois. Par ailleurs, l'étizolam est une molécule commercialisée dans certains pays donc il existe des études scientifiques concernant ses effets indésirables. Parmi ceux connus et non présents dans les *trip reports*, on trouve un blépharospasme après des prises répétées, une dysfonction érectile, la survenue d'érythème « annulare centrifugum ». L'effet indésirable cognitif le plus fréquent est l'amnésie à forte dose surtout impactant la mémoire à court terme. Des rêves plus intenses ont été rapportés lors d'un *trip report* et le redosage est fréquent à cause de la demi-vie courte et de l'effet euphorisant recherché à forte dose.

Le deschloroétizolam présente peu d'effets indésirables, l'amnésie est rare, la molécule étant jugée peu puissante par les consommateurs en attente d'effets comparables à l'étizolam, le redosage est fréquent.

Il en est de même pour le métizolam, très souvent redosé à cause de son manque de puissance, un seul *trip report* mentionne une amnésie.

Le diclazepam est une molécule fonctionnelle, donnée confirmée par les *trip reports*, qui présente peu d'effets indésirables physiques : un seul *trip report* mentionne une diminution du contrôle moteur et deux *trip reports* mentionnent une difficulté d'articulation orale. Des vomissements ont aussi été rapportés une fois. Cognitivement, l'amnésie est de survenue rare (deux *trip reports*).

L'effet indésirable du nifoxipam le plus notable est l'amnésie à forte dose (comme pour sa prodrogue le flunitrazepam) rapportée dans deux *trip reports*. Un témoignage fait mention d'ataxie.

Le clonazolam est une molécule puissante qui possède de nombreux effets indésirables. Le plus important est l'amnésie qui peut survenir même à faible dose chez des usagers présentant une tolérance aux benzodiazépines. En plus des effets répertoriés dans le tableau 4 il a été rapporté des difficultés d'articulation (un *trip report*), des nausées et maux de ventre (un *trip report*) et une augmentation de l'appétit (un *trip report*). C'est aussi la seule molécule de l'étude pour laquelle une crise tonico-clonique a été rapportée le lendemain de la prise et la survenue de pensées délirantes a été mentionnée lors de deux *trip reports*.

Les effets indésirables du flubromazepam sont majoritairement d'ordre cognitif, le plus fréquent est l'amnésie ; malgré la puissance de la molécule, le redosage est fréquent à cause de la montée longue entraînant un risque de surdosage.

Le flubromazolam est la molécule la plus puissante de cette étude et présente de nombreux effets indésirables. Le plus fréquent est une amnésie très importante rapportée dans 9 *trip reports*. La diminution de la capacité d'analyse et de réflexion est fréquente. Une perte

de contrôle moteur et des vertiges ont également été rapportés parmi les témoignages de cette étude et une dépression respiratoire a été notifiée dans un case report. L'agressivité, effet paradoxal bien connu lors de la prise de benzodiazépines, a été rapporté par un usager.

Le pyrazolam est la seule molécule de cette étude pour laquelle aucun effet indésirable physique n'a été rapporté, confirmant ses propriétés fonctionnelles et purement anxiolytiques avancées par les usagers. Un seul cas d'amnésie partielle a été répertorié donc d'un point de vue cognitif cette molécule peut aussi être utilisée lors de situations de travail.

Le méclonazepam est une molécule dérivée du clonazepam qui présente des effets indésirables principalement d'ordre physique comme ce dernier. Une perte de contrôle moteur (deux *trip reports*), une ataxie (un *trip report* et une étude scientifique) et des démangeaisons (un *trip report*) sont rapportées. Une amnésie a été rapporté dans 3 *trip reports*.

L'amnésie est donc, d'après la vue d'ensemble que nous avons maintenant, l'effet indésirable le plus fréquent commun à presque toutes les molécules étudiées (pas rapporté pour le deschloroétizolam) avec une intensité et une fréquence variable.

Les tableaux 7 page 59 et 8 page 61 répertorient les habitudes de consommation des usagers des nouvelles benzodiazépines de synthèse, c'est-à-dire dans un premier temps contexte et mode de consommation et dans un second temps les doses ingérées.

TABLEAU 7**Habitudes de consommation***Nombre d'unités de sens par molécule*

Molécules	Contexte					Mode de consommation					
	S ⁽¹⁾	DE ⁽²⁾	TR ⁽³⁾	AB ⁽⁴⁾	AS ⁽⁵⁾	CO ⁽⁶⁾	CS ⁽⁷⁾	B ⁽⁸⁾	F ⁽⁹⁾	S ⁽¹⁰⁾	L ⁽¹¹⁾
Etizolam	3	5	-	-	-	11	2	1	2	-	-
Deschloro- etizolam	5	1	-	1	-	13	-	-	-	1	-
Metizolam	8	1	-	1	-	7	3	-	-	-	-
Diclazepam	2	3	3	-	3	6	-	-	-	1	1
Nifoxipam	3	3	-	3	-	11	-	-	-	-	-
Clonazolam	8	1	-	1	1	8	1	-	-	-	2
Flubromazepam	4	-	-	1	-	7	1	-	-	-	3
Flubromazolam	10	1	-	1	-	6	-	1	-	-	6
Pyrazolam	8	1	3	1	-	6	2	-	-	1	-
Meclonazepam	2	1	-	1	-	5	-	-	-	-	-

Contexte : (1) seule, (2) en descente d'autres substances, (3) contexte de travail, (4) prise concomitante avec d'autres benzodiazépines, (5) prise concomitante avec d'autres substances (non benzodiazépines)

Mode de consommation : (6) comprimé par voie orale, (7) comprimé par voie sublinguale, (8) buvard, (9) fumé, (10) sniffé, (11) forme liquide dissous dans du propylène glycol, voie orale

En complément des informations présentées dans le tableau 7, une prise de diclazepam a aussi été rapportée dans un *trip report* dans le cadre d'un sevrage aux opiacés afin d'atténuer l'anxiété. Un témoignage mentionne aussi une prise de flubromazepam dans le cadre d'un sevrage à une autre benzodiazépine.

La prise seule de la benzodiazépine est le contexte le plus fréquent. La prise en descente de substances, surtout stimulante, est très répandue et permet au consommateur d'atténuer l'anxiété ou l'angoisse générée par l'élimination de la substance grâce à l'effet anxiolytique tout en favorisant le sommeil grâce à l'effet hypnotique. D'après plusieurs témoignages, il est fréquent de retrouver sur les sites du darkweb, avant de finaliser un achat de substances stupéfiantes stimulantes (cocaïne, mdma), une page proposant l'achat de benzodiazépines afin d'avoir une descente plus douce.

La forme d'administration dissoute dans du propylène glycol est également répandue car les NBS sont souvent proposées à l'achat sous forme de poudre. A partir de cette forme et afin d'assurer un dosage précis et une bonne conservation, le consommateur effectue une dissolution dans du propylène glycol (rarement dans de l'éthanol). Lors de l'administration, il compte le nombre de gouttes afin d'obtenir la dose souhaitée.

Certains consommateurs désireux d'obtenir un effet rapide choisissent, aussi bien pour la forme comprimé que liquide, d'administrer le produit par voie sublinguale, totalement ou partiellement, puis d'avaler.

Les autres formes et voies d'administrations (buvard, fumé, sniffé) relèvent plus de l'expérience individuelle que d'une réelle tendance chez les consommateurs.

TABLEAU 8**Habitudes de consommation (2)***Nombre d'unités de sens par molécule*

Molécules	Dose consommée			Durée des effets		
	Légère	Usuelle	Elevée	Courte (<12h)	Intermédiaire (12-24h)	Longue (>24h)
Etizolam	<1mg : 1	1-2mg : 6	>2mg : 7	4	1	-
Deschloro- etizolam	<4mg : 1	4-6mg : 5	>6mg : 9	-	2	-
Metizolam	<2mg : -	2-4mg : 11	>4mg : 3	1	-	-
Diclazepam	<2mg : 2	2-4mg : 9	>4mg : 2	2	1	3
Nifoxipam	<1mg : -	1-2mg : 2	>2mg : 4	-	1	-
Clonazolam	-	0,5mg : 9	>1mg : 7	1	-	-
Flubromazepam	<4mg : 2	4-8mg : 7	9-12mg : 8	-	-	5
Flubromazolam	<0,25mg : 1	0,25mg : 7	≥0,5mg : 17	-	-	2
Pyrazolam	<1mg : 2	1-2mg : 6	>2mg : 3	2	-	-
Meclonazepam	-	3-6mg : 3	>6mg : 2	2	1	-

Peu de données concernant l'accoutumance, la tolérance et la dépendance aux NBS ont été récoltées parmi les *trip reports*. Concernant l'étizolam, un case report [74] a recensé le cas d'un homme traité pour anxiété sociale et dépression par de la paroxétine en association avec de l'étizolam à la dose initiale de 0,25 mg par jour. Il a progressivement augmenté cette posologie à sa propre initiative jusqu'à atteindre 2,5 mg par jour un mois plus tard. Ce cas unique montre une forte accoutumance et une tolérance qui s'installe rapidement.

L'accoutumance au métizolam est rapportée dans deux *trip reports* après une prise unique

Une tolérance d'apparition rapide lors de l'ingestion de nifoxipam est rapportée dans deux *trip reports* : l'un souligne une perte d'effet après 3 prises de 2 mg dans un intervalle de 15 jours et annonce explicitement que « la tolérance explose avec cette benzodiazépine » ; le second souligne une tolérance qui « augmente très rapidement, plus rapidement que pour la majorité des benzodiazépines », elle se caractérise chez lui premièrement par une diminution de l'effet myorelaxant, puis plus lentement sur l'effet hypnotique. L'effet anxiolytique serait mieux conservé sur le long terme chez cet usager.

Le clonazolam est rapporté comme ayant une tolérance d'apparition très rapide par trois *trip reports* : le premier fait état lors d'une prise quotidienne pendant deux mois d'une augmentation de posologie de 2 à 4 mg le premier mois puis de 4 à 5 mg le second afin de conserver l'intensité des effets initiaux ; le second annonce explicitement qu'il « trouve que la tolérance se construit très rapidement », en précisant que l'effet euphorisant disparaît en premier ; le dernier montre une accoutumance et une tolérance d'apparition rapide, lors de cinq prises en l'espace d'un mois : il a doublé la posologie dès la deuxième semaine afin de conserver l'effet initial.

La durée d'action très longue du flubromazepam fait que cette molécule est consommée généralement de manière sporadique et non de manière quotidienne voire pluriquotidienne comme certaines benzodiazépines. Ainsi, aucun *trip report* ne mentionne de données sur la tolérance.

Le flubromazolam posséderait une tolérance d'apparition très rapide d'après deux *trip reports* : le premier rapporte une tolérance après seulement trois jours de prise, le second est un consommateur averti de multiple benzodiazépines (research chemicals ou non) qui précise que la tolérance s'installe « plus vite que pour n'importe quelle autre NBS », même plus vite que le triazolam qui est la benzodiazépine commercialisée la plus puissante et la plus proche structurellement du flubromazolam.

Les deux molécules qui seraient les plus puissantes (flubromazolam et clonazolam) seraient donc celle développant la tolérance la plus forte et la plus rapide d'après les témoignages récoltés.

A propos du pyrazolam, un *trip report* fait état d'une accoutumance importante, il s'agit

d'un consommateur ayant ingéré 150 comprimés sur une période d'un mois dans un contexte de travail. Ce même témoignage montre une dépendance faible car aucun symptôme de sevrage n'est apparu après un arrêt net de la consommation sur une longue période (« I stopped cold turkey and got no bad effects »). Un autre témoignage montre une tolérance faible : pas de baisse de l'effet après 3 semaines de consommation quotidienne, toujours dans un contexte de travail.

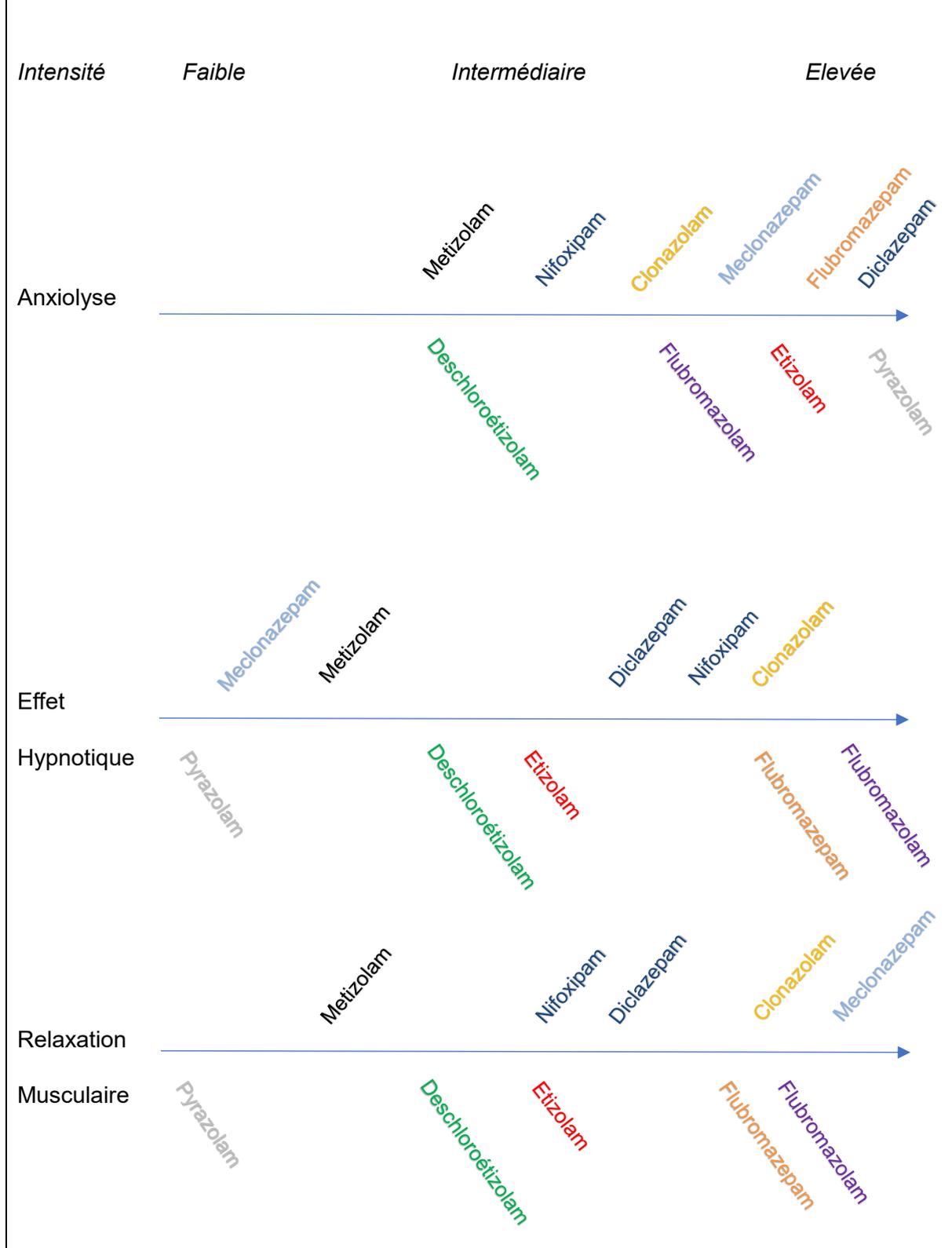
La seule donnée à disposition concernant le méclonazepam est le cas d'un consommateur ayant consommé 30 mg sur 3 jours pour se sevrer d'une consommation quotidienne de 3 mois de flubromazolam. Le résultat est une disparition du « craving » pour le flubromazolam associée à une absence d'accoutumance pour le méclonazepam.

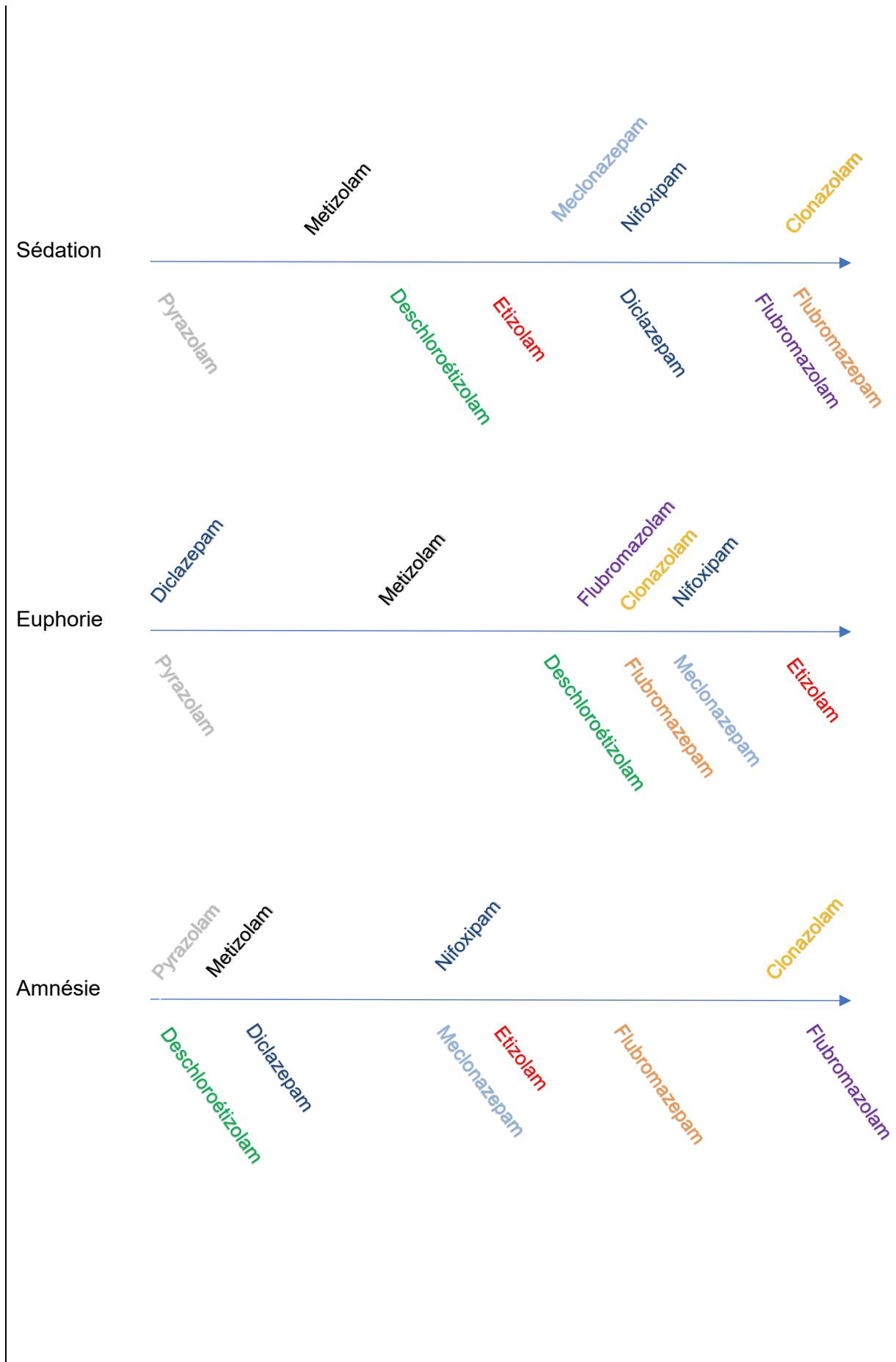
Le tableau 9 est une synthèse des données principales collectées à partir de l'analyse des *trip reports* par la méthode EPP. Les molécules sont classées selon l'intensité de leurs effets sur les 6 principales composantes de l'action des benzodiazépines.

TABLEAU 9

Intensité relative sur les composantes de l'effet des benzodiazépines

Estimation à partir des trip reports





E. Analyse structurale

Analyse de la relation structure-activité des benzodiazépines et projection sur l'activité des nouvelles benzodiazépines étudiées

I. Données scientifiques de la relation structure-activité

Différentes études ont démontré qu'il existe un lien assez clair entre les différentes composantes de l'activité des benzodiazépines et les groupements présents sur la structure. Il a bien été établi, par exemple, que la N-méthylation de la position 1 augmente l'activité hypnotique de la molécule [75,76]. En effet, les groupements hydrophiles de petite taille en position 1 favorisent l'activité globale [77]. L'alkylation par un méthyl a un effet bénéfique également, même si l'augmentation de l'activité dans ce cas est faible [78]. Lorsque l'alkylation est effectuée avec un groupement encombrant de type t-butyl, cela entraîne une perte d'activité [78]. Il a notamment été observé que la présence d'un groupement méthyl augmente l'action hypnotique de la molécule ; ces différences de structures et d'activités sont facilement observables par exemple entre le témazepam et l'oxazepam [79, 80].

D'autres groupements d'intérêts dans les modifications des effets sont également à noter :

- La suppression du groupe N-oxyde en position 1 augmente l'activité anxiolytique tout en diminuant la toxicité de la molécule [78].
- En position 2, la fonction carbonyle est favorable à l'activité [78].
- En position 3, la substitution alkyl réduit la puissance (le flunitrazepam est dix fois plus puissant que le 3-méthylflunitrazepam) alors qu'une substitution hydroxyle n'a pas d'effet sur la puissance [76]. Les benzodiazépines 3-hydroxylées sont souvent des métabolites [81] à l'image de l'oxazepam métabolite du diazepam, témazepam et du nordazepam ; la durée des effets ressentis est juste plus courte. L'étude [78] confirme une diminution de l'activité avec la présence d'un groupe alkyl en 3 et précise qu'une fonction hydroxyle conduit à des dérivés d'activité comparable à leurs homologues non hydroxylés, en accord avec l'étude [76].
- En position 5, la présence d'un noyau phényl substitué en ortho par un groupement électro-attracteur est optimale pour l'activité de la benzodiazépine [78]. Les substituants en ortho favorisant le plus l'activité sont : $F > Cl > H$ [81]. Par ailleurs, la substitution par un atome de fluor renforcerait l'activité anxiolytique et celle par un atome de chlore renforcerait l'activité hypnotique [78].
- En position 7, la présence d'un groupement attracteur d'électrons est nécessaire à l'activité de la molécule [75] [78] [81] ; ceci est confirmé par l'étude [77] qui indique que le substituant en « C7 doit être dispersif et hydrophile » pour une activité optimale. Le groupement nitro ainsi

que les halogènes chlore, brome et fluor sont très électronégatifs et remplissent ces conditions. La substitution par un atome de chlore confère à la benzodiazépine une activité anxiolytique alors que la substitution par un groupement nitro renforce l'activité hypnotique de la molécule [81]. Plus largement, les benzodiazépines 7-nitro sont hypnotiques ou anticonvulsivantes et celles substituées par un halogène sont sédatives et parfois hypnotiques [81]. Le groupement nitro est retrouvé dans les molécules nitrazépam, flunitrazépam et loprazolam indiquées dans l'insomnie. Une classification des substituants en position 7 conférant à la molécule des propriétés anticonvulsivantes a été proposée [78] : $\text{NO}_2 > \text{CF}_3 > \text{Br} > \text{CN} > (\text{CH}_3)_2 > \text{SOCH}_3 > \text{S-Bu} > \text{S-CH}_3 > \text{CH}_3 > \text{H} > \text{SO}_2\text{CH}_3 > \text{C}_6\text{H}_5 > \text{F}$. Le groupement $-\text{NO}_2$ en position 7 est par exemple retrouvé dans deux benzodiazépines anticonvulsivantes, le clonazepam et le nimétazepam.

- L'accolement en position 1-2 d'un cycle imidazole ou triazole méthylé en position 1' est à l'origine d'une inactivation métabolique due à l'oxydation du méthyle qui forme un dérivé hydroxyméthylé rapidement éliminé sous forme glucuroconjugué [78]. Les métabolites actifs sont plus rapidement éliminés donc la durée des effets ressentis par le consommateur aura tendance à être plus courte qu'avec des molécules analogues non triazolo ou imidazolo-substituées. Par exemple, le midazolam et le triazolam présentent un intérêt en tant que molécule hypnotique car les effets résiduels dus aux métabolites sont faibles. Le cycle triazole confère aussi à la molécule des propriétés additionnelles par rapport à une benzodiazépine : les triazolobenzodiazépines sont des puissants inhibiteurs du facteur d'activation plaquettaire (PAF). Ce facteur est un puissant stimulant de la corticolibérine, une hormone stimulant notamment le *locus coeruleus* (ou tache bleue), zone du cerveau impliquée dans la survenue de troubles paniques [82]. Ainsi, les triazolobenzodiazépines possèdent généralement un effet euphorisant et antidépresseur que les benzodiazépines traditionnelles n'ont pas ; cet effet est bien documenté pour le chef de file alprazolam.

Au-delà de la position et de la nature des substituants, les benzodiazépines très liposolubles sont rapidement absorbées et donc utilisées préférentiellement comme hypnotiques. Inversement, les benzodiazépines peu lipophiles qui sont lentement absorbées et celles présentant des métabolites actifs sont indiquées principalement comme anxiolytiques.

II. Projection de l'activité des nouvelles benzodiazépines de synthèse d'après l'analyse de la relation structure-activité

Le tableau 10 ci-dessous recense, pour chaque substituant, son ou ses effets sur l'activité de la molécule et s'il est présent sur chacune NBS étudiées.

Tableau 10			
Présence des groupements favorables à l'activité chez les nouvelles benzodiazépines de synthèse			
Groupement et position	Effet(s)	Présence	Absence
Methyl en position 1	Augmentation légère de la puissance de la molécule et activité hypnotique	Diclazepam	Etizolam Deschloroetizolam Metizolam Nifoxipam Clonazolam Flubromazepam Flubromazolam Pyrazolam Meclonazepam
Carbonyle en position 2	Augmentation de l'activité	Diclazepam Nifoxipam Flubromazepam Meclonazepam	Etizolam Deschloroetizolam Metizolam Clonazolam Flubromazolam Pyrazolam
Groupement 1'-methyltriazole en position 1,2	Effet euphorisant et antidépresseur. Diminution de la durée des effets.	Etizolam Deschloroetizolam Metizolam Clonazolam Flubromazolam Pyrazolam	Diclazepam Nifoxipam Flubromazepam Meclonazepam
Alkyl en position 3	Diminution de la puissance	Meclonazepam	Etizolam Deschloroetizolam Metizolam Diclazepam Nifoxipam Clonazolam Flubromazepam Flubromazolam Pyrazolam

Hydroxyle en position 3	Métabolite, diminution de la durée des effets	Nifoxipam	Etizolam Deschloroetizolam Metizolam Diclazepam Clonazolam Flubromazepam Flubromazolam Pyrazolam Meclonazepam
Substitution par un groupement électro-attracteur en 2'	Fluor : puissance très fortement augmentée et composante anxiolytique	Nifoxipam Flubromazepam Flubromazolam	Deschloroétizolam Pyrazolam
	Chlore : puissance fortement augmentée et composante hypnotique	Diclazepam Clonazolam Meclonazepam Etizolam Metizolam	
Substitution 7-nitro	Puissance augmentée Activité hypnotique et anticonvulsivante importante	Meclonazepam Clonazolam Nifoxipam	Etizolam Deschloroétizolam Metizolam
Substitution 7-bromo	Puissance augmentée Activité principalement sédative Bonne activité anticonvulsivante et parfois hypnotique	Pyrazolam Flubromazepam Flubromazolam	
Substitution 7-chloro	Puissance augmentée Activité anxiolytique importante Sédation et parfois activité hypnotique	Diclazepam	

A partir des données précédentes, il est possible d'envisager l'activité pharmacologique des NBS étudiées d'un point de vue théorique : le but est ensuite de confronter les résultats obtenus aux témoignages des usagers afin de noter les points de concordance et de divergence et de valider l'utilisation des données issues de forums comme exploitables sous certaines conditions dans le cadre d'une étude scientifique.

Les molécules ont été classées en fonction de leur substitution en position 7 compte tenu de l'importance primordiale de cette substitution sur l'activité moléculaire et afin de faciliter la lecture.

II.1 Substitution 7-nitro

Méclonazepam : structurellement il s'agit du clonazepam agrémenté d'un groupement méthyl en position 3 (cf : tableau 11 page 73). La fonction carbonyle en position 2 est favorable à l'activité. La substitution méthyl en position 3 diminue la puissance de la molécule. En position 2', l'atome de chlore confère une bonne activité à la molécule et renforcerait l'effet hypnotique. Enfin, le groupement nitro en position 7 confère une action anticonvulsivante optimale et aussi une action hypnotique. Il convient de préciser ici que les activités anticonvulsivantes et myorelaxantes des benzodiazépines sont étroitement liés car les deux sont induites par la liaison au sous-type $\alpha 3$ du récepteur GABA [34]. Par exemple, le diazépam et le clonazépam qui sont les 2 principales benzodiazépines anticonvulsivantes sont également très myorelaxantes [83].

Selon les relations structure-activité, le méclonazépam serait une molécule de puissance inférieure au clonazépam, possédant les mêmes caractéristiques pharmacologiques, c'est-à-dire une action myorelaxante importante, une bonne action anxiolytique et accessoirement une action hypnotique.

En la comparant aux autres NBS structurellement proches, le méclonazépam devrait être moins puissant que le clonazolam et le nifoxipam par la présence du groupement méthyl en position 3 ; ceci est vérifié globalement par les *trip reports*.

Clonazolam : le cycle méthyl-triazole confère à la molécule une propriété euphorisante et a tendance à diminuer la durée d'action. En position 2', l'atome de chlore confère une bonne activité et renforcerait l'activité hypnotique. Le groupement nitro en position 7 confère à la molécule une activité principalement hypnotique, anticonvulsivante et myorelaxante.

Selon les relations structure-activité, le clonazolam serait une triazolobenzodiazépine puissante, très hypnotique, anticonvulsivante, myorelaxante, euphorisante et anxiolytique.

Nifoxipam : le groupement carbonyle en position 2 augmente l'activité de la molécule. En position 3, le groupement hydroxyle ne module pas l'activité mais entraîne une diminution de la durée des effets car la molécule est un métabolite, en l'occurrence celui du flunitrazepam (cf tableau 11 page 73). L'atome de fluor en position 2' augmente fortement l'activité et confère une propriété anxiolytique à la molécule. Enfin, le groupe nitro en position 7 confère à la molécule une activité principalement hypnotique, anticonvulsivante et myorelaxante.

Selon les relations structure-activité, le nifoxipam serait donc une molécule puissante, de durée d'action plutôt courte, principalement hypnotique mais aussi anxiolytique, anticonvulsivante et myorelaxante.

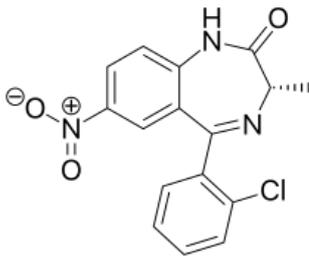
Tableau 11

Nouvelles benzodiazépines de synthèse 7-nitro substituées

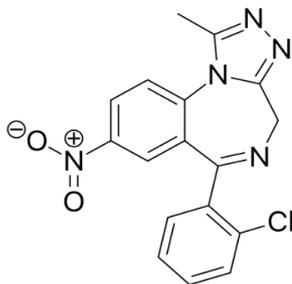
Nouvelle benzodiazépine de synthèse

Benzodiazépine la plus proche

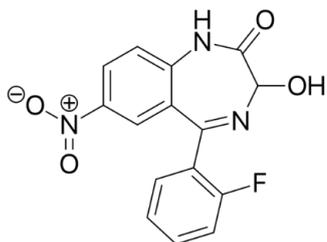
Meclonazépam



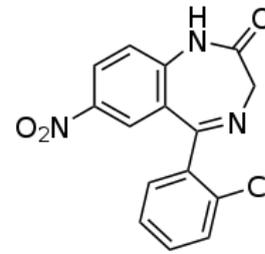
Clonazolam



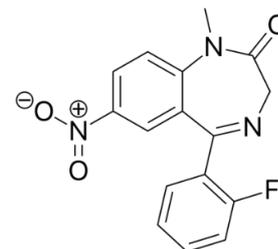
Nifoxipam



Clonazépam



Flunitrazépam



II.2 Substitution 7-bromo

Pyrazolam : également appelé bromazolam, sa structure correspond à celle du bromazepam (cf tableau 12) avec l'addition du groupement methyl-triazole en position 1-2. Le cycle pyridine non substitué en position 5 n'augmente pas la puissance contrairement aux autres NBS étudiées. Le brome en position 7 confère des propriétés principalement sédatives et accessoirement hypnotiques associées à une bonne action myorelaxante. Le groupement methyl-triazole ajoute une composante euphorisante et antidépressive à l'action pharmacologique tout en diminuant la durée des effets.

Selon les relations structure-activité, le pyrazolam serait une molécule de puissance intermédiaire, surtout sédative, antidépressive et euphorisante.

Flubromazepam : sa structure correspond à celle du bromazepam mais cycle pyridine en position 5 est remplacé par un cycle 2 fluoro-phényl (cf tableau 12 page 75). Le groupement carbonyle en position 2 augmente l'activité de la molécule, l'atome de fluor en position 2' augmente fortement l'activité (principale différence avec le bromazepam) et confère une propriété anxiolytique à la molécule. La substitution en position 7 par un atome de brome confère à la molécule une activité principalement sédative et accessoirement hypnotique. L'action myorelaxante est également importante.

Selon les relations structure-activité, le flubromazepam serait une molécule très puissante, principalement sédative, mais aussi très hypnotique et anxiolytique.

Flubromazolam : la structure du flubromazolam correspond à celle du flubromazepam avec un groupement methyl-triazole en position 1-2 (cf tableau 12 page 75). Ainsi, l'atome de fluor en position 2' augmente fortement l'activité et confère une propriété anxiolytique à la molécule. L'atome de brome en position 7 caractérise la molécule comme principalement sédative et hypnotique. L'addition du groupement methyl-triazole ajoute une composante euphorisante à l'action pharmacologique et diminue la durée des effets.

Selon les relations structure-activité, le flubromazolam serait une molécule très puissante, principalement sédative et hypnotique, mais aussi anxiolytique et euphorisante. Sa durée d'action serait inférieure à celle du flubromazepam

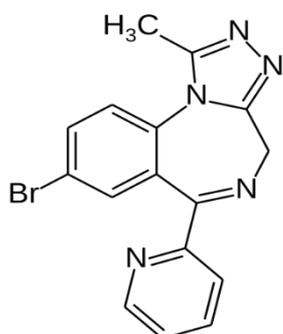
TABLEAU 12

Nouvelles benzodiazépines de synthèse 7-bromo substituées

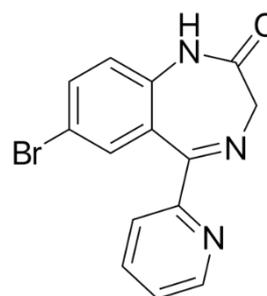
Nouvelle benzodiazépine de synthèse

Benzodiazépine la plus proche

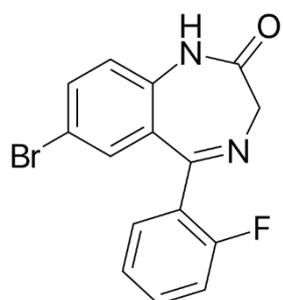
Pyrazolam



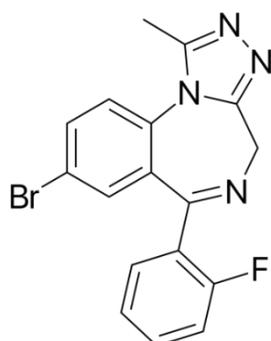
Bromazépam



Flubromazepam



Flubromazolam



I.3 Substitution 7-chloro

Diclazepam : le méthyle en position 1 augmente légèrement l'activité, le groupement carbonyle en position 2 est aussi favorable à l'activité. En position 2', l'atome de chlore confère une bonne activité à la molécule et renforcerait l'activité hypnotique. En position 7, la substitution par un atome de chlore confère à la molécule une activité importante et principalement anxiolytique.

Selon les relations structure-activité, le diclazepam serait une molécule puissante, principalement anxiolytique et légèrement hypnotique.

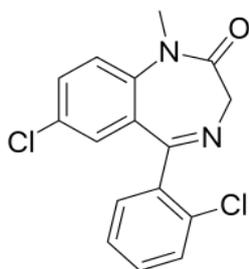
Le lormétazepam (Noctamide®) et le lorazepam (Temesta®) sont des métabolites du diclazepam (cf tableau 13 ci-dessous), le premier est indiqué pour l'insomnie à cause de sa demi-vie courte (10 heures), le second est indiqué pour l'anxiété à cause de sa demi-vie plus longue (15 heures). Par ailleurs, ces deux molécules peuvent poser la question d'une augmentation de l'activité hypnotique lors d'une N-méthylation en position 1. Les effets de ces deux métabolites confirment l'activité anxiolytique et hypnotique du diclazepam.

TABLEAU 13

Nouvelle benzodiazépine de synthèse 7-chloro substituée

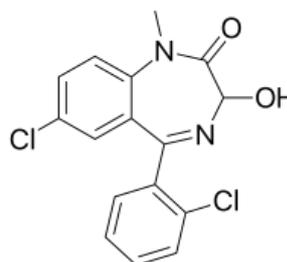
Nouvelle benzodiazépine de synthèse

Diclazepam

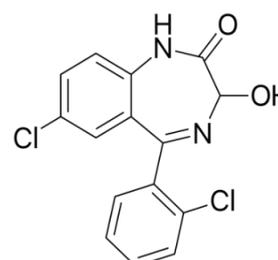


Benzodiazépines les plus proches

Lormétazepam



Lorazepam



I.4 Thiénodiazépines

Etizolam : ses effets sont connus car cette molécule est commercialisée dans plusieurs pays : son action principale est anxiolytique et antidépressive (traitement des troubles anxieux généralisés avec symptômes dépressifs) [78]. Les effets sont mineurs sur la fonction cognitive [78]. L'effet hypnotique et la relaxation musculaire sont présents et modérés [78]

L'étizolam est structurellement proche du clotiazépam (cf tableau 14 page 78), seule thiénodiazépine anxiolytique commercialisée en France sous le nom de Veratran®. L'ajout du cycle méthyl-triazole pour l'étizolam augmente l'activité antidépressive et euphorisante par rapport au clotiazépam tout en conservant une action anxiolytique principale.

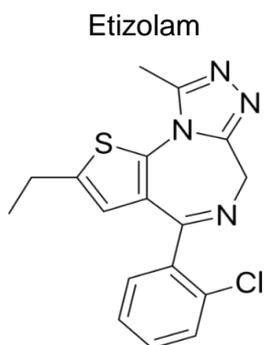
Deschloroétizolam : la suppression de l'atome de chlore en position 2' diminue la puissance de la molécule et diminue légèrement l'effet hypnotique. Le deschloroétizolam serait donc une molécule de puissance intermédiaire à faible, principalement anxiolytique et antidépressive, faiblement myorelaxante et faiblement hypnotique

Métizolam : la suppression du méthyle sur le cycle triazole entraîne une augmentation de la durée des effets associée à une diminution de leur intensité. Le métizolam présenterait donc des effets semblables à l'étizolam mais de puissance moindre.

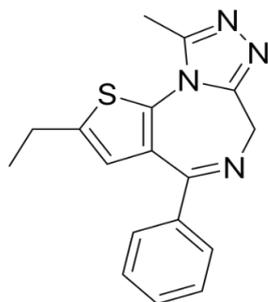
TABLEAU 14

Nouvelles thiénodiazépines de synthèse

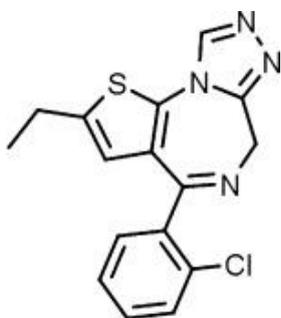
Nouvelles thiénodiazépines de synthèse



Deschloroétizolam

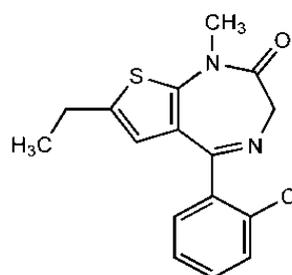


Métizolam

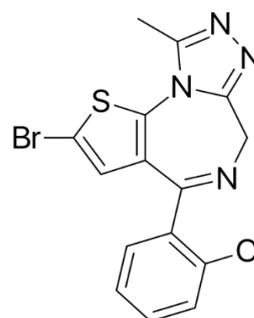


Thiénodiazépines les plus proches

Clotiazepam

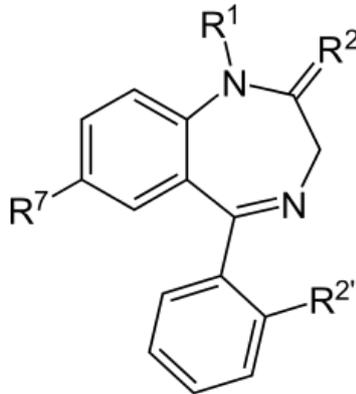


Brotizolam



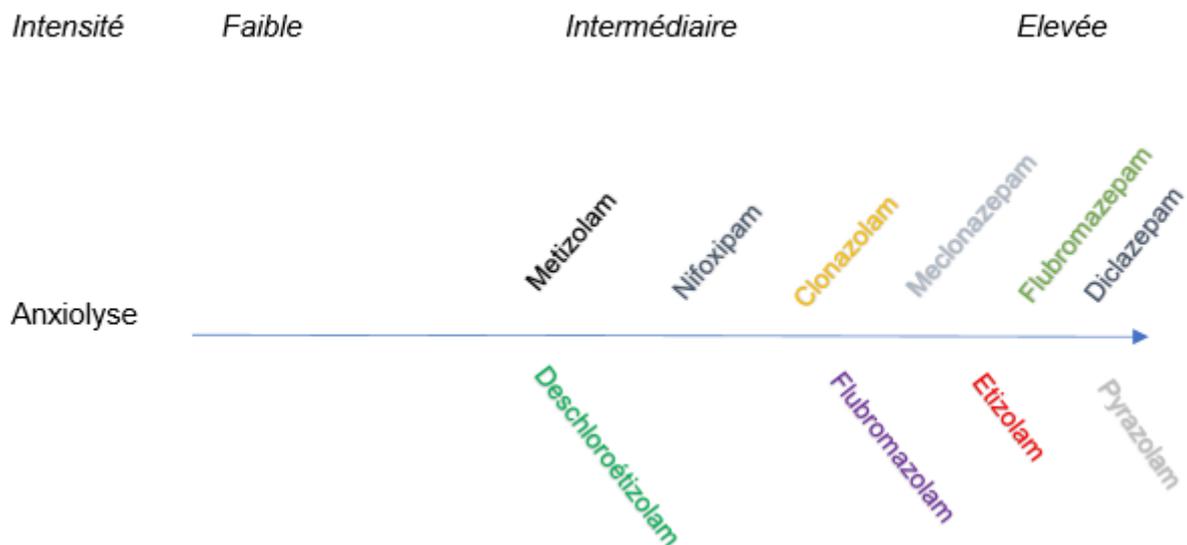
III. Relation structure-activité versus classement selon les retours d'expérience tableau 9 page 64

Rappel de la structure d'une 1,4-benzodiazépine avec position des substituants



III.1. Activité anxiolytique

Les résultats obtenus par l'exploitation des *trip reports* ont permis de classer les NBS par rapport à leur activité anxiolytique.



En tenant compte des différentes structures des NBS, nous pouvons constater que :

1 - Le classement du diclazépam comme étant la plus anxiolytique est expliqué par la présence du chlore en position 7 ce qui confère une activité principalement anxiolytique due à une affinité plus importante pour le sous-type $\alpha 2$ du récepteur GABA.

En effet, l'activité anxiolytique des benzodiazépines est modulée par la liaison aux sous-types $\alpha 2$ principalement et $\alpha 3$ secondairement. Les benzodiazépines classiques possédant un chlore en position 7 (ex. diazépam, lorazépam, lormétazépam) montrent une très forte affinité pour le sous-type $\alpha 2$.

2 - Le classement du flubromazepam, du flubromazolam et du nifoxipam, considérés comme étant des anxiolytiques puissants est expliqué par le fluor en position 2' qui confère une très forte affinité pour les sous-type $\alpha 2$ et $\alpha 3$ (ex. flunitrazépam, midazolam). Toutefois, la présence du groupement methyl-triazole en position 1 de ces NBS, diminue l'affinité pour le sous type $\alpha 3$ (ceci est observable pour le diazépam et l'alprazolam).

3 - Le classement du clonazolam et du méclonazépam s'explique car ce sont deux dérivés du clonazépam qui possède une forte affinité pour les sous-types $\alpha 2$ et $\alpha 3$. Toutefois, la présence de groupement methyl-triazole en position 1 a tendance à légèrement diminuer l'activité anxiolytique, et la présence du methyl en position 3 pour le méclonazépam diminue la puissance par rapport au clonazépam. Ces NBS peuvent être considérés comme des anxiolytiques intermédiaires.

4 - Le deschloroétizolam et le métizolam sont les moins anxiolytiques en raison de l'absence, respectivement du chlore en 2' et du groupement methyl en position 1.

5 - Le pyrazolam est le plus compliqué à situer par rapport aux autres NBS à cause du manque de données sur l'influence du substituant pyridinyl en position 5.

La confrontation des deux approches pour anticiper l'activité permet donc de confirmer la place du flubromazepam, flubromazolam, clonazolam et de l'étizolam comme étant très anxiolytiques et confirme que le métizolam et deschloroétizolam sont les moins anxiolytiques.

Toutefois, le nifoxipam est attendu comme étant très anxiolytique et le meclonazepam attendu un peu moins anxiolytique ce qui n'a pas été confirmé par les TR.

III.2. Activité hypnotique

Les résultats obtenus par l'exploitation des *trip reports* ont permis de classer les NBS par rapport à leur activité hypnotique.



En tenant compte des différentes structures des NBS, nous pouvons constater que :

1 - Le classement du clonazolam comme étant la plus hypnotique est expliqué par la présence du nitro en position 7 et du chlore en position 2' qui confèrent une activité principalement hypnotique.

L'activité hypnotique des benzodiazépines est également modulée par la liaison aux sous-types $\alpha 1$. La différence structurelle entre le diazépam et l'alprazolam nous permet de déduire que le groupement méthyltriazole en position 1 ne modifie pas l'affinité pour le sous type $\alpha 1$. Aussi, Le nitrazépam ayant un groupement nitro en position 7 possède une très forte affinité pour le sous type $\alpha 1$ contrairement au nordazépam qui possède un chlore en 7 (les molécules sont identiques hormis ces groupements). De même, le triazolam qui possède un chlore en 2' possède une très forte affinité pour le sous type $\alpha 1$; à l'inverse de l'alprazolam qui n'en possède pas. Ces 2 groupements (nitro et chloro) à ces positions (respectivement 7 et 2') sont donc très favorables à l'activité hypnotique.

2 - Le classement du nifoxipam comme excellente hypnotique s'explique par la présence du nitro en position 7 et du fluor en 2' qui augmente fortement la puissance ;

3 - Le flubromazepam et le flubromazolam sont classés comme d'excellent hypnotique par la présence du brome en position 7, favorable à l'activité hypnotique et du fluor en position 2' qui augmente fortement la puissance ;

Le midazolam, par exemple, ayant un fluor en position 2' possède une très forte affinité pour le sous-type $\alpha 1$ contrairement à l'alprazolam qui n'en possède pas.

4 - Le classement du diclazépam comme un bon hypnotique est expliqué par la présence du méthyl en position 1, du chlore en position 2' et en position 7 qui sont tous des groupements favorables à l'activité hypnotique de la molécule, par ailleurs le diclazépam est la prodrogue du lormétazépam qui est également un bon hypnotique

Le lormétazépam possède une très forte affinité pour le sous-type $\alpha 1$ contrairement au lorazépam. L'influence du groupement chlore en 2' est décrite ci-dessus pour le clonazolam.

5 - Le méclonazépam avec le groupement nitro en 7 qui est très favorable à l'activité hypnotique mais le méthyl en 3 est très défavorable à la puissance de la molécule.

6 - Le métizolam possède un triazole non méthylé en position 1 qui diminue la plus puissance et l'activité hypnotique par rapport à l'étizolam

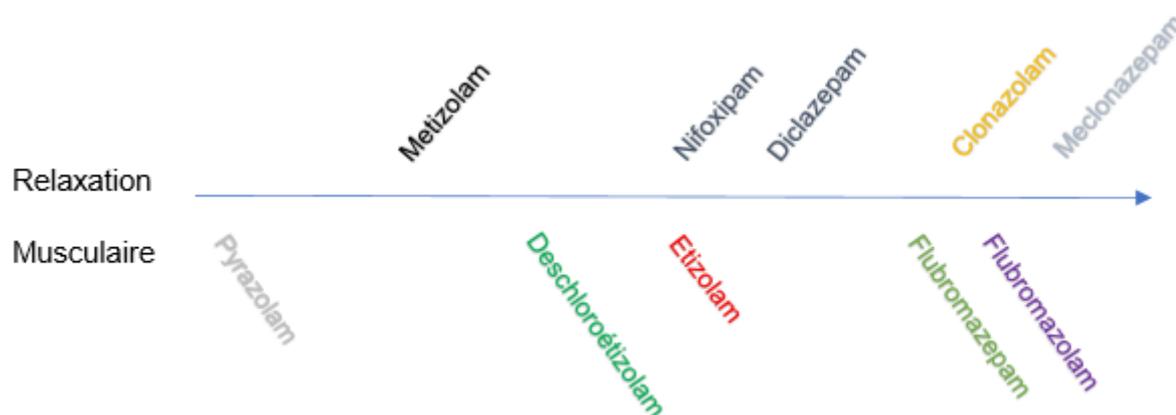
7- Le deschloroétizolam avec la suppression du chlore en 2' qui diminue la puissance et l'activité hypnotique par rapport à l'étizolam

8 - Le pyrazolam avec le brome en position 7 est potentiellement favorable à une activité hypnotique cependant le bromazepam possède une affinité faible pour le sous type $\alpha 1$ malgré la présence du brome (tableau 1 page 28).

La confrontation des deux approches pour anticiper l'activité permet donc de confirmer classement du clonazolam, nifoxipam, flubromazépam et flubromazolam comme étant les plus hypnotiques, du diclazépam et étizolam comme étant de bons hypnotiques et du deschloroétizolam, métizolam, méclonazépam et pyrazolam comme étant les moins hypnotiques.

III.3. Activité myorelaxante

Les résultats obtenus par l'exploitation des *trip reports* ont permis de classer les NBS par rapport à leur activité myorelaxante.



En tenant compte des différentes structures des NBS, nous pouvons constater que :

1 - Le classement du clonazolam comme étant la plus myorelaxante s'explique par la présence du nitro en position 7. Ce groupement est favorable à la relaxation musculaire. Aussi cette molécule diffère du clonazépam (très myorelaxant) uniquement par la présence du méthyl-triazole en position 1.

L'activité myorelaxante des benzodiazépines est modulée par la liaison aux sous-types $\alpha 3$. Le groupement méthyltriazole diminue l'affinité pour le sous type $\alpha 3$. Ceci peut être constaté en prenant l'exemple du diazépam et de l'alprazolam (qui diffèrent par un méthyltriazole en position 1).

Nous pouvons conclure que le clonazolam a une forte affinité pour le sous-type $\alpha 3$.

2 - Le classement du méclonazépam comme très myorelaxant s'explique par la présence du nitro en position 7. Le méclonazépam possède la même structure que clonazépam (très myorelaxant) avec un méthyl en position 3. Ce groupement diminue la puissance de la molécule. Toutefois, l'activité myorelaxante du méclonazépam est restée importante.

3- Le nifoxipam est également classé comme très myorelaxant. Sa structure diffère du clonazépam par la présence d'un fluor à la place du chlore en 2' ; et la présence du nitro en position 7 explique l'effet myorelaxant.

La présence d'un atome de fluor à la place du chlore en 2' ne semble pas ou peu diminuer l'activité myorelaxante de la molécule comme le montre le flunitrazépam qui possède une forte affinité pour le sous-type $\alpha 3$.

4 - Le classement du flubromazépam et du flubromazolam comme bons myorelaxants s'explique par la présence du brome en 7 qui confère une bonne activité myorelaxante, le fluor en 2' augmente la puissance de la molécule.

La présence d'un atome de brome en position 7, favorable à l'activité myorelaxante de la molécule, est vérifiée par la forte affinité pour le sous-type $\alpha 3$ du phénazépam et du bromazépam.

5 - Le pyrazolam est classé comme étant un relaxant musculaire intermédiaire avec la présence du brome en position 7, c'est une molécule voisine du bromazépam qui possède une activité myorelaxante intermédiaire.

6 - Le diclazépam est classé comme entraînant une relaxation musculaire moyenne à faible car il ne possède pas de groupement spécifique favorable à l'activité myorelaxante mais la molécule reste puissante de manière générale avec une structure proche du tétrazépam qui est une benzodiazépine très myorelaxante. Le tétrazépam possède une très forte affinité pour le sous-type $\alpha 3$.

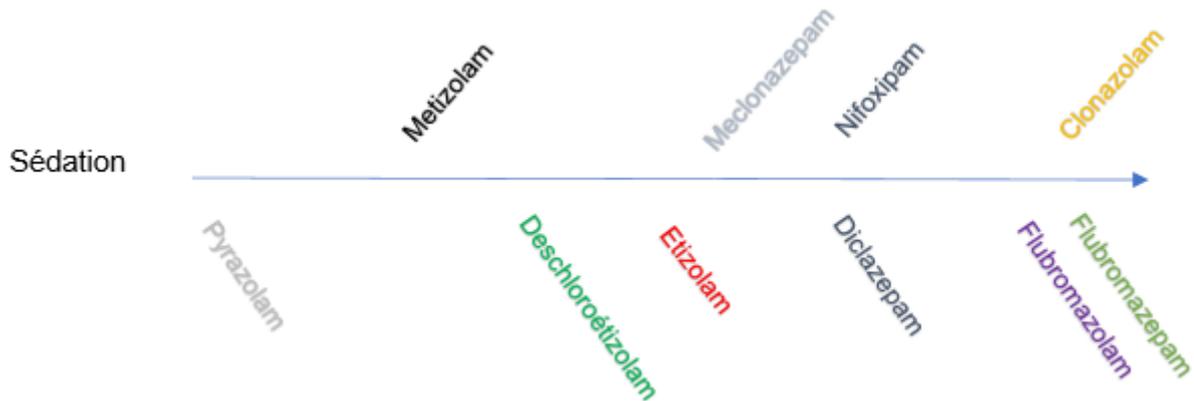
7- Le classement du métizolam et du deschloroétizolam comme étant les moins myorelaxantes est expliqué respectivement par la suppression du méthyl en position 1, qui diminue la puissance de la molécule par rapport à l'étizolam et par la suppression du chlore en 2' qui diminue la puissance générale de la molécule.

La confrontation des deux approches pour anticiper l'activité permet donc de confirmer le classement du clonazolam, méclonazépam, flubromazépam et flubromazolam qui sont très myorelaxantes, de l'étizolam, qui est un myorelaxant intermédiaire et du deschloroétizolam et métizolam qui sont faiblement myorelaxants.

Toutefois, le nifoxipam est attendu plus myorelaxant dans les retours d'expériences d'après les données de l'analyse structure-activité, le diclazépam apparaît plus myorelaxant dans les TR que par l'analyse structurale théorique et le pyrazolam apparaît moins myorelaxant dans les TR.

III.4. Activité sédative

Les résultats obtenus par l'exploitation des *trip reports* ont permis de classer les NBS par rapport à leur activité sédative.



En tenant compte des différentes structures des NBS, nous pouvons constater que :

1 - Le classement du flubromazépam et du flubromazolam comme étant les plus sédatives est expliqué par le brome en position 7. Ceci confère une propriété sédative importante à la molécule. De plus, le fluor en position 2' augmente la puissance.

L'activité sédative des benzodiazépines est modulée par la liaison au sous-type $\alpha 1$. La différence structurelle entre le diazépam et l'alprazolam nous permet de déduire que le groupement méthyltriazole en position 1 ne modifie pas l'affinité pour le sous type $\alpha 1$ et donc qu'il n'y aurait pas de modification de l'activité sédative pour les triazolobenzodiazépines par rapport aux benzodiazépines classiques. Aussi, la différence structurelle entre l'alprazolam et le midazolam permet de dire que le groupement fluor en 2' augmente l'affinité pour le sous-type $\alpha 1$

2 - Plusieurs molécules sont classées comme étant très sédatives. Ceci est expliqué :

- Pour le pyrazolam par la présence du brome en position 7. Cette molécule est un dérivé du bromazépam qui possède une composante sédative importante.
- Pour le diclazépam par la présence du chlore en 7, ce qui augmente la sédation, et en 2', ce qui augmente la puissance.

Par analogie, la différence structurale entre l'alprazolam et le triazolam permet de dire que le groupement chlore en 2' augmente l'affinité pour le sous-type $\alpha 1$. Le diclazépam possède un groupement méthyl en position 1 favorable à l'affinité pour le sous-type $\alpha 1$. Cette différence est observable aussi entre lormétazépam et le lorazépam.

3- La sédation intermédiaire est expliquée pour :

- Le nifoxipam par l'absence du cycle méthyl-triazole en 1. Par analogie au clonazolam, l'absence de ce groupement diminue la puissance et l'hydroxyle en position 3 diminue la durée d'action.
- Le méclonazépam est un dérivé du clonazépam qui est une molécule très sédative.

4- la sédation faible pour le métizolam et le deschloroétizolam est expliqué respectivement par la suppression du groupement methyl en position 1, qui diminue la puissance de la molécule par rapport à l'étizolam et par la suppression du chlore en 2' qui diminue la puissance générale de la molécule.

F. Discussion générale

Les NBS, comme les autres nouveaux produits de synthèse, sont disponibles à l'achat et à la consommation depuis plusieurs années et constituent un problème de santé publique grandissant [60]. Ces molécules n'ont évidemment pas bénéficié d'études cliniques d'où un manque drastique de données sur leurs effets et leurs toxicités. La plupart des études à disposition sur ces molécules concernent leur métabolisme avec quelques rares rapports de cas (*case reports*) sur le flubromazolam [84] ou l'étizolam [74].

Parallèlement, des forums de discussions sont régulièrement alimentés par des usagers afin de relater leurs expériences suite à la consommation de ces drogues.

L'objectif de cette étude était d'exploiter les données disponibles sur les différents forums et de les étudier avec une méthodologie scientifiquement validée afin d'explorer les éventuels effets pharmacologiques et toxiques des NPS.

Plusieurs centaines d'entrée sur internet ont été consultées sur les forums de discussion spécialisés dans le but de sélectionner les retours d'expérience (TR) les plus pertinents à analyser. Toutefois, l'étude de la globalité des plus de 600 NPS [5] recensés sur le marché actuellement par l'analyse des TR n'aurait pas permis une étude détaillée avec l'impossibilité d'approfondir l'analyse des effets de chaque molécule.

Dans ce travail nous avons choisi de nous intéresser plus particulièrement aux NBS. Ce choix est justifié par plusieurs facteurs :

- Importance de la consommation de cette famille dans la population générale [36]
- Cette classe de molécule ne représentant que 2% du nombre total de NPS [5] mais elle est responsable de la majorité des décès [59][60]
- Famille contenant un très grand nombre de molécules légales et commercialisées depuis de nombreuses années [32].
- Les effets pharmacologiques et indésirables des benzodiazépines classiques ont plusieurs composantes : anxiolyse, hypnotique, sédation, relaxation musculaire et amnésie.
- Le nombre de NBS reste limité par rapport aux autres familles chimiques des NPS (cf tableau 2 page 38).
- Structure de base constante et bien étudiée par rapport aux relations structures/effets, ce qui peut permettre d'anticiper les effets des molécules non connues à partir de leurs structures [78][81].

Ainsi, 192 TR ont été sélectionnés concernant dix NBS. Les molécules choisies devaient avoir un nombre de TR suffisant pour une analyse qualitative et quantitative pour être incluse dans notre étude. En effet, l'exclusion des NBS n'ayant pas assez de TR, peut signifier une consommation marginale. Ceci est confirmé par une étude [85] réalisée en Suède qui a montré qu'il existait une corrélation entre l'ampleur de consommation d'un nouveau produit de synthèse et sa présence (nombre de *posts*) sur les forums dédiés. Ceci confirme notre choix d'écarter les molécules peu citées et non renseignées en *trip reports*, afin de se concentrer sur les molécules largement renseignées et donc plus consommées. De plus, tous les aspects de la consommation sont documentés par les usagers eux-mêmes, du contexte de prise jusqu'à l'apparition d'une éventuelle tolérance ou dépendance.

La méthode EPP choisie pour analyser quantitativement les TR est mise au point par Karlsson en 1995 et est réputée pour offrir une approche sans biais. Cette méthode est de plus en plus utilisée dans le cadre des études « netnographique » [66][86][87]. Cette méthode nous a permis de traduire ou de reformuler de façon reproductible les données disponibles dans chaque TR sous forme de grands thèmes subdivisés en différentes unités de sens. Ainsi, les contextes de prise, les modes de consommation, les effets recherchés, les effets indésirables, la tolérance et la dépendance de chaque NBS ont été extraits et quantifiés.

Suite à cette analyse, nous avons réussi à obtenir les principaux effets des différents NBS pour chaque thème cité. Nous avons constaté, par exemple, que les effets les plus rapportés pour l'étizolam sont l'euphorie et l'anxiolyse ; la sédation pour flubromazepam ; l'effet hypnotique est le plus souvent cité pour le flubromazolam et l'effet anxiolytique pour le pyrazolam. D'autre part, parmi les effets indésirables, l'effet amnésiant est rapporté pour la totalité des NBS étudiées sauf pour le deschloroétizolam. La nécessité d'augmenter la dose est manifeste pour toute le NBS, notamment pour l'étizolam.

Concernant les habitudes de consommation, les NBS sont consommées seules majoritairement contrairement à ce qui est rapporté dans la littérature. En effet, les NBS sont réputées pour accompagner la prise d'opiacés [88]. Par ailleurs, le 2^e contexte de consommation le plus fréquent se déroule pour adoucir la descente des stimulants et pour faciliter l'endormissement. Ces NBS sont consommées majoritairement sous formes de comprimés par voie orale ou sublinguale mais des consommations sous forme liquide ne sont pas rares.

D'après les données analysées, les doses consommées peuvent varier de 0,25 mg pour le flubromazolam à plusieurs dizaines de mg pour de deschloroetizolam. Les durées des

effets ressentis peuvent dépasser les 24 heures pour le diclazépam, le flubromazépam et le flubromazolam. Elles sont considérées comme courtes pour l'étizolam.

L'analyse quantitative des TR, nous a permis pour chaque composante de l'effet ressentie de classer les NBS entre elles sur une échelle d'intensité faible à intensité élevée (Tableau 9 page 64). Il en ressort que le diclazépam et le pyrazolam sont les NBS les plus anxiolytiques et que le métizolam est d'une intensité anxiolytique faible à intermédiaire.

Le pyrazolam est la NBS la moins hypnotique, sédatrice, euphorisante (avec le diclazépam), amnésiante (avec le deschloroetizolam) et celle entraînant la relaxation musculaire la plus faible. A l'inverse, le flubromazolam est la NBS la plus hypnotique, le méclonazépam est la molécule entraînant la relaxation musculaire la plus importante, le trio clonazolam / flubromazépam / flubromazolam possède l'action sédatrice la plus marquée, l'étizolam est la molécule la plus euphorisante et enfin le flubromazolam la plus amnésiante.

A notre connaissance, ce classement n'a jamais été rapporté avant ce travail et la méthode EPP s'est révélée être efficace dans ce contexte.

L'analyse structurale des NBS d'une part, et l'étude de l'effet des différents groupements chimique des benzodiazépines classiques, d'autre part, nous a permis de confirmer globalement ce classement. En effet, les affinités des benzodiazépines aux différents récepteurs α_1 , α_2 , α_3 , notamment, sont influencées par la nature et la position de chaque groupement [34] (Tableau 1 page 28). Cette analyse structurale nous a permis de faire l'analogie avec les NBS et de déterminer, ainsi, le potentiel effet des NBS étudiées. Dans l'ensemble, la concordance entre l'analyse structurale théorique et les résultats des retours d'expérience a bien été établie. De plus, le classement des NBS pour chaque composante d'activité a été globalement confirmé.

Risques et limitation de l'approche :

Des informations collectées sur des forums sont nécessairement sujettes à caution, mais notre étude a permis de mieux cerner quelles NBS seraient actuellement les plus recherchées et quels effets seraient associés à leur consommation. D'autre part, la fiabilité des TR peut être mis en cause dans cette approche mais dans la majorité des cas, les retours d'expérience sont publiés par des usagers qui se considère comme des expérimentateurs de drogues et veillent à se placer en tant que guide. Ce profil, appelé souvent *e-psychonaut* a été bien défini récemment dans une étude, [89]. Le *e-psychonaut* fait usage des drogues afin

d'explorer les différents états de consciences et/ou d'inconscience dans un objectif spirituel, expérimental voir philosophique. De plus, ces personnes peuvent avoir des connaissances pharmacologiques et cherchent à éviter la dépendance. Le partage d'expérience se fait généralement pour permettre à la communauté des usagers d'atteindre le « *trip* » parfait. Pour que les retours soient le plus fiable possible, certain *e-psychonauts* précisent qu'ils n'ont fait usage que d'une seule substance et que les effets rapportés sont liés uniquement à cette prise.

D'autre part, les sites consultés pour la sélection des TR affichent une politique de réduction des risques pour les usagers. En d'autres termes, les modérateurs des forums de discussion veillent à ne pas véhiculer des messages erronés sur les consommations de drogues afin d'éviter des abus avec des conséquences dramatiques. Il est également interdit de mettre des liens vers des sites de vente ou même de les citer.

Toutefois, les données collectées sur la nature de la molécule consommée et la dose ingérée peuvent être erronées même pour l'utilisateur lui-même. Ceci pouvait entraîner un biais dans notre analyse netnographique mais le nombre de TR collecté pour chaque NBS nous permet de limiter ce risque.

Une autre limitation est liée à notre analyse structurale puisqu'elle n'a été réalisée qu'en se basant sur l'analogie aux benzodiazépines classiques. Les études récentes sur les relations structure/effet nécessitent une expertise poussée dans le domaine de la modélisation moléculaire. De plus, ce genre d'études n'est réalisé que sur une seule unité du récepteur GABA [90] et donc ne permet pas non plus d'anticiper complètement les effets des benzodiazépines.

Conclusion

Les informations collectées sur des forums sont nécessairement sujettes à caution, mais notre étude a permis de mieux cerner quelles NBS seraient actuellement les plus recherchées et quels effets seraient associés à leur consommation. L'approche EPP pourrait certainement être mise à profit pour l'étude d'autres classes de NPS. Dans cette étude, un nombre conséquent de retours d'expérience ont été obtenus puis analysés sur des forums spécialisés pour les NBS suivantes : clonazolam, deschloroétizolam, diclazépam, étizolam, flubromazépam, flubromazolam, métizolam, nifoxipam et pyrazolam.

L'analyse qualitative par la méthode EPP a permis de classer les NBS en fonction de leurs effets principaux : le diclazépam est rapporté comme la plus anxiolytique, le clonazolam la plus hypnotique et la plus myorelaxante. Le flubromazépam et le flubromazolam seraient les plus sédatives et l'étizolam la plus euphorique. L'amnésie est l'effet indésirable (EI) le plus rapporté, notamment pour le clonazolam et le flubromazolam. Les autres effets indésirables sont de natures très diverses et de survenue plus rare. L'analyse structurale des NBS corrobore la majorité des effets ressentis par les usagers.

Références bibliographiques

- [1] Yohan Bernard, « La netnographie : une nouvelle méthode d'enquête qualitative basée sur les communautés virtuelles de consommation », *Décisions Marketing, Association Française du Marketing*, pages 49-62, 2004.
- [2] Zsuzsa Kaló, Zsolt Demetrovics, Katalin Felvinczi, Barbara Mervo, Jozsef Racz, « Constructing knowledge about NPS online », *European society for social drug research, 27^e conférence annuelle*, 22-24 septembre 2016.
- [3] Zsuzsa Kaló, Levente Móró, Zsolt Demetrovics, Katalin Felvinczi, « A mixed-methods analysis of online NPS user discussion in Hungary », *Drugs: Education, Prevention and Policy*, volume 24, pages 340-347, 2017.
- [4] Observatoire français des drogues et toxicomanies. Nouveaux produits de synthèse. In site de l'OFDT [en ligne]. <<https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/nouveaux-produits-de-synthese/>>, consulté le 18/10/2017
- [5] Office des nations unies contre la drogue et le crime, « New psychoactive substances », In site UNODC [en ligne]. <<https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>>, consulté le 18/10/2017
- [6] RUDY M. BAUM, « New variety of street drugs poses growing problem », *Chem. Eng. News*, sept 1985.
- [7] Henderson GL, "Designer drugs: past history and future prospects", *J Forensic Sci.*, mars 1988.
- [8] Shulgin Alexander, "*Pihkal: a chemical love story*", Berkeley, Transform press, 1991
- [9] Corkery JM, Orsolini L, Papanti D, Schifano F, "From concept(ion) to life after death/the grave: The 'natural' history and life cycle(s) of novel psychoactive substances (NPS)", *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 2017
- [10] Elliott Simon, « Current awareness of piperazines : pharmacology and toxicology », *Drug Testing Analysis*, pages 430–438, 2011.
- [11] Kelly John. « Cathinone derivatives : A review of their chemistry, pharmacology and toxicology », *Drug Testing Analysis*, pages 439–453, 2011.
- [12] Hudson S., Ramsey J., « The emergence and analysis of synthetic cannabinoids », *Drug Testing Analysis*, pages 466–478, 2011.
- [13] A. Helander, "Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists (Spice) as New Recreational Psychoactive Substances", *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*, 2017

- [14] United Nations office on drugs and crime, « New psychoactive substances », in site UNODC [en ligne] <https://www.unodc.org/documents/drugs/printmaterials2013/NPS_leaflet/WDC13_NPS_leaflet_EN_LORES.pdf>, consulté le 18/10/2017
- [15] EMCDDA, « New psychoactive substances, an update from the EU early warning system », in site <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/65/TD0415135ENN.pdf_en>, consulté le 18/10/2017
- [16] Flash eurobarometer 401 for the european comission, « Young people and drugs », [en ligne] <http://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/flash/fl_401_en.pdf>, 08/2014, consulté le 20/10/2017
- [17] OFDT, « Drogues, chiffres clés, 7^e édition », [en ligne] <<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DCC2017.pdf>>, 06/2017, consulté le 20/10/2017
- [18] Internet tools for research in Europe on new drugs, « Online survey among NPS users, French national survey report », [en ligne] <https://en.ofdt.fr/BDD/publications/docs/I-TREND/I-TREND_WS3_nat_French_report.pdf>, 09/2015, consulté le 21/10/2017
- [19] LegiFrance, le service public de la diffusion du droit, « Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants » [en ligne] <<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000533085>>, dernière modification 11/10/2017, consulté le 12/11/2017
- [20] ANSM, « Classement des stupéfiants et des psychotropes au niveau international », avril 2013
- [21] LegiFrance, le service public de la diffusion du droit, « Arrêté du 24 février 2009 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants », [en ligne] <<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020315197&categorieLien=id>>, consulté le 21/10/2017
- [22] LegiFrance, le service public de la diffusion du droit, « Arrêté du 7 juin 2010 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants », [en ligne] <<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2010/6/7/SASP1014839A/jo>>, consulté le 21/10/2017
- [23] LegiFrance, le service public de la diffusion du droit, « Arrêté du 7 mars 2011 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants », [en ligne] <<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/3/7/ETSP1106697A/jo>>, consulté le 21/10/2017
- [24] LegiFrance, le service public de la diffusion du droit, « Arrêté du 22 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants », [en ligne] < <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2013/7/22/AFSP1319276A/jo> >, consulté le 21/10/2017

[25] LegiFrance, le service public de la diffusion du droit, « Annexe IV - Modifié par Arrêté du 5 août 2013 - art. 1 », [en ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=A64E50D32F51775A063B782AF98871C9.tplgfr34s_3?cidTexte=JORFTEXT000000533085&idArticle=LEGIARTI000027825179&dateTexte=20150326&categorieLien=id#LEGIARTI000027825179>, consulté le 21/10/2017

[26] LegiFrance, le service public de la diffusion du droit, « Arrêté du 17 mars 2015 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiant - J.O. du 26/03/2015 », [en ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=A64E50D32F51775A063B782AF98871C9.tplgfr34s_3?cidTexte=JORFTEXT000030398389&dateTexte=20150527>, consulté le 21/10/2017

[27] LegiFrance, le service public de la diffusion du droit, « Arrêté du 19 mai 2015 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants », [en ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=A64E50D32F51775A063B782AF98871C9.tplgfr34s_3?cidTexte=JORFTEXT000030637094&dateTexte=20150929>, consulté le 21/10/2017

[28] LegiFrance, le service public de la diffusion du droit, « Arrêté du 6 novembre 2015 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants », [en ligne] <<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/11/6/AFSP1526800A/jo>>, consulté le 21/10/2017

[29] LegiFrance, le service public de la diffusion du droit, « Arrêté du 31 mars 2017 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants », [en ligne] <<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/3/31/AFSP1710288A/jo/texte>>, consulté le 21/10/2017

[30] LegiFrance, le service public de la diffusion du droit, « Arrêté du 22 mai 2017 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants », [en ligne] <<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/22/SSAP1715080A/jo/texte>>, consulté le 21/10/2017

[31] LegiFrance, le service public de la diffusion du droit, « Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances psychotropes », [en ligne] <<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000533087>>, consulté le 21/10/2017

[32] Wick Jeannette, « The history of benzodiazepines. », *The Consultant pharmacist: the journal of the American Society of Consultant Pharmacists*, septembre 2013, consulté le 22/10/2017

[33] Christiaan H. Vinkers, Berend Olivier, « Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABAA Receptor Modulators? », *Advances in Pharmacological Sciences*, 29/03/2012, consulté le 22/10/2017

- [34] Clayton, T.; Chen, J. L.; Ernst, M.; Richter, L.; Cromer, B. A.; Morton, C. J.; Ng, H.; Kaczorowski, C. C.; Helmstetter, F. J.; Furtmuller, R.; Ecker, G.; Parker, M. W.; Sieghart, W.; Cook, J. M., « An Updated Unified Pharmacophore Model of the Benzodiazepine Binding Site on γ -Aminobutyric Acids Receptors: Correlation with Comparative Models », *Current Medicinal Chemistry, Volume 14, Number 26*, pages 2755-2775, Novembre 2007.
- [35] Lagnaoui, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Bégau B, Verdoux H, Moore N, « Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. », *European journal of clinical pharmacology*, pages 523-529, septembre 2004.
- [36] ANSM, « Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information », [en ligne] <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>> , 05/04/2017, consulté le 23/10/2017
- [37] Sirpa Hartikainen, Eija Lönnroos, Kirsti Louhivuori, « Medication as a Risk Factor for Falls: Critical Systematic Review », *The Journals of Gerontology: Series A, Volume 62, Issue 10*, pages 1172-1181, 01/10/2007
- [38] M. Uhart E. Odouard C. Carlier P. Maire 1 M. Ducher L. Bourguignon, « Relationship between benzodiazepines use and falls in the elderly: A multicenter study in three geriatric centers of a university hospital », *Annales Pharmaceutiques Françaises*, pages 46-52, 2012.
- [39] Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME, « Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. », *Journal of the American Geriatrics society*, pages 30-39, 01/1999.
- [40] Kolla BP, Lovely JK, Mansukhani MP, Morgenthaler TI, « Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls. », *Journal of hospital medicine*, pages 1-6, 01/2013.
- [41] Miller NS, Mahler JC, « Addiction to and dependence on benzodiazepines. Diagnostic confusion in clinical practice and research studies. », *Journal of substance abuse treatment*, pages 61-67, 1991.
- [42] Collège national universitaire des enseignants en addictologie, « Addiction aux médicaments psychotropes, benzodiazépines et apparentés » [en ligne] <<http://cunea.fr/sites/default/files/ecn75.pdf>> , 2016, consulté le 30/10/2017
- [43] Gasquet I, Nègre-Pagès L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V, Lépine JP, « Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study », *L'encéphale*, pages 195-206, mars-avril 2005.
- [44] Briot Maryvonne, « Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes », *Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé*, Juin 2006.
- [45] LegiFrance, le service public de la diffusion du droit, « Arrêté du 7 janvier 2017 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale », [en ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=403D3E45F15089718DFCE197E5B8CDDD.tplgfr34s_3?cidTexte=JORFTEXT000033843028&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000033842856>, consulté le 30/10/2017

- [46] ANSM, « Soumission chimique – résultats de l'enquête nationale », [en ligne], <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2aa3678860194f894fc6fb43525da8b5.pdf> , Juin 2005, consulté le 02/11/2017.
- [47] EMCDDA, « Sexual assaults facilitated by drugs or alcohol », [en ligne] <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/507/TDS_sexual_assault_94378.pdf_en> , 2008, consulté le 2/11/2017.
- [48] Institut de veille sanitaire, « Hospitalisations et recours aux urgences pour tentative de suicide en France métropolitaine à partir du PMSI-MCO 2004-2011 et d'Oscour® 2007-2011 » [en ligne], <http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_hospitalisations_tentative_suicide_france_pmsi-mco_oscour_2007-2011-2.pdf> , septembre 2014, consulté le 3/11/2017.
- [49] Carlsten A, Waern M, Holmgren P, Allebeck P, « The role of benzodiazepines in elderly suicides. », *Scandinavian Journal of Public Health*, pages 224-228, 2003.
- [50] Large RG, « Self-poisoning in Auckland reconsidered. », *The New Zealand Medical Journal*, pages 240-243, 01/09/1978.
- [51] EMCDDA, « Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA », [en ligne] <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/503/2007_Implementation_report_281403.pdf> , 2007, consulté le 3/11/2017.
- [52] EMCDDA, « Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA », [en ligne] <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/734/EMCDDAEuropol_2012_Annual_Report_final_439477.pdf> , 2012, consulté le 3/11/2017.
- [53] EMCDDA, « Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA », [en ligne] <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/814/TDAN14001ENN_475519.pdf>, 2013, consulté le 3/11/2017.
- [54] EMCDDA, « Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA », [en ligne] <<http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/1018/TDAN15001ENN.pdf>> , 2014, consulté le 4/11/2017.
- [55] EMCDDA, « Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA », [en ligne] <<http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2880/TDAS16001ENN.pdf>> , 2015, consulté le 3/11/2017.
- [56] Manchester KR, Lomas EC, Waters L, Dempsey FC, Maskell PD, « The emergence of new psychoactive substance (NPS) benzodiazepines: A review. », *Drug testing and analysis*, pages 37-53, 31/07/2017.

- [57] EMCDDA, « Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA », [en ligne] <https://www.europol.europa.eu/sites/default/files/documents/tdan17001enn_pdfweb.pdf>, 2016, consulté le 3/11/2017.
- [58] Office for national statistics, « Deaths Related to Drug Poisoning in England and Wales: 2014 registrations », [en ligne], <<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsrelatedtodrugpoisoninginenglandandwales/2015-09-03>> , consulté le 5/11/2017
- [59] McAuley A, Hecht G, Barnsdale L, Thomson CS, Graham L, Priyadarshi S, Robertson JR, « Mortality related to novel psychoactive substances in Scotland, 2012: an exploratory study. », *The international journal on drug policy*, pages 461-467, mai 2015.
- [60] National Records of Scotland, « Drug-related deaths in Scotland in 2016 », [en ligne], <<https://www.nrscotland.gov.uk/files//statistics/drug-related-deaths/drd2016/16-drug-rel-deaths.pdf>>, 15/08/2017, consulté le 15/11/2017
- [61] EMCDDA, « New psychoactive substances in Europe - Innovate legal responses », [en ligne] <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/975/TD0215501ENN.pdf_en> , Juin 2015, consulté le 15/11/2017
- [62] Légifrance, « Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances psychotropes », [en ligne], <<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000020690256>> , dernière modification novembre 2016, consulté le 16/11/2017.
- [63] Legislation.gov.uk « Explanatory memorandum to the misuse of drugs act 1971 (amendment) order 2017 », [en ligne] <https://www.legislation.gov.uk/ukdsi/2017/9780111156346/pdfs/ukdsiem_9780111156346_en.pdf> , mai 2017, consulté le 16/11/2017.
- [64] Deluca P, Davey Z, Corazza O, Di Furia L, Farre M, Flesland LH, Mannonen M, Majava A, Peltoniemi T, Pasinetti M, Pezzolesi C, Scherbaum N, Siemann H, Skutle A, Torrens M, van der Kreeft P, Iversen E, Schifano F, « Identifying emerging trends in recreational drug use; outcomes from the Psychonaut Web Mapping Project. », *progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, pages 221-226, décembre 2012, consulté le 18/11/2017.
- [65] Baggott MJ, Erowid E, Erowid F, Galloway GP, Mendelson J, « Use patterns and self-reported effects of Salvia divinorum: an internet-based survey », *Drug and alcohol dependance*, pages 250-256, octobre 2010, consulté le 18/11/2017
- [66] Kjellgren A, Jonsson K, « Methoxetamine (MXE)--a phenomenological study of experiences induced by a "legal high" from the internet », *Journal of psychoactive drugs*, pages 276-286, Juillet-Aout 2013, consulté le 18/11/2017.
- [67] Giorgi Amedeo, Giorgi Barbro, Morley James, « The Descriptive Phenomenological Psychological Method », *The Sage Handbook of Qualitative Research In Psychology*, deuxième édition, pages 176-192, janvier 2017, consulté le 18/11/2017.
- [68] Adekunle, Oluwasegun, A. and Adisa, Solagberu, R, « An empirical phenomenological psychological study of farmer-herdsmen conflicts in northcentral Nigeria », *Journal of Alternative Perspectives in the Social Sciences*, pages 1-27, 2010.

- [69] Miceli Paula, « An empirical phenomenological-psychological investigation of urinary urgency in incontinent women » [en ligne] <https://yorkspace.library.yorku.ca/xmlui/bitstream/handle/10315/30013/Miceli_Paula_2015_PhD.pdf?sequence=2> York University, Toronto, Canada, Janvier 2015.
- [70] Margareta Friman, Claes Nyberg, Torsten Norlander, « Threats and Aggression Directed at Soccer Referees: An Empirical Phenomenological Psychological Study », *The qualitative Report*, volume 9, pages 652-672, décembre 2004.
- [71] M Wakakura, T Tsubouchi, J Inouye, « Etizolam and benzodiazepine induced blepharospasm », *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, pages 506-507, mars 2004.
- [72] Kuroda K, Yabunami H, Hisanaga Y, « Etizolam-induced superficial erythema annulare centrifugum », *Clinical and experimental dermatology*, pages 34-36, janvier 2002.
- [73] O'Boyle C, Lambe R, Darragh A, « Central effects in man of the novel schistosomicidal benzodiazepine meclonazepam », *European Journal of Clinical Pharmacology*, pages 105-108, 1985.
- [74] Sumit Gupta, Bhavuk Garg, « A case of etizolam dependence », *Indian Journal of Pharmacology*, pages 655-656, Novembre-Décembre 2014.
- [75] Dimitra Hadjipavlou-Litina, Corwin Hansch, « Quantitative Structure-Activity Relationships of the Benzodiazepines. A Review and Reevaluation », *Chemical reviews*, pages 1483-1505, 1994.
- [76] Michael A. Bozarth, « Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs », 1987.
- [77] Giovanni Greco, Ettore Novellino, Carlo Silipo, Antonio Vittoria, « Study of Benzodiazepines Receptor Sites Using a Combined QSAR-CoMFA Approach », *molecular informatics*, volume 11, pages 461-477, 1992.
- [78] AFECT, « Traité de chimie thérapeutique, Médicaments actifs sur le système nerveux central. Lavoisier », *Lavoisier*, volume 7, pages 420-423, 05/2011.
- [79] VIDAL, « NORMISON® : Résumé des caractéristiques du produit », *VIDAL 2012*
- [80] VIDAL, « SERESTA® : Résumé des caractéristiques du produit » *VIDAL 2012*
- [81] Serge Kirkiacharian, « Guide de chimie médicinale et médicaments », *Lavoisier*, pages 396-397, avril 2010.
- [82] Van Gool D, Igodt P, De Cuyper H, « Mode of action of the triazolobenzodiazepines in the treatment of panic attacks: a hypothesis », *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, pages 433-441, décembre 1992.
- [83] French JF, Rapoport RM, Matlib MA, "Possible mechanism of benzodiazepine-induced relaxation of vascular smooth muscle", *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, volume 14, pages 405-411, Septembre 1989.
- [84] Łukasik-Głębocka M, Sommerfeld K, Teżyk A, Zielińska-Psuja B, Panieński P, Żaba C, "Flubromazolam--A new life-threatening designer benzodiazepine", *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, volume 54, pages 66-68, 2016.

- [85] Ledberg A, « The interest in eight new psychoactive substances before and after scheduling », *Drug and alcohol dependence*, pages 73-78, Juillet 2015.
- [86] Van Hout MC, Hearne E, “New psychoactive substances (NPS) on cryptomarket fora: An exploratory study of characteristics of forum activity between NPS buyers and vendors”, *The international journal on drug policy*, pages 102-110, février 2017.
- [87] Zsuzsa Kaló, Levente Móró, Zsolt Demetrovics, Katalin Felvinczi, “A mixed-methods analysis of online NPS user discussion in Hungary”, *Drugs: Education, Prevention and Policy*, volume 24, pages 340-347, 2017.
- [88] Souleiman El Balkhi, Maxime Chaslot, Nicolas Picard, Sylvain Dulaurent, Martine Delage, Olivier Mathieu, Franck Saint-Marcoux, “Characterization and identification of eight designer benzodiazepine metabolites by incubation with human liver microsomes and analysis by a triple quadrupole mass spectrometer”, *International Journal of Legal Medicine*, volume 131, pages 979-988, Juillet 2017.
- [89] Orsolini Laura, Papanti Duccio, “Mind navigators of chemicals’ experimenters? A web-based description of E-Psychonauts”, *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, mai 2015.
- [90] D. Berezhnoy, T. T. Gibbs, D. H. Farb, “Docking of 1,4-Benzodiazepines in the $\alpha 1/\gamma 2$ GABAA Receptor Modulator Site”, *Molecular Pharmacology*, volume 76, pages 440-450, Aout 2009.
- [91] Sumit Gupta, Bhavuk Garg, “A case of etizolam dependence”, *Indian Journal of Pharmacology*, pages 655-656, novembre-décembre 2014.
- [92] Fukami G, Hashimoto T, Shirayama Y, Hasegawa T, Watanabe H, Fujisaki M, Hashimoto K, Iyo M, « Effects of etizolam and ethyl loflazepate on the P300 event-related potential in healthy subjects », *Annals of General Psychiatry*, page 37, novembre 2010.
- [93] O’Connell CW, Sadler CA2, Tolia VM2, Ly BT1, Saitman AM3, Fitzgerald RL, « Overdose of etizolam: the abuse and rise of a benzodiazepine analog », *Annals of Emergency Medicine*, pages 465-466, avril 2015.
- [94] Suzuki Y, Kawashima Y, Shioiri T, Someya T, « Effects of concomitant fluvoxamine on the plasma concentration of etizolam in Japanese psychiatric patients: wide interindividual variation in the drug interaction », *Therapeutic drug monitoring*, page 638-642, décembre 2004.
- [95] Hirashima Y, Kuwayama N, Hamada H, Hayashi N, Endo S, « Etizolam, an anti-anxiety agent, attenuates recurrence of chronic subdural hematoma--evaluation by computed tomography », *Neurologia medico-chirurgica (Tokyo)*, page 53-55, février 2002
- [96] Araki K, Yasui-Furukori N, Fukasawa T, Aoshima T, Suzuki A, Inoue Y, Tateishi T, Otani K, « Inhibition of the metabolism of etizolam by itraconazole in humans: evidence for the involvement of CYP3A4 in etizolam metabolism », *European Journal of Clinical Pharmacology*, pages 427-430, aout 2004
- [97] Kondo S, Fukasawa T, Yasui-Furukori N, Aoshima T, Suzuki A, Inoue Y, Tateishi T, Otani K, « Induction of the metabolism of etizolam by carbamazepine in humans », *European Journal of Clinical Pharmacology*, pages 185-188, mai 2005.

- [98] Nakamae T, Shinozuka T, Sasaki C, Ogamo A, Murakami-Hashimoto C, Irie W, Terada M, Nakamura S, Furukawa M, Kurihara K, « Case report: Etizolam and its major metabolites in two unnatural death cases », *Forensic science international*, volume 182, pages 1-6, Novembre 2008.
- [99] Laura M. HuppertzPhilippe BiselFolker WestphalFlorian FranzVolker AuwärterBjoern Moosmann, "Characterization of the four designer benzodiazepines clonazolam, deschloroetizolam, flubromazolam, and meclonazepam, and identification of their in vitro metabolites", *Forensic Toxicology*, volume 33, pages 388-395, Juillet 2015.
- [100] Fukasawa T, Yasui-Furukori N, Suzuki A, Inoue Y, Tateishi T, Otani K, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of etizolam are influenced by polymorphic CYP2C19 activity", *European journal of clinical pharmacology*, pages 791-795, Décembre 2005.
- [101] Kintz P, Richeval C, Jamey C, Ameline A, Allorge D, Gaulier JM, Raul JS, "Detection of the designer benzodiazepine metizolam in urine and preliminary data on its metabolism", *Drug testing and analysis*, volume 9, pages 1026-1033, Juillet 2017.
- [102] Moosmann B, Bisel P, Franz F, Huppertz LM, Auwärter V, "Characterization and in vitro phase I microsomal metabolism of designer benzodiazepines - an update comprising adinazolam, cloniprazepam, fonazepam, 3-hydroxyphenazepam, metizolam and nitrazolam", *Journal of mass spectrometry*, volume 51, pages 1080-1089, Novembre 2016.
- [103] Moosmann B, Bisel P, Auwärter V, "Characterization of the designer benzodiazepine diclazepam and preliminary data on its metabolism and pharmacokinetics", *Drug testing and analysis*, volume 6, pages 757-763, Juillet-Aout 2014.
- [104] Meyer MR, Bergstrand MP, Helander A, Beck O, "Identification of main human urinary metabolites of the designer nitrobenzodiazepines clonazolam, meclonazepam, and nifoxipam by nano-liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry for drug testing purposes", *Analytical and bioanalytical chemistry*, pages 3571-3591, Mai 2016.
- [105] Maria Katselou, Ioannis Papoutsis, Panagiota Nikolaou, Chara Spiliopoulou, Sotiris Athanaselis, "Metabolites replace the parent drug in the drug arena. The cases of fonazepam and nifoxipam", *Forensic Toxicology*, volume 35, pages 1-10, 2017.
- [106] Moosmann B, Huppertz LM, Hutter M, Buchwald A, Ferlaino S, Auwärter V, "Detection and identification of the designer benzodiazepine flubromazepam and preliminary data on its metabolism and pharmacokinetics", *Journal of mass spectrometry : JMS*, volume 48, pages 1150-1159, Novembre 2013.
- [107] Łukasik-Głębocka M, Sommerfeld K, Teżyk A, Zielińska-Psuja B, Panieński P, Żaba C, "Flubromazolam--A new life-threatening designer benzodiazepine", *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)*, volume 54, pages 66-68, 2016.
- [108] Wohlfarth A, Vikingsson S, Roman M, Andersson M, Kugelberg FC, Green H, Kronstrand R, "Looking at flubromazolam metabolism from four different angles: Metabolite profiling in human liver microsomes, human hepatocytes, mice and authentic human urine samples with liquid chromatography high-resolution mass spectrometry", *Forensic science international*, pages 55-63, Mai 2017.
- [109] Noble C, Mardal M, Bjerre Holm N, Stybe Johansen S, Linnet K, "In vitro studies on flubromazolam metabolism and detection of its metabolites in authentic forensic samples", *Drug testing and analysis*, volume 9, pages 1182-1191, Aout 2017.

[110] Huppertz LM, Moosmann B, Auwärter V, “Flubromazolam - Basic pharmacokinetic evaluation of a highly potent designer benzodiazepine”, *Drug testing and analysis*, volume 10, pages 206-211, Janvier 2018.

[111] Bjoern MoosmannMelanie HutterLaura M. HuppertzSascha FerlinoLisa RedlingshöferVolker Auwärter, “Characterization of the designer benzodiazepine pyrazolam and its detectability in human serum and urine”, *Forensic toxicology*, volume 31, pages 263-271, Juillet 2013.

[112] O'Boyle C, Lambe R, Darragh A, “Central effects in man of the novel schistosomicidal benzodiazepine meclonazepam”, *European journal of clinical pharmacology*, volume 29, pages 105-108, 1985.

[113] Vikingsson S, Wohlfarth A, Andersson M, Gréen H, Roman M, Josefsson M, Kugelberg FC, Kronstrand R, “Identifying Metabolites of Meclonazepam by High-Resolution Mass Spectrometry Using Human Liver Microsomes, Hepatocytes, a Mouse Model, and Authentic Urine Samples”, *The APPS Journal*, volume 19, pages 736-742, Mai 2017.

Annexes

Annexe 1. Etizolam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>	Erreur ! Signet non défini.	103
Annexe 2. Deschloroetizolam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>		104
Annexe 3. Metizolam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>		105
Annexe 4. Diclazepam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>		106
Annexe 5. Nifoxipam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>		107
Annexe 6. Clonazolam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>		108
Annexe 7. Flubromazepam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>		109
Annexe 8. Flubromazolam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>		110
Annexe 9. Pyrazolam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>		111
Annexe 10. Méclonazepam : Données collectées dans les <i>trip reports</i>		112

Dans les annexes ci-après, les données collectées dans les *trip reports* seront associées aux données scientifiques connues si la molécule a fait l'objet d'études.

Annexe 1 : Etizolam

Effets recherchés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : sédation (2 TR), relaxation musculaire (5 TR), effet hypnotique (3 TR) ▪ Effets cognitifs : anxiolyse importante (8 TR), diminution de la capacité d'analyse et de réflexion (1 TR) (peut être aussi un effet indésirable), désinhibition (2 TR), euphorie dose dépendante (8 TR) (euphorie extrême à très haute dose 7-8mg)
Mode de consommation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comprimé par voie orale (11 TR) ou sublinguale (2 TR) ▪ Buvard (dosage moins précis) (1 TR) ▪ Fumé (rarement)(2 TR)
Dose consommée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Légère <1mg (1 TR) ▪ Usuelle : 1-2mg (6 TR) ▪ Elevée : supérieure à 2mg (7 TR)
Contexte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Seule pour son action anxiolytique et euphorisante (3 TR) ▪ En descente d'autres substances (5 TR) (après prise de substances stimulantes comme amphétamines ou cocaïne, pour éviter l'anxiété ou trouver le sommeil)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : Perte de contrôle moteur dose dépendante (5 TR), dépression respiratoire à forte dose (2 TR), vertiges, dysfonction érectile (pas dans les TR sélectionnés mais connu), blépharospasmes après prises répétées [71], rarement affections de la peau comme des érythèmes « annulare centrifugum »[72], diminution de la fréquence cardiaque (2 TR), libido augmentée (2 TR), mydriase (1 TR), inhibiteur du PAF [95] (facteur d'activation plaquettaire) donc risque hémorragique augmenté en théorie mais pas de cas rapportés ▪ Effets cognitifs : amnésie à forte dose et surtout sur mémoire à très court terme (4 TR), redosage compulsif fréquent à cause de la demi vie courte (8 TR), rêves plus intense (1 TR) ▪ Effets paradoxaux : agressivité, augmentation de l'anxiété, irritabilité
Durée des effets	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La demi-vie est de 6 heures [92] ▪ La durée d'action est courte : 5 heures (2 TR) à 8 heures selon les consommateurs (pas d'effet le lendemain au réveil après une prise au coucher (2 TR)) On note que certaines personnes ressentent des "after effects" plus longtemps après cette durée (1 TR) ▪ Fumé : action presque immédiate (2 TR) ▪ Montée courte à intermédiaire par voie orale ((2 TR) 30minutes, (1 TR) 25 minutes avec administration partiellement sublinguale, (1 TR) 15min en sublinguale
Accoutumance, tolérance, dépendance	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'etizolam est une benzodiazépine a demi-vie courte et est donc particulièrement sujette à l'accoutumance et la dépendance : cas d'un jeune homme avec anxiété sociale et dépression traité par paroxétine, escitalopram et etizolam prescrit à la dose de 0,25mg/jour, il a progressivement augmenté sa consommation jusqu'à atteindre 2,5mg/jour un mois plus tard [91], ce cas montre aussi une forte tolérance sur une durée réduite. ▪ Arrêt difficile après une consommation prolongée (1 TR)
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dépresseurs du SNC (alcool, opioïdes, barbituriques, GHB, methaqualone): Potentialisation de la sédation, relaxation musculaire et de l'amnésie peut aller jusqu'à la perte de conscience, voir risque léthal par dépression respiratoire. Cas d'un homme retrouvé inconscient après administration d'héroïne et ingestion de forte dose d'etizolam [93] -Fluvoxamine: augmentation significative des concentrations plasmatiques d'etizolam [94] ▪ Stimulants : diminution de perception du degré de l'intoxication par l'usager car les stimulants minorent l'effet sédatif, risque d'intoxication par surdosage
Métabolites	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [96][97] CYP3A4 et [100] CYP2C19 impliqués dans le métabolisme de l'etizolam ▪ [88] 4 métabolites mono-hydroxylés et un métabolite avec ajout d'un groupement aldéhyde ▪ [98] 2 métabolites principaux : alpha-hydroxy-etizolam et 8-hydroxy-etizolam

Annexe 2 : Deschloroetizolam

Effets recherchés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : sédation (3 TR), effet hypnotique faible à modéré (5 TR), relaxation musculaire (6 TR) ▪ Effets cognitifs : anxiolyse (7 TR), euphorie surtout à forte dose (4 TR)
Mode de consommation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comprimé voie orale (13 TR) ▪ Sniffé (1 TR)
Dose consommée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Légère < 4mg (1 TR) ▪ Usuelle : 4-6mg (5 TR) ▪ Elevée : supérieure à 6mg (9 TR)
Contexte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilisation seule fréquente (5 TR) ▪ En descente de d'autres substances (1 TR) ▪ Avec d'autres benzodiazépines (1 TR)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques rares : perte de contrôle moteur, vertiges ▪ Effets cognitifs : diminution de la capacité d'analyse et de réflexion (2 TR), amnésie rare, redosage fréquent dû à des comprimés dosés à 3mg jugés "sous dosés" par les consommateurs (5 TR), rêves plus fréquents et intenses (1 TR)
Durée des effets	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas d'étude scientifique concernant la demi-vie ▪ La durée d'action est intermédiaire selon les trip reports, effet encore présent le lendemain matin après une prise quelques avant le coucher (1 TR), effets ressentis 16h après une prise importante (1 TR) ▪ La montée est rapide : 15 minutes (1 TR), 30 minutes (1 TR) et 40 minutes (2 TR)
Accoutumance, tolérance, dépendance	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Accoutumance comme toutes les benzodiazépines ▪ Pas de données dans la littérature ou dans les TR concernant une utilisation prolongée et mettant en lumière la tolérance par rapport à cette molécule ▪ Pas de données sur la dépendance
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de données dans les trip reports ▪ Comme toutes les benzodiazépines avec les dépresseurs du SNC (alcool, opioïdes, barbituriques, GHB, methaqualone): potentialisation de la sédation, relaxation musculaire et de l'amnésie peut aller jusqu'à la perte de conscience, voir risque léthal par dépression respiratoire. ▪ Stimulants : diminution de perception du degré de l'intoxication par l'utilisateur car les stimulants minorent l'effet sédatif, risque d'intoxication par surdosage
Métabolites	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [88] 2 métabolites monohydroxylés et un métabolite dihydroxylé ▪ [99] Détection de 3 métabolites monohydroxylés et un métabolite dihydroxylé

Annexe 3 : Metizolam

Effets recherchés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : sédation (6 TR), effets hypnotique (1 TR), relaxation musculaire (8 TR) ▪ Effets cognitifs : anxiolyse (3 TR), diminution de la capacité d'analyse et de réflexion (1 TR), désinhibition (1 TR), euphorie (2 TR)
Mode de consommation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comprimé par voie orale (7 TR) ou sublinguale (3 TR)
Dose consommée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Légère <2mg ▪ Usuelle: 2-4mg (11 TR) ▪ Elevée: supérieure à 4mg (3 TR)
Contexte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilisation seule fréquente (8 TR) ▪ Descente de d'autres substances (1 TR) ▪ Avec d'autres benzodiazépines (1 TR)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques: perte de contrôle moteur (2 TR), dépression respiratoire, vertiges ▪ Effets cognitifs rares et faibles : diminution de la capacité d'analyse et de réflexion (1 TR), amnésie (1 TR) lors d'une association avec pyrazolam et alcool, redosage compulsif car dose par comprimé (2mg) jugée très souvent insuffisante par les consommateurs (7 TR), ▪ Effets paradoxaux : agressivité, augmentation de l'anxiété, irritabilité
Durée des effets	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Demi-vie supérieure de 60% par rapport à l'étézolam ▪ Durée d'action intermédiaire (contre courte pour l'étézolam) ((1 TR) pas d'effets ressentis 10 heures après la prise) ▪ La montée est relativement lente : (3 TR) 30 minutes, (1 TR) 50 minutes
Accoutumance, tolérance, dépendance	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Accoutumance comme toutes les benzodiazépines, souligné par plusieurs trip reports (2 TR) ▪ La tolérance s'accroît rapidement selon un trip report (1 TR) ▪ Pas de données sur la dépendance
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dépresseurs du SNC : alcool (1 TR), opioïdes, barbituriques, GHB, methaqualone, potentialisation de la sédation, relaxation musculaire et de l'amnésie peut aller jusqu'à la perte de conscience, voir risque léthal par dépression respiratoire. ▪ Stimulants: diminution de perception du degré de l'intoxication par l'usager car les stimulants minorent l'effet sédatif, risque d'intoxication par surdosage
Métabolites	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [101] 3 métabolites monohydroxylés détectés : alpha-hydroxymetizolam (le principal), N-hydroxymetizolam et le dernier donc la structure n'a pas été élucidée ▪ [102] 2 métabolites monohydroxylés et un dihydroxylé

Annexe 4 : Diclazepam

Effets recherchés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : sédation (8 TR), relaxation musculaire surtout à forte dose (8 TR), effet hypnotique dose dépendant (8 TR), effet lorazepam-like souligné par un trip report (1 TR) car lorazepam est un métabolite, plaisir gustatif augmenté (2 TR) ▪ Effets cognitifs : anxiolyse importante (9 TR), diminution de la capacité d'analyse et de réflexion peu marquée, désinhibition (2 TR), pas euphorisant
Mode de consommation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comprimé par voie orale (6 TR) ▪ Rarement sniffé (1 TR) ▪ Forme liquide dissous dans du propylène glycol par voie orale (1 TR)
Dose consommée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Légère < 2mg (2 TR) ▪ Usuelle : 2-4mg (9 TR) ▪ Elevée: supérieure à 4mg (2 TR)
Contexte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Seule pour son action anxiolytique (2 TR), parfois utilisé lors de situation de travail (3 TR), même lors d'un sevrage aux opiacés afin d'atténuer l'anxiété (1 TR) ▪ En descente d'autres substances, surtout après prise de stimulants (3 TR) ▪ Prise concomitante avec d'autres substances (3 TR)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : Diminution du contrôle moteur (1 TR), vertiges, vomissement le lendemain après forte dose (1 TR), difficulté d'articulation orale (2 TR) ▪ Effets cognitifs : diminution de la capacité d'analyse et de réflexion, amnésie à forte dose (2 TR), redosage compulsif (6 TR), rêves plus fréquents et intenses (1 TR)
Durée des effets	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La demi-vie n'est pas bien connue ▪ La durée des effets est de 8-12 heures selon les TR : (1 TR) 10 heures, (1 TR) 9 heures, certains TR rapportent des effets ressentis plus longtemps (4 TR) ▪ La montée est lente à intermédiaire, les premiers effets apparaissent en 30-45 minutes en général : (1 TR) 75minutes, (3 TR) 30 minutes (2 TR) 45 minutes ▪ Montée plus rapide avec le propylène glycol (2 TR) en 15minutes ▪ Le « pic » d'effets se trouve environ à 2-3 heures (2 TR), la montée est « douce »
Accoutumance, tolérance, dépendance	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Accoutumance comme toutes les benzodiazépines ▪ Pas de données dans la littérature ou dans les trips reports concernant une utilisation prolongée et mettant en lumière la tolérance par rapport à cette molécule ▪ Pas de données sur la dépendance
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de données dans les trips reports ▪ Comme toutes les benzodiazépines avec les dépresseurs du système nerveux central : alcool, opioïdes, barbituriques, GHB, methaqualone, potentialisation de la sédation, relaxation musculaire et de l'amnésie peut aller jusqu'à la perte de conscience, voir risque létal par dépression respiratoire. ▪ Stimulants : diminution de perception du degré de l'intoxication par l'usager car les stimulants minorent l'effet sédatif, risque d'intoxication par surdosage
Métabolites	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [103] 3 métabolites actifs : delorazepam, lorazepam et lormetazepam ▪ [88] Détection du delorazepam (demethylation) et lormetazepam (monohydroxylation)

Annexe 5 : Nifoxipam

Effets recherchés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : sédation (4 TR), effet hypnotique surtout à forte dose (6 TR), relaxation musculaire marquée (5 TR) ▪ Effets cognitifs : anxiolyse (4 TR), diminution de la capacité d'analyse et de réflexion (1 TR), euphorie marquée (4 TR)
Mode de consommation	Comprimé par voie orale (11 TR)
Dose consommée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Légère : <1mg ▪ Usuelle : 1-2mg (2 TR) ▪ Elevée : supérieure à 2mg (4 TR)
Contexte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ En descente d'autres substances (3 TR) ▪ Parfois associé à d'autres molécules, autres benzodiazépines par exemple (3 TR) ▪ Seul (3 TR) pour l'effet anxiolytique mais surtout hypnotique et myorelaxant obtenu à forte dose
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : perte de contrôle moteur, ataxie (1 TR), dépression respiratoire, vertiges ▪ Effets cognitifs : diminution de la capacité d'analyse et de réflexion (1 TR), amnésie à forte dose (2 TR) particulièrement présente comme pour le flunitrazepam, redosage compulsif (3 TR), rêves plus fréquents et intenses
Durée des effets	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas d'étude scientifique concernant la demi-vie ▪ La durée d'action est intermédiaire à longue : de 10 à 20 heures (1 TR) ▪ La montée est généralement longue (1 TR) 45-120 minutes, (1 TR) 20 minutes, (2 TR) 30 minutes.
Accoutumance, tolérance, dépendance	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas d'étude scientifique sur le nifoxipam ▪ La tolérance s'installe très rapidement (2 TR) ce qui conduit à augmenter les doses fréquemment jusqu'à 10mg
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de données dans les trips reports ▪ Comme toutes les benzodiazépines avec les dépresseurs du système nerveux central : alcool, opioïdes, barbituriques, GHB, methaqualone, potentialisation de la sédation, relaxation musculaire et de l'amnésie peut aller jusqu'à la perte de conscience, voir risque léthal par dépression respiratoire. ▪ Stimulants : diminution de perception du degré de l'intoxication par l'usager car les stimulants minorent l'effet sédatif, risque d'intoxication par surdosage
Métabolites	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nifoxipam = 3-hydroxy-desmethylflunitrazepam, c'est un métabolite du flunitrazepam ▪ [104] 3 métabolites : 7-amino-nifoxipam, 7-acetamino-nifoxipam et nifoxipam glucuronide ▪ [105] Métabolisé en 3-hydroxy-7-amino-desmethylflunitrazepam (réduction) puis 3-hydroxy-7-acetamido-desmethylflunitrazepam (acétylation) ▪ [88] 7-amino-nifoxipam et "denitro-nifoxipam" détectés

Annexe 6 : Clonazolam

Effets recherchés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : sédation très importante (4 TR), effets hypnotique marqué (7 TR), relaxation musculaire importante (7 TR) ▪ Effets cognitifs : anxiolyse (6 TR), diminution de la capacité d'analyse et de réflexion (2 TR), désinhibition (3 TR), euphorie (3 TR)
Mode de consommation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comprimés par voie orale (8 TR) ou sublinguale (1 TR) ▪ Parfois sous forme liquide : la substance est achetée sous forme de poudre, pour faciliter la conservation et le dosage l'utilisateur a recours à une dissolution dans du propylène glycol (2 TR)
Dose consommée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Usuelle : 0,5mg (9 TR) ▪ Élevée : 1mg (4 TR) ▪ Parfois 2mg (3 TR)
Contexte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilisation seule fréquente (8 TR) ▪ Association avec d'autres benzodiazépines (1 TR) ou autre substances (1 TR) ▪ Parfois utilisation en descente d'autres substances (1 TR)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : Perte de contrôle moteur (2 TR), difficulté d'articulation (1 TR) dépression respiratoire, vertiges (1 TR), nausée/maux de ventre (1 TR), crise tonico-clonique le lendemain de la prise (1 TR), augmentation de l'appétit (1 TR) ▪ Effets cognitifs : diminution de la capacité d'analyse et de réflexion (2 TR), amnésie (8 TR) très fréquente même à dose usuelle, redosage compulsif (4 TR), rêves plus fréquents et intenses, délire (2 TR)
Durée des effets	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas d'étude scientifique concernant la demi-vie ▪ La durée d'action est variable selon les sources et les trip reports, de 6 à 10 heures (1 TR), jusqu'à 18h ▪ La montée est rapide, entre 20 minutes (1 TR) et 40 minutes (1 TR), parfois plus lente, 70min (1 TR)
Accoutumance, tolérance, dépendance	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas d'étude scientifique sur le clonazolam ▪ Selon les trip reports, la tolérance s'installe très rapidement (3 TR)
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de données dans les trip reports ▪ Comme toutes les benzodiazépines avec les dépresseurs du système nerveux central : alcool, opioïdes, barbituriques, GHB, methaqualone, potentialisation de la sédation, relaxation musculaire et de l'amnésie peut aller jusqu'à la perte de conscience, voir risque léthal par dépression respiratoire. ▪ Stimulants : diminution de perception du degré de l'intoxication par l'utilisateur car les stimulants minorant l'effet sédatif, risque d'intoxication par surdosage
Métabolites	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [104] 7 métabolites : 7-aminoclonazolam, 7-acetaminoclonazolam, hydroxycloclonazolam, hydroxycloclonazolam glucuronide isomere 1, hydroxycloclonazolam glucuronide isomere 2, 7-aminoclonazolam glucuronide, 7-acetaminoclonazolam glucuronide ▪ [105] 3 métabolites détectés : monohydroxylation (hydroxycloclonazolam), réduction du groupe "nitro" (7-aminoclonazolam), déméthylation

Annexe 7 : Flubromazepam

Effets recherchés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : sédation très importante (12 TR), effets hypnotique (9 TR), relaxation musculaire (8 TR) ▪ Effets cognitifs : anxiolyse (11 TR), diminution de la capacité d'analyse et de réflexion (2 TR), désinhibition (1 TR), euphorie (3 TR)
Mode de consommation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comprimé par voie orale (7 TR) rarement pris de manière sublinguale (1 TR) ▪ Forme liquide, dissous dans du propylène glycol (2 TR) ou éthanol (1 TR), par voie orale
Dose consommée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Légère : <4mg (2 TR) ▪ Usuelle : 4-8mg (7 TR) ▪ Elevée : 9-12mg (8 TR)
Contexte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilisation seule fréquente (4 TR) ▪ Association avec d'autres benzodiazépines (1 TR) ▪ Utilisation rare en descente d'autres substances car demi-vie longue ▪ Utilisation pour se sevrer d'une dépendance à d'autres benzodiazépines, rare mais rapporté (1 TR)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : Perte de contrôle moteur (3 TR), dépression respiratoire, vertiges (1 TR) ▪ Effets cognitifs : diminution de la capacité d'analyse et de réflexion (2 TR), amnésie (4 TR), redosage compulsif plus rare avec la demi-vie longue mais peuvent survenir à cause de la montée longue (5 TR), rêves plus fréquents et intenses (1 TR)
Durée des effets	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Demi-vie supérieure à 100 heures [106] ▪ La durée d'action est longue selon la totalité des trip reports, supérieure à 24h : 30h après 5mg (1 TR), 36h (1 TR), 2jours après 7mg (1 TR), jusqu'à 4 jours après la prise d'une dose élevée (2 TR) ▪ La montée est plutôt lente, entre 40 minutes (3 TR) et 120 minutes (1 TR), parfois même plus longue (1 TR) ▪ Effets rapportés 20-30 minutes après ingestion pour la forme liquide (2 TR) ou voie sublinguale (1 TR)
Accoutumance, tolérance, dépendance	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas d'étude scientifique sur le flubromazepam ▪ Peu de données concernant la tolérance dans les trip reports car la très longue durée d'action et la puissance de cette molécule font qu'elle n'est prise qu'occasionnellement, et non pas au quotidien comme certaines benzodiazépines de demi-vie courte, l'accoutumance et la dépendance serait donc moindre que pour les BZD de demi-vie courte
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de données dans les trips reports ▪ Comme toutes les benzodiazépines avec les dépresseurs du système nerveux central : alcool, opioïdes, barbituriques, GHB, methaqualone, potentialisation de la sédation, relaxation musculaire et de l'amnésie peut aller jusqu'à la perte de conscience, voir risque léthal par dépression respiratoire. ▪ Stimulants : diminution de perception du degré de l'intoxication par l'utilisateur car les stimulants minorent l'effet sédatif, risque d'intoxication par surdosage
Métabolites	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [106][88] 3 métabolites : 3-hydroxy-flubromazepam, « debrominated » flubromazepam et hydroxy « debrominated » flubromazepam

Annexe 8 : Flubromazolam

Effets recherchés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : sédation (5 TR), effets hypnotique (13 TR), relaxation musculaire (4 TR) ▪ Effets cognitifs : anxiolyse (4 TR), diminution de la capacité d'analyse et de réflexion (4 TR), désinhibition (1 TR), euphorie (2 TR)
Mode de consommation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comprimé par voie orale (6 TR) ▪ Forme liquide, dissous dans du propylène glycol (5 TR) soit avalé soit conservé sous la langue puis avalé pour un effet plus rapide (1 TR) ▪ Buvard (1 TR)
Dose consommée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Légère : <250µg (1 TR) ▪ Usuelle : 250µg (3 TR) ▪ Elevée : jusqu'à 500µg (7 TR) ▪ Très élevée : 500-1000µg (4 TR) Voir plus : (6 TR) [107] cas d'un homme de 27 ans présentant un coma profond après ingestion de 3mg
Contexte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilisation seule fréquente (10 TR) ▪ Association avec d'autres benzodiazépines (1 TR) rare car la molécule est très puissante ▪ Utilisation rare en descente d'autres substances car demi-vie longue (comme flubromazepam) (1 TR)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : Perte de contrôle moteur (2 TR), dépression respiratoire [107], vertiges (1 TR) ▪ Effets cognitifs : diminution de la capacité d'analyse et de réflexion (4 TR), amnésie très importante (9 TR), redosage compulsif plus rare avec la demi-vie longue mais peuvent survenir à cause de la montée parfois longue ou d'effets jugés insuffisants (6 TR), rêves plus fréquents et intenses (1 TR) ▪ Effets paradoxaux : agressivité (1 TR)
Durée des effets	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas d'étude scientifique concernant la demi-vie ▪ La durée d'action est longue selon la totalité des trip reports, supérieure à 24h : (2 TR) supérieur à 17h ▪ La durée de la montée est moyenne, entre 30 et 60 minutes, (1 TR) 40min, parfois plus rapide lorsque prise sous forme liquide, (1 TR) 20 minutes, (2 TR) 10 minutes en sublingual
Accoutumance, tolérance, dépendance	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas d'étude scientifique sur le flubromazolam ▪ Peu de données concernant la tolérance dans les trips reports car la très longue durée d'action et la puissance de cette molécule font qu'elle n'est prise qu'occasionnellement, et non pas au quotidien comme certaines benzodiazépines de demi-vie courte. ▪ Un trip report (1 TR) relate qu'après une prise sur 3 jours consécutifs, la tolérance serait déjà présente, (1 TR) confirme la tolérance très rapide
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dépresseurs du SNC : alcool (1 TR), opioïdes (1 TR), barbituriques, GHB, methaqualone, potentialisation de la sédation, relaxation musculaire et de l'amnésie peut aller jusqu'à la perte de conscience, voir risque léthal par dépression respiratoire. ▪ Stimulants : diminution de perception du degré de l'intoxication par l'usager car les stimulants minorent l'effet sédatif, risque d'intoxication par surdosage
Métabolites	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [108] 9 métabolites : le plus important alpha-hydroxyflubromazolam. Les 8 autres : M1 : dihydroxylation + glucuronidation, M2 : N-Glucuronidation, M3 : alpha-hydroxylation + glucuronidation, M4 : Hydroxylation, M5 : 4-hydroxylation + glucuronidation, M6 : dihydroxylation, M7 : dihydroxylation, M8 : 4-hydroxylation, M9 : alpha-hydroxylation ▪ [109] 6 métabolites : alphahydroxy, 4-hydroxy, alpha-4-dihydroxy, 4-hydroxy-O-glucuronide, alpha-hydroxy-O-glucuronide et N-glucuronide ▪ [110] Idem [104] sauf « dihydroxy » non détecté ▪ [88] Détection des 2 monohydroxy (alpha et 4) et du dihydroxyflubromazolam, également détection d'un 4e métabolite non identifié

Annexe 9 : Pyrazolam

Effets recherchés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : sédation peu rapportée (2 TR), effet hypnotique peu présent (2 TR), la plupart des trips reports rapportent même une absence d'effet hypnotique, relaxation musculaire peu présente (1 TR) ▪ Effets cognitifs : anxiolyse très marquée (14 TR), désinhibition (1 TR)
Mode de consommation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comprimé par voie orale (6 TR), rarement sublinguale (2 TR) ▪ Forme liquide, dissous dans du propylène glycol soit avalé soit conservé sous la langue puis avalé pour un effet plus rapide ▪ Sniffé (1 TR)
Dose consommée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Légère : <1mg (2 TR) ▪ Usuelle : 1-2mg (6 TR) ▪ Elevée : supérieure à 2mg (3 TR)
Contexte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilisation seule très fréquente (8 TR) ▪ Molécule peu "récréative" donc parfois utilisation dans un contexte de travail (3 TR) ▪ Rarement en descente de d'autres substances (1 TR) ▪ Avec d'autres benzodiazépines (1 TR)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : non rapportés par les usagers ▪ Effets cognitifs : diminution de la capacité d'analyse et de réflexion beaucoup moins marqué qu'avec les autres benzodiazépines, amnésie beaucoup moins fréquente et marquée qu'avec d'autres benzodiazépines (1 TR), redosage compulsif (4 TR), rêves plus fréquents et intenses (1 TR)
Durée des effets	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas d'étude scientifique concernant la demi-vie ▪ La durée d'action est courte selon la totalité des trip reports, de 5 et 8 heures : (1 TR) plus d'effets le lendemain matin après une prise au coucher, (1 TR) 6h d'action ▪ La montée est rapide, entre 10 et 30 minutes, (1 TR) 10 minutes, (1 TR) 15minutes, (1 TR) 15 minutes, parfois plus rapide lors d'une prise sublinguale (1 TR)
Accoutumance, tolérance, dépendance	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Accoutumance présente (1 TR) ▪ Pas d'étude scientifique sur le pyrazolam ▪ Peu de données concernant la tolérance dans les trip report, elle serait plutôt lente à s'instaurer : (1 TR) 3 semaines d'utilisation quotidienne sans baisse d'effet ni augmentation de dosage ▪ Aussi pas de problème de sevrage après un mois d'utilisation quotidienne à 2,5mg par jour (1 TR), la dépendance serait donc faible
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de données dans les trips reports ▪ Comme toutes les benzodiazépines avec les dépresseurs du système nerveux central : alcool, opioïdes, barbituriques, GHB, methaqualone, potentialisation de la sédation, relaxation musculaire et de l'amnésie peut aller jusqu'à la perte de conscience, voir risque léthal par dépression respiratoire. ▪ Stimulants : diminution de perception du degré de l'intoxication par l'usager car les stimulants minorent l'effet sédatif, risque d'intoxication par surdosage
Métabolites	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [111] Pas de métabolites trouvés dans la seule étude effectuée sur cette molécule, alors qu'on attendait 4 hydroxy et alpha-hydroxy comme pour les BZD de structure proche alprazolam et triazolam

Annexe 10 : Méclonazepam

Effets recherchés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : sédation [112] (5 TR), effet hypnotique peu marqué (1 TR), relaxation musculaire importante (6 TR) ▪ Effets cognitifs : anxiolyse (6 TR), euphorie (3 TR)
Mode de consommation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comprimé par voie orale (5 TR)
Dose consommée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Usuelle : 3-6mg (3 TR) ▪ Elevée : supérieure à 6mg (2 TR), 3mg correspondrait à 1mg de clonazépam
Contexte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilisation seule fréquente (2 TR) ▪ En descente de d'autres substances (1 TR) ▪ Association avec d'autres benzodiazépines (1 TR)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets physiques : perte de contrôle moteur (2 TR), ataxie [112](1 TR), des démangeaisons ont été rapportés (1 TR) ▪ Effets cognitifs : diminution de la capacité d'analyse et de réflexion, amnésie à forte dose (3 TR), redosage compulsif (2 TR)
Durée des effets	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas d'étude scientifique concernant la demi-vie ▪ La durée d'action est courte, de 6 heures [112], confirmée par les trip reports, (1 TR) pas d'effets le lendemain. Effet myorelaxant perçu 18h après ingestion d'une forte dose (1 TR) ▪ La montée est plutôt rapide, entre 20minutes (1 TR) et 30 minutes (1 TR)
Accoutumance, tolérance, dépendance	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de données dans la littérature ou dans les trip reports concernant une utilisation prolongée et mettant en lumière la tolérance par rapport à cette molécule ▪ La dépendance semble être plutôt faible : (1 TR) cas d'une personne ayant pris 30mg sur 3 jours pour sortir d'une période de 3 mois de prise quotidienne de flubromazolam, n'ayant pas ressenti de manque après l'arrêt du meclonazepam
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de données dans les trips reports ▪ Comme toutes les benzodiazépines avec les dépresseurs du système nerveux central : alcool, opioïdes, barbituriques, GHB, methaqualone, potentialisation de la sédation, relaxation musculaire et de l'amnésie peut aller jusqu'à la perte de conscience, voir risque léthal par dépression respiratoire. ▪ Stimulants : diminution de perception du degré de l'intoxication par l'usager car les stimulants minorent l'effet sédatif, risque d'intoxication par surdosage
Métabolites	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [113] 13 métabolites détectés dont les plus importants : amino-meclonazepam, acetamido-meclonazepam et acetamido+monohydroxylation ▪ [104] 2 métabolites détectés : 7-amino-meclonazepam et 7-acetamido-meclonazepam ▪ [88] Détection de amino-meclonazepam

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.

[Etude netnographique des retours d'expérience des usagers des nouvelles benzodiazépines de synthèse]

Les forums de discussions sont régulièrement alimentés par des usagers relatant leurs expériences après la consommation de nouveaux produits de synthèse (NPS), dont les nouvelles benzodiazépines (NBS). Actuellement, ces forums constituent une source d'informations qui les guide pour leurs achats illicites sur internet. Dans ce travail nous rapportons une analyse détaillée des retours d'expérience (trips reports) d'usagers des nouvelles benzodiazépines de synthèse. Les données recueillies ont été analysées avec la méthode « Empirical Phenomenological Psychological ». Un nombre conséquent de trip reports a été obtenus pour les NBS suivantes : clonazolam, deschloroétizolam, diclazépam, étizolam, flubromazépam, flubromazolam, métizolam, nifoxipam et pyrazolam. L'analyse qualitative par la méthode EPP a permis de classer les NBS en fonction de leurs effets principaux. L'analyse structurale corrobore la majorité des effets ressentis par les usagers.

Les informations collectées sur les forums sont nécessairement sujettes à caution, mais notre étude a permis de mieux cerner quelles NBS seraient actuellement les plus recherchées et quels effets seraient associés à leur consommation. L'approche EPP pourrait certainement être mise à profit pour l'étude d'autres classes de NPS.

Mots-clés : [nouveau produit de synthèse, benzodiazépine, netnographie, empirical phenomenological psychological, étizolam, deschloroétizolam, métizolam, clonazolam, diclazépam, flubromazépam, flubromazolam, nifoxipam, pyrazolam

Netnographic study of the designer benzodiazepines users' trip reports

Specialized discussion forums on the web are regularly fed by new psychoactive substances (NPS) users' trip reports (TR) including designer benzodiazepines. Currently, these forums are a very valuable source of information and it helps buyers to make their choice. In this work, we analyzed in detail trip reports of designer benzodiazepine (NBS) users by applying the « Empirical Phenomenological Psychological » method. We have selected a consequent number of TR for the following NBS: clonazolam, deschloroétizolam, diclazepam, etizolam, flubromazepam, flubromazolam, metizolam, nifoxipam and pyrazolam. The qualitative analysis by the method EPP allowed us to rank the different NBS by their major effects. The structural analysis results to explore the NBS effects were in agreement with the majority of the reported effects by users and with the EPP analysis results.

Although some weaknesses could be related to this kind of study on data collected from unknown users, our study allowed us to better understand the tendencies of NBS abuse and to identify the most used currently. The EPP method could be applied to other classes of NPS.

Keywords : new psychoactive substance, designer benzodiazepines, benzodiazepine, netnographic study, empirical phenomenological psychological, étizolam, deschloroétizolam, métizolam, clonazolam, diclazépam, flubromazépam, flubromazolam, nifoxipam, pyrazolam

