

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 7 octobre 2021
Par Madame Laetitia HOANG**

**LES PLANTES À ACTIVITÉS PSYCHOTROPES AGISSANT SUR LES
RÉCEPTEURS AUX OPIACÉS**

Membres du jury :

Président : ROUMY Vincent, Maître de conférences HDR, Faculté de pharmacie de Lille

Directrice de thèse : RIVIÈRE Céline, Maître de conférences HDR, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : DEWAILLY Stéphane, Docteur en pharmacie



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE C

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL

Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Docteur Céline Rivière, pour m'avoir guidée dans la rédaction de cette thèse, d'avoir été à l'écoute et disponible lorsque j'en avais besoin, mais également lors de mon stage de master 1 en Biologie Santé quand j'étais en 3^{ème} année. Vous m'avez fait m'intéresser à la pharmacognosie et aviez déjà toute ma confiance quand je vous ai demandé d'être ma directrice de thèse.

Je remercie le Docteur Vincent Roumy et Mr Stéphane Dewailly d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'évaluer mon travail. Merci Mr Dewailly d'avoir été le meilleur patron que j'ai eu jusqu'à aujourd'hui.

Je remercie les FDLV, Cloé, Perrine et Marjo, avec qui on s'est serré les coudes durant toutes nos années de fac, et avec qui surtout j'ai passé les études les plus drôles possibles.

Enfin, je remercie mon père, ma mère, mes deux frères et ma sœur qui m'ont soutenue depuis toujours, peu importe les décisions que je pouvais prendre ou la carrière que j'allais décider de mener. Je vous dois tout. Merci à mon amoureux, qui partage mon quotidien, d'avoir été là pour moi à chaque seconde depuis le début.

Liste des abréviations

ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments
DEA	Drug Enforcement Administration
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
EMA	Agence Européenne du Médicament
FDA	Food and Drug Administration
GTP	Guanosine Triphosphate
M3G	Morphine-3-glucuronide
M6G	Morphine-6-glucuronide
NFLIS	National Forensic Laboratory Information System
NSDUH	National Survey on Drug Use and Health
OICS	Organe international de contrôle des stupéfiants
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
RCPG	Récepteur couplé aux protéines G
SAMHSA	Substance Abuse and mental Health Services Administration
STRIDE	System to Retrieve Information from Drug Evidence
7-HMG	7-hydroxy-mitragynine

Table des matières

INTRODUCTION	15
LES PLANTES A ACTIVITES PSYCHOTROPES ET LEUR MECANISME D’ACTION	16
I. LES PLANTES A ACTIVITES PSYCHOTROPES (DEFINITION, HISTOIRE ET LEGISLATION)	16
A) DEFINITION	16
B) L’HISTOIRE DES PLANTES A ACTIVITES PSYCHOTROPES.....	16
C) REGLEMENTATION	18
D) CLASSIFICATION DES SUBSTANCES PSYCHOTROPES.....	20
II. MECANISME D’ACTION DES SUBSTANCES AGISSANT SUR LES RECEPTEURS AUX OPIACES	22
PAPAVER SOMNIFERUM	27
I. USAGE RECREATIF ET TOXICITE	29
A) INTOXICATION ACCIDENTELLE A L’OPIUM	30
B) CONSOMMATION D’OPIUM A DES FINS RECREATIVES	32
II. EFFETS PHARMACOLOGIQUES	35
A) EFFETS DE L’OPIUM ET DE LA MORPHINE SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL	36
B) EFFETS DE LA MORPHINE SUR LE SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE	37
III. UTILISATION DE <i>PAPAVER SOMNIFERUM</i> EN THERAPEUTIQUE	38
A) L’OPIUM.....	38
B) LA MORPHINE	39
C) LA CODEINE.....	41
D) L’HEROÏNE	44
E) LE FENTANYL.....	45
F) LA BUPRENORPHINE	46
G) L’APOMORPHINE.....	47
MITRAGYNA SPECIOSA	48
I. USAGE RECREATIF ET TOXICITE	49
A) COMMENT LE KRATOM EST-IL CONSOMME ?.....	49
B) LE PROFIL DES UTILISATEURS.....	50
C) L’EXPERIENCE DES CONSOMMATEURS DE KRATOM	50
D) UTILISATION ET REGLEMENTATION DE L’UTILISATION DU KRATOM DANS DIFFERENTS PAYS.....	51
II. EFFETS PHARMACOLOGIQUES	53
A) LA MITRAGYNINE ET LE 7-HYDROXY-MITRAGYNINE (7-HMG)	53
B) LES EFFETS CLINIQUES	54
C) EXPOSITION AU KRATOM IN UTERO	54
III. UTILISATION DE <i>MITRAGYNA SPECIOSA</i> EN THERAPEUTIQUE	55
A) DES EFFETS DEPENDANT DE LA DOSE	55
B) LES EFFETS INDESIRABLES DU KRATOM ET SON TRAITEMENT	56
C) UTILISATION DU KRATOM COMME TRAITEMENT POUR LE SEVRAGE DES OPIOÏDES.....	59
D) UTILISATION DU KRATOM COMME ANTIPSYCHOTIQUE.....	60
E) UTILISATION DU KRATOM COMME ANTIDEPRESSEUR	61
SALVIA DIVINORUM	62

I. USAGE RECREATIF ET TOXICITE	64
A) L'UTILISATION DE SALVIA DIVINORUM PAR LES INDIENS MAZATEQUES	64
B) DE NOS JOURS	66
C) LA CONDUITE ADDICTIVE DES CONSOMMATEURS	67
II. EFFETS PHARMACOLOGIQUES	68
A) LA SALVINORINE A	68
III. UTILISATION DE <i>SALVIA DIVINORUM</i> EN THERAPEUTIQUE.....	70
A) EFFETS ANTIDEPRESSEURS	70
B) EFFETS ANTIBACTERIENS	71
C) EFFETS ANTISPASMODIQUES	72
D) EFFETS ANTALGIQUES.....	72
E) EFFETS SEDATIFS.....	73
F) SEVRAGE A LA COCAÏNE	73
 CONCLUSION.....	 74
 BIBLIOGRAPHIE	 75

Liste des tableaux

Tableau 1 : Effets résultant de la stimulation des récepteurs opioïdes (14)	23
Tableau 2 : Le système opioïde (16)	23
Tableau 3 : Les effets du Kratom en fonction de la dose (en g) (39).....	55
Tableau 4 : Les effets indésirables du kratom et leurs traitements (46)	57
Tableau 5 : Les symptômes du sevrage physique et psychologique du kratom.....	57

Liste des figures

Figure 1 : <i>Tabernanthe iboga</i> Baill., Apocynaceae (3).....	16
Figure 2 : <i>Amanita muscaria</i> (L.) Lam., Amanitaceae (4).....	17
Figure 3 : <i>Lophophora williamsii</i> (Lem.) J.M.Coult., Cactaceae (5).....	17
Figure 4 : Structure de la morphine	22
Figure 5 : Régulation des récepteurs couplés aux protéines G (16).....	25
Figure 6 : Capsule de pavot (18)	27
Figure 7 : Fleur de <i>Papaver somniferum</i> (19).....	28
Figure 8 : Le croissant et le triangle d'Or (22).....	29
Figure 9 : Pain aux graines de pavot (23).....	31
Figure 10 : Pipe en bambou, terre cuite, cuivre et laiton du XIX ^e siècle (25).....	33
Figure 11 : Flacons de laudanum (26).....	34
Figure 12 : La spécialité Colchimax® (30).....	38
Figure 13 : Lamaline® gélules (31).....	38
Figure 14 : Structure de la morphine	39
Figure 15 : Structure de la codéine.....	41
Figure 16 : Structure de l'héroïne	44
Figure 17 : Structure chimique du fentanyl	45
Figure 18 : Structure de la buprénorphine	46
Figure 19 : Structure de l'apomorphine.....	47
Figure 20 : Feuilles de kratom (40).....	48
Figure 21 : Fleurs de Kratom (42).....	48
Figure 22 : Préparation d'un "4 x 100 Cocktail" (43).....	49
Figure 23 : Structure de la mitragynine.....	53
Figure 24 : Structure du 7-hydroxymitragynine.....	53
Figure 25 : Feuilles de <i>Salvia divinorum</i> (56).....	62
Figure 26 : Fleurs de <i>Salvia divinorum</i> (57).....	62
Figure 27 : Structure de la salvinorine A.....	63
Figure 28 : Localisation d'Oaxaca au Mexique (58).....	64
Figure 29 : La salvinorine A et ses possibles interactions avec les récepteurs κ opioïdes identifiées par modélisation moléculaire (64).....	69
Figure 30 : Les effets de la salvinorine A sur des bactéries de forme bacille (64).....	71

INTRODUCTION

Les plantes psychotropes sont utilisées par la plupart des civilisations humaines depuis des milliers d'années. Certaines substances, issues de ces plantes à l'origine consommées à des fins spirituelles ou divinatoires ont montré un intérêt thérapeutique majeur et sont très largement utilisées dans le monde entier. La morphine est un exemple bien connu.

A l'heure actuelle, de nombreux travaux sont toujours en cours afin de rechercher de nouvelles substances actives à partir d'espèces végétales. Les avancées scientifiques et technologiques permettent d'accélérer ces recherches. Les plantes à activités psychotropes connaissent toutefois un certain paradoxe. Elles sont en effet à l'origine de problèmes de santé publique majeurs liés notamment aux phénomènes d'addiction. Mais elles peuvent également être sources de molécules d'intérêt thérapeutique.

Dans le cadre de cette thèse, nous prendrons en exemple trois plantes agissant sur les récepteurs aux opiacés : *Papaver somniferum* L., *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. et *Salvia divinorum* Epling & Játiva. Ces plantes ont été sélectionnées pour plusieurs raisons. *Papaver somniferum* est sans doute la plante à l'origine des médicaments analgésiques les plus utilisés de nos jours. *Mitragyna speciosa* renferme un alcaloïde qui se montre très prometteur dans la prise en charge du sevrage des opioïdes et comme antipsychotique ou antidépresseur. Enfin, *Salvia divinorum* renferme également une molécule très intéressante et polyvalente. Elle semble d'après la littérature posséder des effets antidépresseurs, antispasmodiques ou encore antalgiques.

Selon les textes et la littérature retrouvés à ce jour, ces trois plantes sont utilisées par les civilisations humaines depuis plusieurs siècles voire des milliers d'années. Bien qu'elles aient toutes été utilisées à l'origine pour leurs effets récréatifs (notamment dans des rituels religieux), elles démontrent des effets thérapeutiques intéressants. Cependant, ce n'est qu'à partir du XIX^e siècle que la mise en évidence des principes actifs et leur extraction ont été possibles. C'est grâce à ces avancées scientifiques qui ont révolutionné la médecine moderne que de nombreuses études menées sur ces plantes ont pu aboutir à des résultats très positifs pour la médecine de demain.

La thèse débutera par la définition des plantes à activités psychotropes et par la présentation de la cible pharmacologique choisie dans ce mémoire, les récepteurs aux opiacés. Pour chaque plante, nous commencerons par étudier son usage récréatif et en quoi cet usage pose des problèmes de santé publique. Nous étudierons ensuite les effets pharmacologiques de ces plantes et comment elles peuvent être utiles en thérapeutique.

LES PLANTES A ACTIVITES PSYCHOTROPES ET LEUR MECANISME D'ACTION

I. Les plantes à activités psychotropes (définition, histoire et législation)

a) Définition

Une plante psychotrope, hallucinogène ou encore psychédélique, est une plante qui agit principalement sur l'état du système nerveux central pour y modifier l'activité mentale. Lorsqu'on ingère une substance psychoactive dans le but de pratiquer une expérience hallucinogène, cette expérience sera à la fois corporelle, psychologique (individuelle) et sociale (collective). (1)

Depuis la nuit des temps, l'Homme utilise des plantes psychotropes pour soigner et continue à le faire dans certaines sociétés humaines dites traditionnelles (chamanisme).

b) L'histoire des plantes à activités psychotropes

L'utilisation des plantes hallucinogènes était déjà largement présente il y a de cela des milliers d'années, que ce soit à des fins thérapeutiques ou afin d'entrer en communion avec les Dieux lors de rituels religieux.

Par exemple, la racine d'iboga (*Tabernanthe iboga* Baill., Apocynaceae) était utilisée par les Pygmées des tribus du Gabon, en Afrique, dans les cérémonies du Culte du Bwiti. Les traces de cette utilisation remontent à plus de 2000 ans. (2)



Figure 1 : *Tabernanthe iboga* Baill., Apocynaceae (3)

L'amanite tue-mouche (*Amanita muscaria* (L.) Lam., Amanitaceae) est un champignon consommé par les tribus sibériennes sur le continent eurasiatique pour entrer dans un état de transe leur permettant ainsi de communiquer avec le monde des esprits.



Figure 2 : *Amanita muscaria* (L.) Lam., Amanitaceae (4)

Les Amérindiens ont commencé à utiliser le peyotl (*Lophophora williamsii* (Lem.) J.M.Coult., Cactaceae) lors de rituels il y a plus de 3000 ans. Ce cactus est encore aujourd'hui activement consommé.



Figure 3 : *Lophophora williamsii* (Lem.) J.M.Coult., Cactaceae (5)

Les plantes hallucinogènes sont les plus anciens psychotropes du monde et ont été la source du développement de nombreux médicaments utilisés de nos jours.

c) Réglementation

Tout au long de l'histoire de l'humanité, la plupart des civilisations humaines ont utilisé des substances psychotropes à des fins spirituelles, divinatoires, médicinales ou récréatives. Cependant, ce n'est qu'à partir du XIX^e siècle que la mise en évidence des principes actifs et leur extraction ont été possibles. Ces avancées techniques ont révolutionné la médecine moderne, mais certains produits ont commencé à être consommés dans un but récréatif. Plusieurs systèmes de contrôle ont donc été mis en place afin de lutter contre la consommation illicite de drogues et le trafic de contrebande.

❖ **Droit international**

Il existe principalement trois conventions permettant d'établir un système de contrôle international des substances psychotropes et stupéfiants.

⇒ **La convention unique sur les stupéfiants de 1961**

« Cette Convention a pour but de lutter contre la consommation de drogues par le biais d'une intervention internationale coordonnée. Tout d'abord, elle a pour but de limiter la possession, la consommation, le commerce, la distribution, l'importation, l'exportation, la fabrication et la production de drogues uniquement à des fins médicales et scientifiques. Elle lutte également contre le trafic de stupéfiants par le biais d'une coopération internationale pour dissuader et décourager les trafiquants de drogues. » (6)

⇒ **La convention sur les substances psychotropes de 1971**

« La Convention établit un système de contrôle international des substances psychotropes. Elle répond à la diversification et l'expansion du nombre de drogues donnant lieu à un usage illicite et a mis en place des contrôles d'un nombre de drogues synthétiques en fonction de leur potentiel d'usage illicite d'une part et de leur valeur thérapeutique d'autre part. » (7)

⇒ **La convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988**

« Cette Convention fournit des mesures pragmatiques contre le trafic de stupéfiants, notamment des provisions contre le blanchiment d'argent et le détournement de précurseurs chimiques. Elle prévoit une coopération internationale par le biais de livraisons contrôlées et de transmissions de poursuites. » (8)

❖ Droit français

Le classement d'une drogue dans la liste des stupéfiants se fait généralement après évaluation de sa toxicité, de son intérêt thérapeutique et de son potentiel d'abus et de dépendance par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM).

Certaines drogues ont également été classées parmi les stupéfiants d'après les recommandations européennes ou celles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). A l'origine, la liste française des stupéfiants a été établie à partir des conventions internationales sur les stupéfiants et psychotropes dont la France est signataire. (9)

Ainsi, les substances psychotropes et stupéfiantes font parties des « substances vénéneuses » et relèvent du Code de la Santé Publique (Articles L5132-1 à L5132-10). D'après l'article L3421-1, « *l'usage illicite de l'une des substances ou plantes classées comme stupéfiants est puni d'un an d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende* ».

La France fait donc partie des pays les plus stricts concernant la législation des substances psychotropes puisqu'elle classe à la fois les molécules actives et leurs sources naturelles comme stupéfiants (10). A titre d'exemple, nous pouvons citer l'Ayahuasca qui est inscrite au registre des stupéfiants en France depuis 2007 suite à l'intoxication (voire le décès) de plusieurs touristes français lors de leur voyage en Amazonie. Ces derniers voulaient pour la plupart expérimenter un rituel chamanique afin de soigner les maux de leur corps et de leur âme. La sauge divinatoire est également une autre plante qui, depuis 2010, est classée sur la liste 1 des substances vénéneuses en France suite à son utilisation pour ses effets hallucinogènes. Nous aurons l'occasion de revenir sur cette dernière dans la partie dédiée à *Salvia divinorum*. (11)

d) Classification des substances psychotropes

Au fil des années, plusieurs classifications des substances psychotropes se sont succédées. Ces dernières ont été établies à partir des signes cliniques observés suite à l'ingestion de ces substances, et déclinent leurs principaux effets. On peut citer :

❖ La classification de Lewin (1924) :

En 1924, Louis Lewin, pharmacologue allemand spécialiste des drogues psychédéliques, répartit les "poisons de l'esprit" en 5 groupes (baptisés en latin) :

- *Euphorica* : ce sont les calmants de l'activité psychique. Ils diminuent la perception des sensations (opium, morphine, codéine, héroïne, cocaïne)
- *Phantastica* : il s'agit des hallucinogènes d'origine végétale (peyolt, mescaline, chanvre indien)
- *Inebriantia* : après une 1^{ère} phase d'excitation, ces substances donnent lieu à une dépression pouvant aller jusqu'à une suppression temporaire de la conscience (alcool, éther, chloroforme)
- *Hypnotica* : il s'agit des agents calmants et somnifères (bromures, paralaldéhyde, sulfonal)
- *Excitentia* : ce sont les stimulants d'origine végétale qui procurent sans altération de la conscience un état d'excitation cérébrale (café, thé, kat, tabac).

❖ La classification de Delay et Deniker (1957) :

Jean Delay, psychiatre, proposa une première classification qui fut validée par le congrès mondial de psychiatrie en 1961, puis qui fut complétée par Pierre Deniker, assistant de Delay. Les "drogues psychotropes" sont distinguées selon leur activité sur le système nerveux central comme suit :

- Les sédatifs ou psycholeptiques : hypnotiques (barbituriques), neuroleptiques, tranquillisants mineurs et sédatifs classiques (benzodiazépines), anti-épileptiques
- Les excitants ou psychoanaleptiques : stimulants de la vigilance (amphétamines), stimulants de l'humeur (antidépresseurs), autres stimulants (kat, cola)
- Les substances perturbant de façon diverse le psychisme ou psychodysleptiques : hallucinogènes (mescaline, peyolt, kétamine, phencyclidine), délirigènes (LSD 25), stupéfiants (morphine, héroïne, opium)
- Les régulateurs du psychisme (les sels de lithium).

❖ La classification de Pelicier et Thuillier (1991) :

Cette classification est une version plus simplifiée et moderne de la classification de Delay et Deniker. Elle fut conçue par le psychiatre et pharmacien Jean Thuillier et par le Professeur des Universités et médecin Yves Pelicier qui classèrent les drogues en trois groupes :

- Les dépresseurs du système nerveux central : alcool, hypnotiques (barbituriques), tranquillisants (benzodiazépines), neuroleptiques, analgésiques (opiacés, morphine, héroïne, produits de synthèse)
- Les stimulants : mineurs (café, nicotine), majeurs (amphétamines, anorexigènes, cocaïne), stimulants de l'humeur ou antidépresseurs
- Les perturbateurs : chanvre indien, solvants (éther, colles), hallucinogènes (LSD, mescaline, psilocybine, etc.).

On peut également citer la **classification de Peters** (professeur à l'Institut de Pharmacologie et de Toxicologie à l'Université de Lausanne) publiée en 1991, répartissant les psychotropes en psychosédatifs, antidépresseurs, psychostimulants, psychédéliques. (12)

De nos jours, les substances psychotropes peuvent être classées selon le type d'effets qu'elles procurent :

- Les dépresseurs du système nerveux : ils agissent sur le cerveau en ralentissant certaines fonctions ou sensations. Cependant ces substances induisent souvent des effets secondaires comme un ralentissement de la fonction respiratoire ou l'endormissement.
- Les stimulants : ils accroissent les sensations et certaines fonctions organiques comme le rythme cardiaque ou encore la sensation d'éveil. Leur action stimulante est souvent suivie d'un contrecoup avec par exemple des sensations inverses (fatigue et irritabilité).
- Les hallucinogènes : ils modifient les perceptions visuelles, auditives et corporelles. Selon le contexte et la personne qui utilise ces substances, ces modifications peuvent être très variées.
- Les stimulants-hallucinogènes : ils stimulent les sensations et certaines fonctions organiques tout en produisant des distorsions des perceptions, mais de manière moins marquée qu'avec un hallucinogène.
- Enfin, les « perturbateurs » sont les substances difficiles à classer car elles peuvent avoir des effets de plusieurs des catégories précédentes sans avoir de spécificité. (13)

II. Mécanisme d'action des substances agissant sur les récepteurs aux opiacés

Les opioïdes sont des substances exerçant leurs effets par stimulation directe ou indirecte des récepteurs aux opiacés et qui auront des effets similaires à ceux de l'opium. Les opioïdes incluent ainsi les opiacés, ancien terme désignant les alcaloïdes (substances hétérocycliques à caractère basique contenant au moins un atome d'azote) issus du pavot somnifère ou *Papaver somniferum* L., dont le plus connu est la morphine, mais aussi les analogues hémisynthétiques et synthétiques. Un opioïde pourra ainsi être un agoniste entier, un agoniste partiel, un agoniste-antagoniste mixte ou un antagoniste des récepteurs aux opiacés, naturel ou de synthèse.

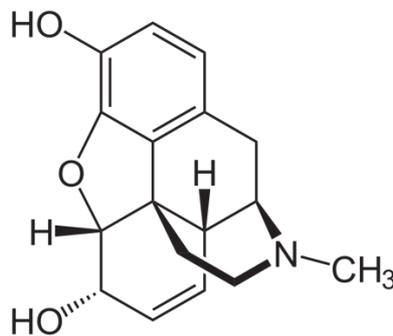


Figure 4 : Structure de la morphine

Les opiacés produisent leur action biologique en se fixant de manière réversible et spécifique à des récepteurs membranaires du système nerveux. Ces récepteurs, lorsqu'ils sont stimulés, se couplent à des protéines hétérotrimériques, liant le guanosine triphosphate (GTP), c'est pourquoi ces récepteurs sont également appelés récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Ces protéines G permettent la transmission du signal venant du récepteur aux différents effecteurs intracellulaires, permettant ainsi de générer une réponse cellulaire.

Ces récepteurs se répartissent en trois principaux sous-types :

- les récepteurs mu (μ) spécifiques des endorphines et des enképhalines (principaux récepteurs responsables des effets cliniques)
- les récepteurs kappa (κ) spécifiques uniquement des dynorphines
- les récepteurs delta (δ)

La physiologie des récepteurs mu, kappa et delta est présentée dans le tableau 1 ci-dessous.

Récepteur	Effet
Mu1 (supraspinal)	Analgésie
Mu2 (spinal)	Dépression respiratoire, myosis, diminution de la motilité du tractus gastro-intestinal, euphorie
Kappa1 (spinal)	Analgésie, faible myosis, dépression respiratoire, dysphorie, effets psychomimétiques
Kappa3	Analgésie
Delta	Analgésie

Tableau 1 : Effets résultant de la stimulation des récepteurs opioïdes (14)

L'activation des différents récepteurs aux opiacés μ , κ , et δ (couplés aux protéines G) entraîne la modulation de nombreux effecteurs comme :

- l'adénylate cyclase (inhibition),
- les canaux K^+ (activation), entraînant une hyperpolarisation membranaire
- la voie des kinases activées par les mitogènes (activation),
- les canaux Ca^{2+} (inhibition), diminuant la concentration d'ions calciques intracellulaires
- la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire.

Ces récepteurs peuvent être activés par des ligands endogènes comme les enképhalines ou les dynorphines. (15)

Récepteurs	Mu μ Delta δ Kappa κ
Couplage	Aux protéines G ($G_{i/o}$ majoritaire, et G_q)
Effecteurs	Adénylate cyclase (inhibition) Canaux K^+ et Ca^{2+} (inhibition) Mobilisation de Ca^{2+} intracellulaire
Agonistes exogènes	Morphine Etorphine Méthadone
Agonistes endogènes	Enképhalines Bêta-endorphines Dynorphines
Antagonistes	Naloxone
Effets pharmacologiques	Analgésie Dépression respiratoire Constipation Dépendance

Tableau 2 : Le système opioïde (15)

Les récepteurs opioïdes sont présents aussi bien au niveau périphérique qu'au niveau central, et leur activation provoque des nombreuses réponses pharmacologiques telles que l'analgésie, la dépression respiratoire, la constipation ou la dépendance. Au niveau physiologique, ces récepteurs peuvent être activés par des ligands endogènes peptidiques comme les enképhalines, les endorphines ou les dynorphines. (15)

Les opiacés sont les analgésiques les plus puissants et les plus consommés dans le monde, mais leur utilisation rencontre un problème majeur à savoir le développement d'une tolérance lors d'une utilisation prolongée. La description des mécanismes impliqués dans la tolérance est donc un enjeu important dans le développement de nouvelles molécules.

❖ Mécanisme de tolérance aux opiacés

L'utilisation des opiacés notamment comme analgésiques se heurte à un problème majeur : la tolérance lors d'un traitement prolongé. Un des mécanismes à l'origine de cette tolérance serait l'existence d'une désensibilisation des récepteurs. La tolérance peut être définie comme une diminution des effets d'une substance lors d'une administration répétée, et elle résulte d'un phénomène complexe qui sera décrit dans cette partie.

Au niveau cellulaire, la désensibilisation se caractérise par la diminution de réponse d'un récepteur suite à une stimulation prolongée. Dans les années 1980, l'équipe de Loh a débuté les premiers travaux concernant cette désensibilisation des récepteurs aux opioïdes. L'étude a été menée sur la lignée murine NG108-15, un hybridome (formation cellulaire hybride constituée par la fusion de cellules vivantes de provenances différentes) exprimant le récepteur δ (il s'agissait d'un des rares modèles cellulaires disponibles à cette époque). Les auteurs de cette étude ont constaté qu'une stimulation prolongée provoquait une désensibilisation de ces récepteurs. Par la suite, de nombreuses équipes ont étudié ce phénomène de désensibilisation. (15)

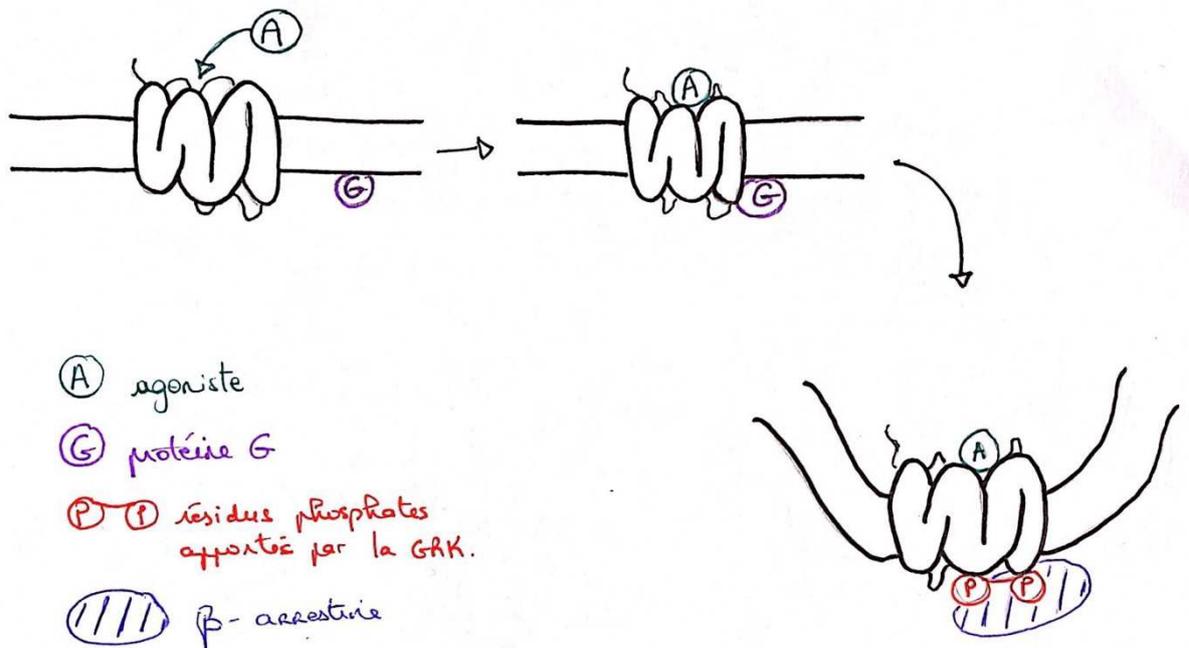


Figure 5 : Régulation des récepteurs couplés aux protéines G (15)

La fixation de l'agoniste sur son récepteur entraîne un changement de conformation et l'activation des protéines G qui vont aller moduler différents effecteurs intracellulaire (l'adénylate cyclase, les canaux ioniques, les kinases activés par les mitogènes). Le récepteur, activé par son agoniste, est ensuite phosphorylé par une kinase spécifique des récepteurs couplés aux protéines G (qu'on appelle kinase **GRK**). Il devient alors un substrat pour la **β -arrestine**. La fixation de cette dernière va provoquer :

- le découplage du récepteur et de la protéine G, permettant la désensibilisation
- l'internalisation (ou endocytose) du récepteur, ainsi que le recrutement de protéines comme la clathrine (protéine initiant l'endocytose) et le complexe AP-2.

Une fois internalisés, les récepteurs sont soit :

- dirigés vers les lysosomes pour y être dégradés, augmentant ainsi la désensibilisation par réduction du nombre total de récepteur actifs
- dirigés vers les endosomes pour y être déphosphorylés et recyclés (ils retournent à la membrane plasmique dans un état actif), freinant donc la désensibilisation.

La GRK est donc une kinase impliquée dans la phosphorylation et la désensibilisation du récepteur opioïde μ . (15)

Cependant, la phosphorylation n'est pas le seul évènement responsable de la désensibilisation. En effet, l'intervention d'une protéine de la famille des arrestines est nécessaire à l'inactivation du récepteur activé et phosphorylé. La β -arrestine va permettre :

- le découplage fonctionnel entre le récepteur et ses protéines G, et donc la désensibilisation
- le recrutement de protéines qui vont initier l'internalisation (ou l'endocytose) comme la clathrine et le complexe AP-2
- soit la dégradation du récepteur par le lysosome, soit le recyclage à la membrane plasmique.

La nature de l'agoniste est un autre paramètre pouvant influencer sur le devenir post-internalisation des récepteurs. En effet, en présence d'un agoniste de type alcaloïde comme l'étorphine, le récepteur δ est préférentiellement recyclé alors qu'en présence d'agonistes peptidiques, ce récepteur sera dégradé dans les lysosomes, provoquant ainsi une désensibilisation plus importante.

Le cas de la morphine est très intéressant car bien que cet alcaloïde induit une forte tolérance et une absence d'internalisation du récepteur μ , la co-administration de DAMGO (un opioïde peptidique synthétique avec une forte spécificité pour le récepteur opioïde μ) à faibles concentrations induit une internalisation des récepteurs μ et réduit leur tolérance. (15)

Les mécanismes de la tolérance sont complexes mais le progrès réalisé dans la compréhension des mécanismes de régulation des récepteurs opioïdes pourra à terme permettre de proposer de nouvelles voies thérapeutiques. On peut très bien imaginer une co-administration de morphine avec des molécules permettant l'internalisation/le recyclage des récepteurs pour limiter la tolérance aux effets antinociceptifs.

PAPAVER SOMNIFERUM

Papaver somniferum L. ou pavot somnifère est une plante herbacée utilisée par l'Homme depuis des millénaires pour ses propriétés thérapeutiques. En effet, elle synthétise de nombreux alcaloïdes qui sont, de nos jours, les principes actifs de nombreux médicaments. Les alcaloïdes (notamment la morphine) sont extraits du pavot somnifère

- Soit à partir de **l'opium** : l'opium est le latex contenu dans les fruits secs du pavot qui sont des capsules. Le latex est obtenu lors de l'incision de la capsule du pavot, lorsque cette dernière passe de la couleur verte à une teinte jaune (quelques jours après la chute des pétales). L'exsudat blanc et laiteux qui s'en échappe est alors séché pour obtenir une résine brune (l'opium brut). L'opium contient plus de 30% d'alcaloïdes différents, les plus abondants étant la morphine (4 à 21%), la codéine (0,8 à 2,5%), la noscapine (4 à 8%), la papavérine (0,5 à 2,5%) et la thébaïne (0,5 à 2%).
- Soit à partir de **la paille de pavot** (toutes les parties de la plante à l'exception des graines, les graines ne contenant presque pas d'alcaloïdes). (16)



Figure 6 : Capsule de pavot (17)

Le pavot à opium, ou pavot blanc, fait partie de la famille des Papaveraceae. Il peut atteindre une hauteur de 1,50m, est muni d'une seule tige dressée le plus souvent glabre et ses feuilles sont alternes, allongées et fortement innervées. Les fleurs sont solitaires à pétales blancs ou roses claires parsemés de violet.



Figure 7 : Fleur de *Papaver somniferum* (18)

La culture légale de *Papaver somniferum* est réglementée par l'Organisation des Nations Unies (ONU) via la Convention Unique sur les stupéfiants de 1961. Cette convention est à l'origine de la création de l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) qui supervise la mise en œuvre des conventions de l'ONU sur les drogues. Les principaux producteurs sont l'Australie, la France, la Turquie, l'Espagne, la Hongrie et l'Inde. (19)

❖ La production d'opium

Concernant l'opium brut, l'Inde en est le principal producteur et le seul exportateur licite en 2016. Cette année-là, elle a été à l'origine de la fabrication de 23,3 tonnes (2,5 tonnes équivalent morphine), ce qui correspond à 55,2% de la production mondiale totale et 94,5% des exportations d'opium. Les principaux pays importateurs d'opium étaient le Japon (86,7% du total des importations), la France (6,5%), la Suisse (2,3%), la Thaïlande (1,8%) et l'Espagne (1,1%). Les États-Unis ont quant à eux déclaré ne pas avoir importé d'opium depuis l'Inde en 2016, alors qu'ils étaient le principal importateur auparavant. (20)

❖ La production de paille de pavot

La concentration d'alcaloïdes contenue dans la paille de pavot varie énormément selon les pays producteurs. Cependant, la morphine est le principal alcaloïde qui va en être extrait (même si au cours de la seconde moitié des années 90, un pavot à opium avec une forte teneur en thébaine a commencé à être cultivé pour le commerce). En 2016, la production mondiale de paille de pavot riche en morphine s'élevait à 463 tonnes équivalent morphine. Les principaux pays producteurs étaient alors l'Australie (180 tonnes équivalent morphine, soit 38,9% de la production mondiale), la France (91 tonnes, soit 19,7%), la Turquie (63 tonnes, soit 13,6%), l'Espagne (56 tonnes, soit 12,1%) et la Hongrie (9 tonnes, soit 1,9%). Les principaux pays qui utilisaient la paille de pavot riche en morphine étaient quant à eux la Turquie, l'Australie et la France. (20)

L'opium et la paille de pavot sont considérés comme des produits stupéfiants par cette Convention Unique sur les stupéfiants de 1961. La culture est donc autorisée uniquement à des fins thérapeutiques.

I. Usage récréatif et toxicité

La consommation d'opium et son application médicinale remontent au Néolithique. Les textes médicaux les plus importants de l'Histoire comme le Papyrus Ebers, le Canon de médecine (par Avicenne) ou encore « The Book of Opium » (XVI^e siècle), ont mentionné son utilisation.

Depuis le début du XX^e siècle, l'opium et ses dérivés sont soumis à un contrôle international des drogues. Il demeure cependant des zones de production illicites comme l'Afghanistan, l'Iran et le Pakistan (que l'on appelle « Croissant d'Or ») ou le Laos, la Birmanie et la Thaïlande (que l'on appelle « Triangle d'Or »).

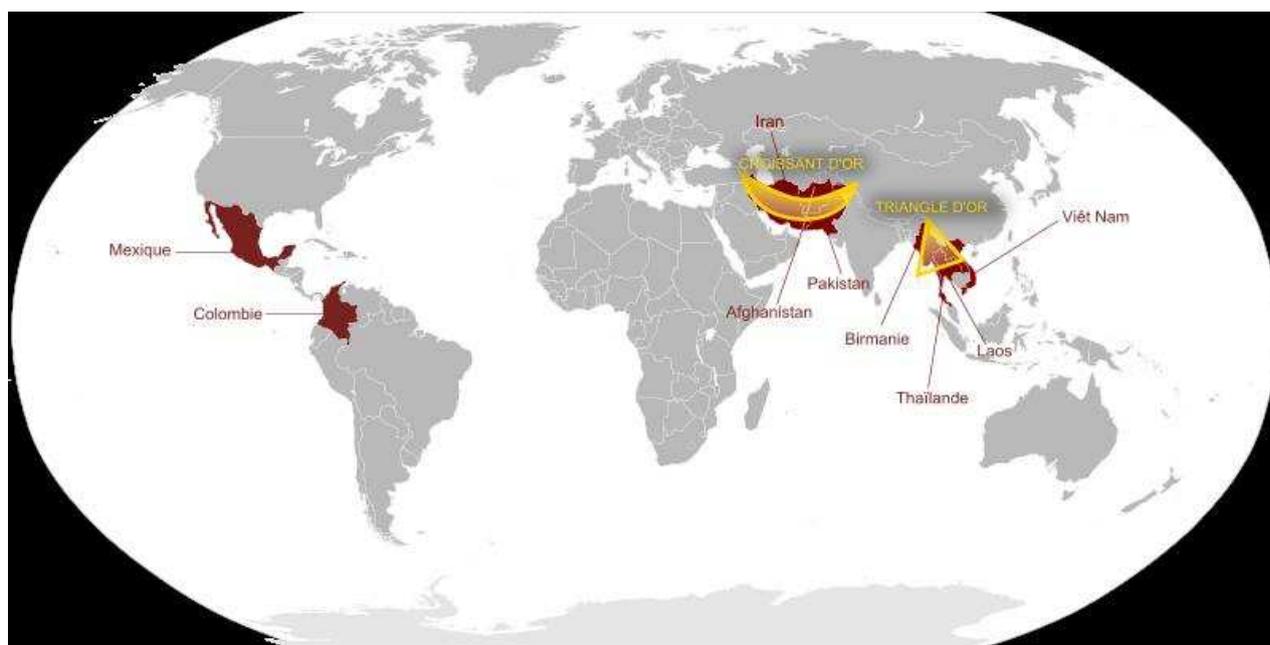


Figure 8 : Le croissant et le triangle d'Or (21)

En 1991, l'Afghanistan est devenu le premier producteur d'opium illicite au monde et principal fournisseur d'Europe, bien que les plus importantes quantités d'opium saisies dans le monde provenaient d'Iran. Selon le rapport annuel de l'ONUDC (Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime) publié en juin 2015, la culture mondiale de pavot à opium a atteint en 2014 son niveau le plus élevé depuis la fin des années 1930 (l'Afghanistan assurant 85% de la production mondiale d'opium).

a) Intoxication accidentelle à l'opium

❖ **Chez les enfants**

L'intoxication pédiatrique suite à une utilisation en tant que remède traditionnel a principalement été signalée dans les zones de production d'opium ou dans certaines ethnies en Angleterre et aux États-Unis. Ceci peut s'expliquer par un faible niveau d'éducation des parents et aux traditions de ces communautés. (19)

En effet, l'habitude de prendre des capsules de pavot (obtenues auprès de pharmaciens) était répandue dans les années 70 chez les Indiens et la communauté masculine pakistanaise en Angleterre pour soulager la « gueule de bois », améliorer la concentration et l'énergie, ou encore produire l'euphorie. Beaucoup sont devenus dépendants à l'opium suite à ces pratiques.

En Iran, l'opium était traditionnellement utilisé pour calmer la douleur, en particulier chez les personnes âgées.

En Afghanistan, les femmes travaillant dans l'industrie du tissage utilisent l'opium pour calmer leurs enfants.

Les décoctions de capsules de pavot sont utilisées pour traiter la diarrhée, la toux, l'insomnie ou pour soulager la douleur au Maroc, ainsi qu'en Iran et en Turquie.

L'immaturation de la barrière hémato-encéphalique chez les enfants et les caractéristiques toxicocinétiques expliquent la sévérité de l'empoisonnement à l'opium. De plus, la dépendance à cette substance était commune chez les parents et les grands-parents.

❖ **Les graines de pavot consommées comme aliments**

En Europe, les graines de pavot sont utilisées comme garniture décorative dans les aliments cuits au four, comme les pâtes de graines moulues et dans les plats traditionnels à Noël et à Pâques. Par exemple, les Oreilles d'Aman sont des cookies triangulaires remplis avec des graines, du chocolat, du fromage ou des fruits secs. Il s'agit d'une spécialité traditionnelle juive mangée à l'occasion de la fête de Pourim (19).

Il a cependant été rapporté que début 2019, des résultats de test de dépistage des opiacés dans les urines se sont révélés positifs suite à une consommation de sandwiches aux graines de pavot. Ces tests avaient été effectués sur des conducteurs professionnels. Ils n'avaient toute consommation de produits illicites ou encore de médicaments contenant des opiacés, mais avaient bien consommé des sandwiches au pavot. Les analyses ont alors montré qu'un sandwich baguette (qui contient environ 15g de graines) apportait environ 4mg de morphine (il faut noter qu'une dose supérieure à 1,9mg pour un patient de 60 à 70kg est capable d'entraîner un effet clinique).

L'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail) a alors immédiatement alerté les autorités de santé et la DGCCRF (Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes) afin que les aliments incriminés soient rappelés et retirés du circuit commercial. Le 1^{er} mars 2019, un communiqué de presse appelait le consommateur « à éviter la consommation de produits de boulangerie contenant des quantités significatives de graines de pavot, en particulier avant d'exercer une activité nécessitant une attention particulière (conduite par exemple) ou pour les populations les plus à risque (femmes enceintes ou allaitantes, enfants, personnes ayant un risque de rétention urinaire et personnes à risque respiratoire) ».

Plusieurs cas d'intoxication aux graines de pavot ont encore été rapportés par la suite. Nous pouvons prendre l'exemple d'une femme d'une cinquantaine d'années qui a consommé chaque jour un pain aux graines de pavot pendant 3 ans et qui a présenté des symptômes semblables à ceux d'un syndrome de sevrage à l'arrêt de ces pains.



Figure 9 : Pain aux graines de pavot (22)

On peut alors se demander comment des graines de pavot qui sont destinées à l'alimentation ont pu engendrer des effets cliniques. *Papaver somniferum*, la plante dont est issu la graine de pavot, peut être cultivée à des fins alimentaires ou à des fins thérapeutiques. Dans ce dernier cas, les variétés sont sélectionnées pour leur richesse en alcaloïdes opioïdes tandis que les graines de pavot destinées à l'alimentation ne contiennent pas, ou très peu d'alcaloïdes opioïdes. Cependant, ces graines peuvent être contaminées au cours de la récolte lorsque des poussières issues de la capsule adhèrent aux graines. C'est pourquoi en 2014, la Commission Européenne a publié une recommandation concernant les bonnes pratiques visant à réduire la présence d'alcaloïdes opioïdes dans les graines de pavot lors de la récolte, le nettoyage après récolte, le trempage, la mouture et la cuisson. 10mg de morphine est le seuil maximal recommandé par kg de graines de pavot.

Des discussions sont en cours au niveau de l'Union européenne pour modifier la réglementation car pour le moment, aucune législation fixe la teneur maximale en alcaloïdes pour les graines de pavot, il ne s'agit encore que de recommandations. (22)

❖ **Utilisation de la cavité abdominale ou pelvienne pour dissimuler la drogue**

Les « *body packers* » ou mules sont des personnes qui emballent puis avalent des paquets contenant des drogues illicites afin de pouvoir faire de la contrebande à l'échelle internationale. Si la plupart du temps ces paquets sont avalés, ils peuvent aussi être insérés dans le rectum ou dans le vagin. La drogue est emballée dans des ballons, des sacs en plastique ou encore des préservatifs, puis expulsée lorsqu'elle a été introduite en contrebande dans le pays de destination. Les *body packers* sont susceptibles d'absorber des médicaments pour se constiper car les voyages peuvent parfois durer de 2 jours jusqu'à 3 semaines. Après avoir passé la frontière, ils utilisent des laxatifs ou des lavements pour expulser les paquets. (23)

b) Consommation d'opium à des fins récréatives

❖ **L'invention de la méthode thébaïque extrême-orientale (25)**

Longtemps avant d'être fumé, l'opium a été dans un premier temps utilisé sous forme de décoction, de pastilles ou en applications externes. Cependant, aucune source probante ne permet d'affirmer qu'il ait pu être fumé avant le XVII^e siècle.

Le tabac quant à lui ne se diffuse en Asie orientale qu'au tournant des XVI^e et XVII^e siècles. A la même période, l'opium est un produit d'importation en provenance des Indes et principalement commercialisé par des marchands européens. L'amalgame entre cette drogue et le tabac s'opère alors. Mais le tabac est ensuite interdit par la Cour des Qing dans des édits de 1637 et 1643. Immédiatement dans le prolongement de ces édits de prohibition du tabac, la pipe à opium chinoise est inventée.

L'opium que les chinois ont l'habitude de fumer se nomme *chandoo*. La partie externe des morceaux d'opium est celle qui sera utilisée après avoir été ramollie avec de l'eau. Une longue aiguille est plongée dans le récipient contenant le *chandoo*, puis la faible quantité de la substance qui se trouve à son extrémité est soumise à la flamme d'une lampe. L'excédent d'humidité sera ainsi éliminé (c'est la dessiccation). La goutte d'opium gonfle alors sous l'effet de la chaleur et, une fois que le *chandoo* a atteint la consistance désirée, il est façonné sur le bord du fourneau. La drogue ne doit cependant pas être maintenue trop longtemps sur la flamme de la lampe (elle ne doit pas non plus s'en approcher de trop près) au risque qu'une partie des alcaloïdes de l'opium se disperse par évaporation, altérant donc sa qualité.

La pipe à opium est composée d'un tuyau de 2,5 à 5 cm de diamètre et d'une longueur de 40 à 65 cm, généralement en bambou. Aux deux tiers du tuyau, un fourneau

amovible de forme sphérique (ou demi-sphérique) vient s'enchâsser, ce fourneau est en terre cuite le plus souvent. Sur la face inférieure du fourneau, une douille permet de le fixer sur la garniture métallique qui forme une cheminée prolongeant l'orifice dans le bambou. C'est sur la face supérieure du fourneau que se trouve une minuscule cavité dans laquelle la boulette d'opium (percée par l'aiguille) sera chargée. Ce trou laissé par l'aiguille évitera ainsi que le fourneau soit totalement obstrué par le *chandoo*, ce qui empêcherait le tirage au moment de l'aspiration par le fumeur.



Figure 10 : Pipe en bambou, terre cuite, cuivre et laiton du XIX^e siècle (24)

Le fourneau de la pipe est placé au-dessus du verre de la lampe. L'opium peut alors se volatiliser sous l'effet de la chaleur sans se carboniser. Cette méthode permet également aux alcaloïdes de ne pas se dénaturer. La fumée, qui est aspirée à l'intérieur du fourneau, est ensuite soumise à un changement de température qui a pour effet de faire adhérer les particules les plus lourdes aux parois du fourneau.

Ces résidus, qu'on appelle le *dross*, renferment une bonne partie de la morphine contenue dans l'opium. Le *dross* est beaucoup plus toxique que le *chandoo*. Il sera raclé à l'aide d'une curette pour être ultérieurement ajouté à une nouvelle préparation de *chandoo* afin d'augmenter la teneur en morphine. Il peut aussi être fumé, bu ou chiqué. En général, le *dross* est consommé pour deux raisons :

- en cas de pénurie d'opium ou par souci d'économie
- ou en adjuvant du *chandoo* pour en améliorer la qualité.

❖ **L'opium en Occident dans la première partie du XIX^e siècle et l'appropriation de la méthode thébaïque extrême-orientale**

Au moment où se diffuse la méthode thébaïque extrême-orientale en Chine et en Asie du Sud-Est, soit au tournant des XVIII^e et XIX^e siècles, l'opium est principalement consommé en Occident sous forme de laudanum, c'est-à-dire d'une teinture alcoolique d'opium.



Figure 11 : Flacons de laudanum (25)

Dans la première moitié du XIX^e siècle, la méthode thébaïque extrême-orientale est un mode de consommation qui est perçu comme marginal face à la consommation dominante du laudanum. C'est l'émigration chinoise qui a constitué le vecteur privilégié de la propagation de la fumerie de l'opium dans les pays occidentaux. Ces vagues migratoires de la seconde moitié du XIX^e siècle n'ont pas seulement touché l'Asie du Sud-Est, mais aussi les États-Unis, le Canada et l'Australie. En effet, aux États-Unis par exemple, les milliers d'ouvriers chinois employés à la construction du chemin de fer transcontinental ont amené avec eux une pratique qui ne tardera pas à se répandre dans l'ensemble du pays.

En France, la méthode thébaïque extrême-orientale accompagnera le retour des marins, soldats, négociants ou fonctionnaires des territoires indochinois. Les ports de Toulon et de Marseille seront les premiers touchés par cette pratique, mais elle se

propagera progressivement à d'autres villes portuaires telles que Rochefort, Brest et Cherbourg, avant d'atteindre Paris ou Lyon. Les maisons closes, très fréquentées par les marins, contribueront fortement à implanter l'usage de l'opium dans les ports métropolitains. Ainsi, dans les années 1850, l'opium est vraisemblablement fumé dans certains ports français, mais cette pratique reste perçue comme marginale. (26)

II. Effets pharmacologiques

Il existe différents cultivars de *Papaver somniferum* car leur concentration en alcaloïdes de type morphinane sera différente. Par exemple, certains cultivars contiennent plus de thébaïne (2%) et d'oripavine (0,8%) que de morphine (0,05%) et de codéine (0,01%), tandis que le cultivar traditionnel contiendra plus de morphine (2,4%) et de codéine (0,1%) que de thébaïne (0,1%) et d'oripavine (0,03%). (19)

L'opium renferme 10 à 15% d'eau, 20% de sucres ainsi que des acides organiques (acide lactique, fumarique, oxaloacétique, méconique). L'acide méconique (plus de 5%) est un marqueur d'identité et se retrouve dans un nombre limité de pavots.

Les alcaloïdes obtenus à partir de l'opium sont des alcaloïdes isoquinoléiques (10 à 20%). Ils peuvent être distingués en plusieurs groupes :

❖ Groupe 1 des morphinanes (majoritaires)

- La morphine (8 à 15%) qui possède des propriétés analgésiques sans effets seuils et sédatives (elle ralentit aussi le péristaltisme intestinal),
- La codéine (éther du phénol, 1 à 3 ;5%) qui a une action dépressive du centre de la toux (d'où son utilisation dans de nombreux sirops contre la toux sèche). Elle est un analgésique plus faible que la morphine.
- La thébaïne (0,1 à 1%) qui permet l'obtention d'agonistes comme l'étorphine, ou d'agonistes-antagonistes comme la buprénorphine. Elle peut également servir de point de départ pour l'obtention de la codéine ou de l'oxycodone.

❖ Groupe 2 benzylisoquinoléiques

- La papavérine (0,5 à 1,5%) qui est un spasmolytique musculotrope

❖ Groupe 3 phtalyisoquinoléiques

- La noscapine (narcotine) qui est une base très faible (0,5 à 2%, antitussive)

❖ Groupe 4 de la protopine (0,5 à 2%) (27)

a) Effets de l'opium et de la morphine sur le système nerveux central

- Effet analgésique :

La morphine provoque un effet antalgique en diminuant (voire en supprimant) la douleur par augmentation du seuil de perception de celle-ci. En effet, la morphine a un effet agoniste pur sur les récepteurs μ , κ et δ présynaptiques des fibres myélinisées qui véhiculent les informations nociceptives, en particulier sur les récepteurs μ . La libération de la substance P (neurotransmetteur de la douleur) est alors diminuée.

- Effet respiratoire :

La stimulation des récepteurs μ et δ peuvent être à l'origine d'une dépression respiratoire, avec diminution de l'amplitude des mouvements pouvant aller jusqu'à l'apnée. En cas d'administration chronique, une diminution du risque de dépression respiratoire a été constatée, mais cette dernière reste la cause essentielle de décès en cas d'intoxication aiguë.

- Autres effets centraux :

On peut voir apparaître une dépression du centre de la toux et une action sur le centre de vomissements, pouvant alors donner des nausées et des vomissements. Ces effets sont considérés comme indésirables. On remarquera d'abord la présence d'un myosis dû à l'activation des récepteurs μ et κ (le myosis est caractéristique de la morphinomanie et à l'inverse, une mydriase marque un état de manque ou une overdose). Il est également possible d'observer une vasodilatation, un prurit cutané, une chute du taux d'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), et une augmentation du taux plasmatique de prolactine et d'hormone de croissance. Chez les individus prédisposés, on peut également observer un état d'euphorie et l'apparition de convulsions.

- Dépendance et accoutumance :

L'activité euphorisante, la sensation de bien-être transitoire ou de somnolence expliquent l'apparition de dépendance psychique (qui est ensuite suivie de la tolérance). Lors du traitement de la douleur, la posologie est régulièrement augmentée afin de conserver l'action antalgique. On remarque alors que le risque respiratoire et émétique est diminué s'il y a accoutumance. L'arrêt brutal du traitement entraîne un syndrome de sevrage, qui est caractérisé par une anxiété, une irritabilité, des frissons, une mydriase, des bouffées de chaleur, une sudation, un larmoiement, une rhinorrhée, des nausées et vomissements, des crampes abdominales, des diarrhées et des arthralgies. Il est donc nécessaire que l'arrêt du traitement se fasse de manière progressive pour éviter l'apparition de ces symptômes.

b) Effets de la morphine sur le système nerveux périphérique

- Au niveau gastro-intestinal :

L'action de la morphine sur les récepteurs μ va provoquer la diminution du tonus et du péristaltisme des fibres longitudinales, tout en augmentant le tonus des fibres circulaires. Ce mécanisme est responsable d'une diminution de la vidange gastrique et donc de problèmes de constipation qui sont caractéristiques du traitement opiacé. Cela explique aussi l'augmentation de pression dans les canaux biliaires, pouvant aboutir à des coliques biliaires.

- Au niveau du système cardio-vasculaire :

La morphine induit une dilatation des artères et des veines, pouvant provoquer une hypotension orthostatique. (28)

III. Utilisation de *Papaver somniferum* en thérapeutique

Les opioïdes sont des substances dérivées (au sens large) de l'opium et qui agissent sur les récepteurs aux opioïdes. Les alcaloïdes opiacés peuvent être naturellement présents dans l'opium comme la morphine ou la codéine, mais ils peuvent également être des analogues hémisynthétiques (héroïne) ou synthétiques (fentanyl).

a) L'opium

L'opium brut (obtenu par incision des capsules encore vertes de *P. somniferum* L.) contient au minimum 10% de morphine et 2% de codéine. Il ne sert que de matière première pour la fabrication de préparations galéniques. La poudre d'opium entre dans la composition de spécialités pharmaceutiques en association :

- avec la colchicine et le tiémonium dans le traitement de l'accès aigu de la goutte. Il s'agit de la spécialité Colchimax®



Figure 12 : La spécialité Colchimax® (29)

- avec le paracétamol seul ou associé à la caféine pour le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls. C'est l'exemple de la Lamaline® qui existe sous forme orale ou rectale. (28)



Figure 13 : Lamaline® gélules (30)

b) La morphine

Sa principale utilisation en thérapeutique repose sur ses effets antalgiques, mais du fait de ses propriétés euphorisantes, la morphine est également devenue un stupéfiant. Connue depuis les antiquités mésopotamienne, sumérienne, perse et égyptienne, l'opium a été utilisé en médecine pour ses propriétés antalgiques et sédatives. Cependant, la morphine n'a été isolée qu'en 1804 par le chimiste allemand Friedrich Wilhelm Serturner. Elle devient alors l'antalgique de référence, mais est également à l'origine d'effets secondaires comme la constipation, les hallucinations, la sédation, les nausées et vomissements, ou alors la dépression respiratoire (l'effet indésirable le plus redouté). Elle peut aussi provoquer une dépendance et une tolérance.

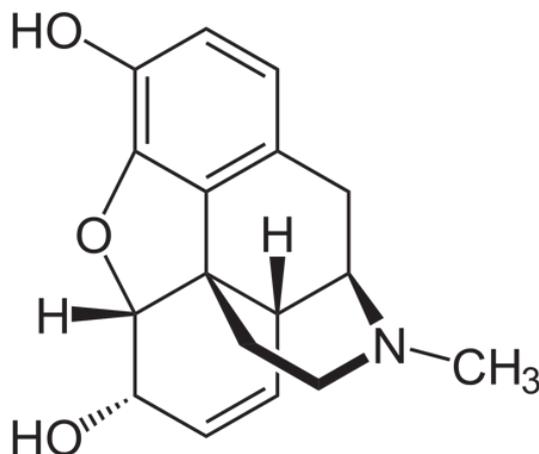


Figure 14 : Structure de la morphine

Plusieurs molécules ont été synthétisées à partir de la morphine comme la codéine en 1832 (pro-drogue transformée en morphine par le foie, principalement utilisée comme antitussif), ou l'héroïne en 1874 (ou di-acétyl-morphine, devenue très vite à l'origine d'une toxicomanie importante du fait de ses effets hallucinogènes beaucoup plus puissants que ceux de la morphine). Par la suite, de nombreuses molécules dites « opioïdes de synthèse », obtenues par hémisynthèse ou synthèse, ont été mises à disposition en thérapeutique (l'hydromorphone, l'oxycodone, la buprénorphine, la méthadone, le fentanyl...).

La morphine est métabolisée par le foie et les reins, principalement par une réaction de glucuro-conjugaison, et est transformée en deux métabolites principaux : la morphine-3-glucuronide (M3G) sans activité opioïde, et la morphine-6-glucuronide (M6G) qui est un métabolite actif agoniste des récepteurs μ . En cas d'insuffisance rénale, ce dernier peut donc présenter un danger par accumulation plasmatique à l'origine de dépressions respiratoires. (31)

❖ Usage thérapeutique moderne

La morphine est un antalgique non spécifique utilisé dans la prise en charge de la douleur persistante intense et/ou rebelle aux antalgiques de niveau plus faible. C'est l'opioïde de niveau 3 recommandé par l'OMS en première intention.

Cette molécule est donc indiquée dans la prise en charge des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, des douleurs post-traumatiques ou encore des douleurs post-opératoires.

La voie orale est à privilégier, que ce soit sous forme de comprimés ou de gélules, et la voie parentérale est envisagée seulement si la précédente est impossible ou difficile. Il existe des formes orales à libération immédiate ou prolongée. Pour les formes à libération immédiate, le traitement est habituellement réparti en 4 ou 6 prises par jour. Le traitement par une forme à libération prolongée est le plus souvent consécutif à l'initiation d'un traitement par une forme immédiate. La posologie usuelle chez l'adulte est de 10 mg par prise et 60 mg par 24 heures. Pour les enfants à partir de 6 mois, la posologie est de 1 mg/kg à répartir sur 24 heures. Cependant, ces posologies correspondent aux doses initiales prescrites dans le cadre d'un traitement chronique, elles peuvent donc être augmentées jusqu'à l'obtention d'une analgésie suffisante. Les augmentations de posologies doivent cependant se faire progressivement.

Pour les formes parentérales sous-cutanées, la posologie usuelle chez l'adulte est de 5 mg par prise soit 30 mg par 24 heures. Chez les enfants à partir de 6 mois, la posologie est de 0,5 mg/kg à répartir sur 24h.

La prescription de morphine se fait sur une ordonnance sécurisée. La gestion et la dispensation se fait conformément aux règles en vigueur pour les stupéfiants. (28)

Des études ont également démontré une efficacité de la morphine lorsque cette dernière est utilisée par voie topique. En effet, le traitement de certaines plaies inflammatoires nécessite l'utilisation de morphine par voie orale, mais certains patients restent malgré cela algiques tandis que d'autres présentent des effets indésirables, empêchant l'augmentation des doses. Il a été démontré qu'au niveau des plaies inflammatoires, le nombre de terminaisons nerveuses sur les nerfs sensitifs augmentent. De plus, le taux de récepteurs aux opioïdes augmente aussi au niveau de ces plaies par migration de ces récepteurs. De ce fait, la mise en place d'un protocole utilisant la morphine en topique a permis à une équipe canadienne d'améliorer le cas d'une patiente âgée présentant une plaie nasale. La dose de morphine par voie systémique a pu être drastiquement réduite (de l'ordre de 90%), ce qui a permis de diminuer les effets indésirables qui étaient mal supportés par la patiente. Cette utilisation locale de la morphine semble être une bonne alternative pour soulager la douleur de certains patients ne supportant pas bien le traitement systémique. L'idée de l'usage de dérivés opioïdes par voie locale présente donc actuellement un intérêt thérapeutique. (32)

c) La codéine

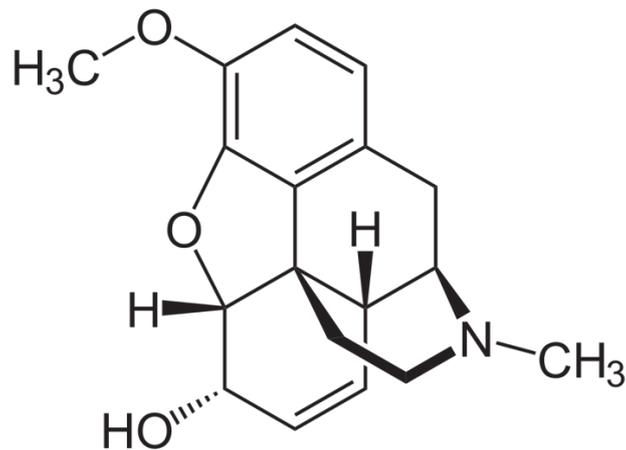


Figure 15 : Structure de la codéine

❖ **Propriétés**

La codéine est un alcaloïde extrait de l'opium (représentant 0,3 à 3% de l'opium), mais elle s'avère 7 fois moins puissante que la morphine. La codéine a été isolée de l'opium par le pharmacien français Robiquet en 1832. La codéine présente :

- une action antitussive
- une légère dépression des centres respiratoires
- une faible bronchoconstriction par effet direct sur le muscle lisse
- un ralentissement des sécrétions bronchiques
- un effet histaminolibérateur.

La molécule va partiellement subir dans l'organisme une déméthylation en morphine. Cette métabolisation explique l'effet analgésique de la codéine. Cette dernière est utilisée per os pour son effet analgésique et son effet s'additionne à celui du paracétamol. La réponse analgésique sera cependant très variable d'un individu à l'autre dû au polymorphisme de l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 responsable de la dégradation de la codéine en morphine. Certains seront des métaboliseurs lents (7 à 10% en Europe) chez qui la codéine sera relativement inefficace, et d'autres seront des métaboliseurs ultra-rapides chez qui le risque de surdosage sera augmenté. (33)

❖ Usage thérapeutique

La codéine est indiquée comme antalgique dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense, ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques en monothérapie. Il s'agit d'un antalgique de palier 2. La dose minimale pour un adulte est de 30mg toutes les 4h (soit 180mg/24h). La présentation la plus fréquente en France est l'association de la codéine avec le paracétamol.

La codéine était indiquée chez l'enfant à partir de 1 an dans les douleurs d'intensité modérée à intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls. Cependant, les décès et événements indésirables graves rapportés après son administration (principalement en post-amygdalectomie) ont conduit l'ANSM à recommander en avril 2013 de :

- n'utiliser la codéine chez l'enfant de plus de 12 ans qu'après échec du paracétamol et/ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS),
- ne plus utiliser ce produit chez les enfants de moins de 12 ans,
- ne plus utiliser ce produit après amygdalectomie ou adénoïdectomie,
- ne plus utiliser ce produit chez la femme qui allaite.

De ce fait, des alternatives à la codéine chez les enfants ont été recommandées par la HAS en 2016 :

- Paracétamol en 1^{ère} intention pour les douleurs faibles à modérées
- Ibuprofène : il s'agit de l'AINS à recommander en 1^{ère} intention en pédiatrie dans la plupart des douleurs aiguës modérées à intenses
- En cas d'insuffisance d'efficacité du paracétamol seul ou de l'ibuprofène seul, leur association (et non leur alternance) est recommandée
- Tramadol : il est recommandé en alternative à la codéine chez l'enfant de plus de 3 ans dans certaines situations cliniques de prise en charge d'une douleur intense d'emblée, ou en cas d'échec du paracétamol et de l'ibuprofène. Il faut cependant faire attention car le tramadol est métabolisé par le CYP450 2D6, or les médicaments qui inhibent cette enzyme sont souvent utilisés.
- Morphine orale : elle est recommandée dans la prise en charge de douleurs intenses ou en cas d'échec d'antalgiques moins puissants.
 - La forme galénique doit cependant être adaptées aux jeunes enfants et pour les traitements de courte durée
 - Une surveillance par un soignant pendant 1h est nécessaire, notamment après la 1^{ère} administration
 - De faibles doses sont proposées initialement (0,1 mg/kg/prise) pour les enfants de moins de 1 an chez qui la surveillance sera renforcée. Ces faibles posologies pourront aussi être utilisées devant des douleurs modérées. (34)

La codéine est aussi indiquée comme antitussif, dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes. Du fait de ses propriétés, la codéine est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire et dans les toux asthmatiques. En 2015, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a décidé de contre-indiquer l'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux chez les enfants de moins de 12 ans, de mettre en garde chez les enfants et les adolescents âgés de 12 à 18 ans présentant une fonction respiratoire altérée, de la contre-indiquer pendant l'allaitement et chez les patients connus comme métaboliseurs ultrarapides des substrats du cytochrome CYP2D6. A doses thérapeutiques, les effets indésirables sont identiques aux autres opiacés : nausées, vertiges, constipation. Il peut exister des cas de réactions cutanées allergiques. (28)

❖ Usage détourné

Les premiers cas d'utilisation détournée de la codéine ont été rapportés aux États-Unis en 1934. En France, la codéine a été largement utilisée en automédication en raison de la facilité d'accès des spécialités à base de codéine dans les officines de ville, à des prix abordables et sans ordonnances.

Mais depuis juillet 2017, les spécialités à base de codéine sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses. Une prescription médicale est donc maintenant obligatoire. Cette décision fait suite à une recrudescence de l'usage détourné des sirops à la codéine par les populations adolescentes. Le « Purple Drank », mélange de sirop codéiné et d'antihistaminiques à visée récréative, constituait la forme la plus courante de consommation de ces sirops par cette population. (35)

d) L'héroïne

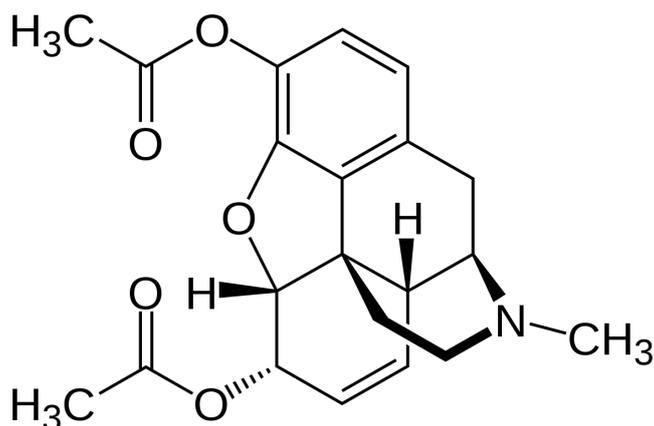


Figure 16 : Structure de l'héroïne

L'héroïne est un opiacé obtenu par synthèse à partir de la morphine, par ajout de deux groupements acétyles. On l'appelle aussi diamorphine ou diacétylmorphine. Elle a été synthétisée pour la première fois par le chimiste anglais Charles Romley Alder Wright en 1874, mais ce n'est qu'en 1898 que Heinrich Dreser, chimiste allemand travaillant pour Bayer, recommanda son utilisation comme médication dans la tuberculose. Elle fut immédiatement introduite en thérapeutique humaine en tant que médicament susceptible de remplacer la morphine dans la lutte contre la douleur ou la toux.

Mais l'héroïne fut aussi utilisée comme traitement pour désintoxiquer les morphinomanes. Son utilisation (très largement répandue dans le monde) devint rapidement abusive. Dès 1918, devant le nombre croissant de personnes dépendantes à l'héroïne, la Société des Nations s'engagea dans un combat contre celle-ci. En 1920, le corps médical américain voulut interdire l'utilisation de cette molécule à cause de la dépendance rapide qu'elle engendrait. C'est en 1923 que la Société des Nations édicta un texte réglementant l'usage de l'héroïne au plan international. Cependant, à cette époque, le problème de l'héroïnomanie touchait principalement (dans le monde occidental) les États-Unis et l'Europe n'était pas excessivement impacté. C'est pourquoi, durant les années 1920-1930, les pays européens ont tenté de garder leur autonomie de jugement sur la question. Les praticiens européens affichèrent alors leur volonté de pouvoir utiliser l'héroïne en thérapeutique. Malgré tout, en 1931, les experts européens admirent avec leurs confrères américains que le coût social de l'héroïnomanie était trop importante face aux bénéfices thérapeutiques attendus et reconnurent que l'héroïne est l'un des opiacés donnant lieu à la plus forte dépendance. Seuls certains pays continuèrent à utiliser cette molécule sous couvert de la prescription médicale, comme le Canada, la Grande-Bretagne, la Belgique, les Pays-Bas, l'Islande, Malte et la Suisse. L'héroïne était alors prescrite dans deux indications : le traitement des douleurs aiguës et chroniques, et comme traitement de substitution chez l'héroïnomane dans un cadre médical.

Les propriétés pharmacologiques de l'héroïne sont proches de celles de la morphine. L'héroïne est cependant plus liposoluble que la morphine, elle agit donc plus rapidement et plus intensément, mais de façon plus brève sur les récepteurs aux opiacés centraux et médullaires. Elle est rapidement métabolisée en monoacétylmorphine, puis en morphine. Si on administre de la diamorphine par voie orale, elle sera totalement métabolisée par le foie en morphine avant même d'atteindre le cerveau. C'est pourquoi l'injection intraveineuse demeure pour les toxicomanes la façon la plus courante de s'administrer l'héroïne. (33)

e) Le fentanyl

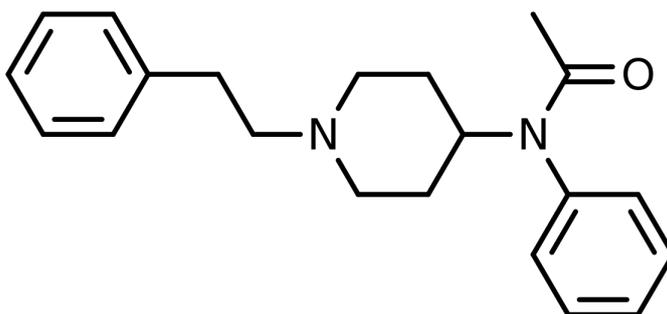


Figure 17 : Structure chimique du fentanyl

Le fentanyl est un puissant opioïde synthétique qui a été synthétisé pour la première fois par le Dr Paul Janssen en décembre 1960. À l'origine utilisé comme antalgique en intraveineux, il est aujourd'hui l'un des analgésiques opioïdes les plus fréquemment utilisés.

Il agit principalement sur les récepteurs morphiniques μ et présente un effet analgésique rapide mais de courte durée d'action. Son effet analgésique est environ 1000 fois plus puissant que celui de la morphine, cependant sa concentration minimale efficace augmente avec le développement d'une accoutumance. Le fentanyl est indiqué dans les accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse, les analgésies postopératoires, les anesthésies, les douleurs chroniques intenses et les neuroleptanalgies. (36)

Le succès du fentanyl a toutefois conduit au développement d'un usage détourné de cette molécule. En effet, la demande accrue en opioïdes a poussé à la prolifération de médicaments opioïdes contrefaits sur le marché des drogues illicites. Aux États-Unis, le taux de mortalité dû aux analgésiques opioïdes a presque quadruplé de 1999 à 2011. Mal utilisé, le fentanyl peut être responsable de troubles respiratoires et d'une dépression du système nerveux central, pouvant entraîner la mort. (37)

En France, l'utilisation des antalgiques opioïdes dans le traitement des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse a augmenté de façon exponentielle (88% entre 2004 et 2017). Cependant, il est important de garder à l'esprit que ces médicaments, dont le fentanyl, sont puissants et peuvent être à l'origine de nombreux effets indésirables graves. Les signalements de cas d'abus, de dépendance et de mésusage au réseau d'addictovigilance se sont multipliés. L'analyse des sujets qui se sont révélés dépendants au fentanyl a mis en évidence que les usagers ayant eu accès à une ordonnance pour du fentanyl en patch transdermique continuent d'utiliser ces produits alors que la douleur a disparu ou diminué, ou l'utilise en auto-substitution à de l'héroïne. (38)

f) La buprénorphine

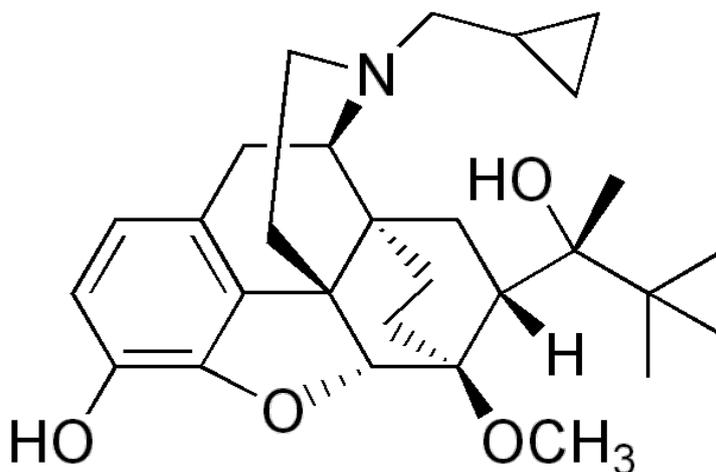


Figure 18 : Structure de la buprénorphine

La buprénorphine est un alcaloïde hémisynthétique dérivé de la morphine, inscrit en liste I des substances vénéneuses. C'est une molécule assimilée aux stupéfiants qui est agoniste-antagoniste des récepteurs aux opiacés. La buprénorphine présente une affinité plus forte que la morphine pour le récepteur, mais son activité antalgique est plus faible.

Ses propriétés antagonistes ne se manifestent qu'en présence d'un morphinique agoniste, que la buprénorphine va déplacer de son récepteur, diminuant ainsi son action. Les agonistes activent les récepteurs et entraînent une réponse dose-dépendante tandis que les antagonistes vont lever l'action des agonistes. Cela minimise donc de façon prolongée les besoins des toxicomanes en stupéfiants.

La spécialité utilisée en thérapeutique est le Subutex®. Il se présente sous forme de comprimés sublinguaux et est utilisé dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, mais aussi sociale et psychologique.

Lorsque la buprénorphine est indiquée comme antalgique, la spécialité utilisée est le Temgesic® et peut se présenter sous forme injectable ou de comprimés sublinguaux. C'est un usage qui est réservé aux situations nécessitant une sédation rapide et efficace d'une douleur intense. (28)

g) L'apomorphine

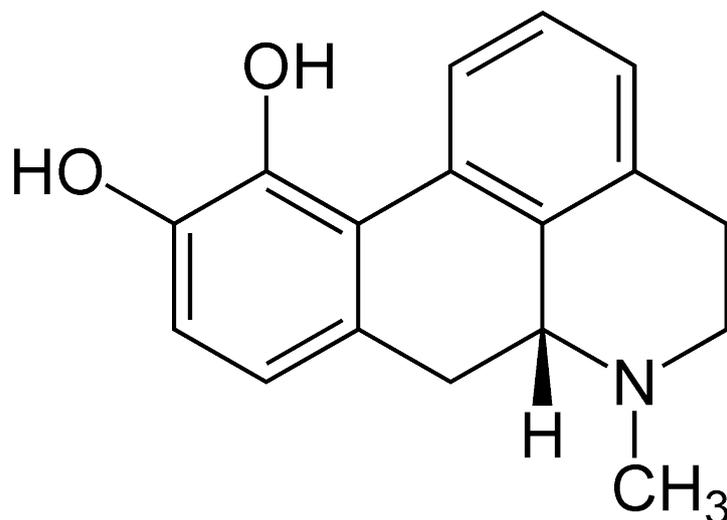


Figure 19 : Structure de l'apomorphine

L'apomorphine est une molécule issue d'un réarrangement en milieu acide de la morphine. Elle peut aussi être obtenue par synthèse totale. L'apomorphine est un agoniste dopaminergique D₂ et présente une activité au niveau nigro-strié, ce qui en fait un antiparkinsonien potentiel. Son administration améliore transitoirement le tremblement et la rigidité. Elle stimule également la trigger zone, qui active ensuite le centre du vomissement, ce qui en fait aussi un émétique.

Le chlorhydrate d'apomorphine est utilisé par voie sous-cutanée comme traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie dans la maladie de Parkinson. Ce traitement permet de lutter contre le phénomène « on-off » rencontré lors d'une dopathérapie.

L'apomorphine est contre-indiquée en cas de psychose, de confusion mentale, d'insuffisance hépatique ou de déficience intellectuelle.

Le traitement peut induire de la somnolence, des nausées, des vomissements, un prurit au point d'injection, une hypotension orthostatique et des troubles psychiques. Comme pour les autres traitements dopaminergiques, on peut observer des cas de jeu pathologique et d'hypersexualité à fortes doses. (28)

MITRAGYNA SPECIOSA

Le kratom, ou *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil., est un arbre tropical de la famille des Rubiaceae que l'on peut retrouver en Asie du Sud-Est, notamment au sud de la Thaïlande et en Malaisie. D'une hauteur d'environ 15m, le kratom possède des feuilles larges, brillantes et de forme ovale. Ces feuilles atteignent généralement une longueur d'environ 18cm et une largeur de 10cm.



Figure 20 : Feuilles de kratom (39)

Le kratom possède des fleurs sous forme de grappes sphériques jaunes foncées. Un sol humide ainsi qu'un ensoleillement moyen sont des conditions idéales pour fournir une croissance optimale du kratom. (40)



Figure 21 : Fleurs de Kratom (41)

I. Usage récréatif et toxicité

a) Comment le kratom est-il consommé ?

En Thaïlande, les feuilles fraîches de kratom sont mâchées par les ouvriers afin de promouvoir leur endurance physique, augmenter leur énergie, soulager la fatigue et améliorer leur tolérance à la chaleur. Ces feuilles peuvent également être séchées pour être fumées ou infusées.

Les feuilles de kratom ont un effet de type opioïde qui est dose-dépendant. Cette plante devient alors rapidement une substance utilisée pour ses effets psychoactifs dans le sud du pays. En effet, elle peut être consommée de plusieurs façon en Thaïlande :

- les feuilles de kratom sont utilisées comme ingrédient avec du Coca-Cola (pour masquer son goût amer) et de la codéine pour confectionner des cocktails glacés appelés « 4 x 100 Cocktail »



Figure 22 : Préparation d'un "4 x 100 Cocktail" (42)

- le kratom est également consommé après mélange avec l'O-déméthyltramadol et la caféine pour donner une substance appelée « Krypton », et qui est largement vendu sur Internet. (43)

Dans la Malaisie péninsulaire qui borde le sud de la Thaïlande, les feuilles de kratom sont généralement bouillies pendant 3 à 4h jusqu'à ce que le mélange de feuilles dégage une « forte odeur ». Ce jus de kratom peut ensuite être servi chaud ou réfrigéré. Il est souvent vendu furtivement dans les marchés sur des stands de nourriture, dans des sacs en plastiques bien emballés contenant 250 à 350 mL de jus. Un consommateur régulier de kratom (consommation journalière durant plus de 6 mois) peut boire au moins 3 à 4 paquets par jour, et ne connaît en général pas le niveau de pureté du jus. (44)

b) Le profil des utilisateurs

Aux États-Unis, les utilisateurs de kratom sont majoritairement âgés de 21 à 50 ans. Ils sont caucasiens pour 89% d'entre eux, et sont des hommes pour 57% d'entre eux. Plus de 71% des utilisateurs sont des salariés et 63% gagnent entre 35000\$ et 75000\$ par an.

54% de ces utilisateurs ont entendu parler du kratom sur internet ou les réseaux sociaux, 27% en ont entendu parler par une connaissance ou un ami, et seulement 3% par un professionnel de santé.

Seulement 40% parlent de leur utilisation à un professionnel de santé ; et parmi les patients utilisant le kratom pour contrôler ou réduire l'utilisation d'opioïdes ou autres drogues illicites, une majorité a entre 21 et 30 ans.

Dans une évaluation des appels aux centres antipoison américains de 2011 à 2017, il y a eu 1 807 signalements d'exposition au kratom. 65% de ces appels ont eu lieu de 2016 à 2017. 71% des patients étaient des hommes. Les voies d'administration étaient orales dans 83% des cas. 32% des expositions ont abouti à une admission dans un établissement de santé et 52% ont eu une issue grave. Les principaux effets indésirables chez les patients ayant utilisé le kratom seul sont l'agitation ou irritabilité (23%), tachycardie (21%), nausées (15%), somnolence/léthargie (14%), vomissements (13,2%), confusions (11%), hypertension (10%) et des convulsions (10%). (45)

c) L'expérience des consommateurs de kratom

Une série d'expériences personnelles a été décrite par des utilisateurs de kratom, à des doses variables. De faibles doses fournissent en général un effet motivant et stimulant (d'où l'utilisation de cette plante dans le milieu du travail, comme vu précédemment), et des doses plus élevées peuvent augmenter la relaxation et le calme. Les utilisateurs décrivent une augmentation de la sociabilité et de l'empathie. Des utilisateurs de divers milieux ont dit ressentir du bonheur, du bien-être, de la douceur, de la détente, du calme, sans perte de clarté. Ils décrivent la consommation du kratom comme semblable à une expérience psychédélique légère. Cette plante est donc consommée même si des effets indésirables ont été rapportés, comme des altérations visuelles, des troubles gastro-intestinaux, des étourdissements, des vomissements, des vertiges, surtout si le kratom a été consommé en concomitance avec d'autres substances.

Dans une enquête en ligne menée en 2016 auprès de 8 049 utilisateurs de kratom, 66,5% des utilisateurs ayant consommé cette plante dans le but de traiter eux-mêmes un trouble mental ou émotionnel ont ensuite évalué leur santé comme « bonne » ou « très bonne ». Dans une autre enquête en ligne de 2019 portant sur 3 024 utilisateurs de kratom, 66,4% des utilisateurs mentionnent l'anxiété ou la dépression comme une des causes de l'utilisation de ce produit, tandis que 20,2% le mentionnent comme motivation principale. (46)

d) Utilisation et réglementation de l'utilisation du kratom dans différents pays

❖ En Asie

En Malaisie et en Australie, le kratom est classé comme produit stupéfiant et est illégal. En Thaïlande en revanche, son utilisation est autorisée par l'Assemblée nationale législative mais uniquement à des fins médicales.

Dans le Sud-Est de l'Asie, le kratom est considéré comme un médicament psychotrope bon marché. La plupart des consommateurs avaient la conviction qu'il était préférable d'utiliser le kratom pour améliorer leurs performances au travail, plutôt que d'utiliser des drogues stimulantes illicites plus coûteuses. Certains consommateurs ont même commencé à utiliser le jus de kratom afin d'éviter ou de réduire leur consommation de drogues illicites (cannabis, héroïne, méthamphétamine). Il s'agissait pour eux d'une « boisson énergisante » et non d'un médicament qui aurait pu être nocif. La communauté ne discrimine généralement pas les consommateurs de kratom car elle considère son utilisation comme un aspect inhérent à leur tradition ancestrale et faisant partie de leur culture.

Son efficacité en tant que complément pour la thérapie de la dépendance aux opiacés pourrait nécessiter une enquête approfondie dans une perspective plus large. (44)

❖ Aux États-Unis

Aux États-Unis, le kratom est surveillé par la *Food and Drug Administration* (FDA), l'organisme qui autorise ou non la commercialisation des médicaments sur le territoire américain. Il est commercialisé en tant que complément alimentaire indiqué dans la douleur chronique et comme traitement alternatif du sevrage aux opioïdes. Il n'est d'ailleurs pas considéré comme produit illégal dans la plupart des États américains.

Cependant, une tendance croissante à l'utilisation de kratom, ainsi que ses effets indésirables ont été observés. La toxicité et certains décès liés au kratom ont été signalés lorsque ce dernier est utilisé en même temps que d'autres substances comme la propylhexédrine ou l'O-déméthyltramadol. Une utilisation excessive ou sur le long terme du kratom peut amener à une dépendance physique ou à une addiction. (43)

Aux États-Unis, au cours des dernières années, l'utilisation du kratom a augmenté à l'échelle nationale. La vente sur Internet a largement contribué à accroître sa popularité aux États-Unis. En effet, son achat reste relativement facile sur Internet mais également en magasins et dans certains bars. De plus, il existe une large variété de préparations, allant de l'utilisation traditionnelle des feuilles à mâcher aux poudres, gommes et extraits à fumer. Le kratom est commercialisé dans un emballage attrayant similaire aux drogues synthétiques, contribuant ainsi à son succès. Le fait qu'il soit présenté comme une alternative légale et psychoactive à d'autres sédatifs ou médicaments de type stimulant pousse également à sa consommation. (40)

Cette émergence du kratom a été observée par le STRIDE (*System to Retrieve Information from Drug Evidence*) et le NFLIS (*National Forensic Laboratory Information System*) qui sont deux bases de données sur les médicaments contenant des données spécifiques aux cas de kratom.

En 2010, un seul cas d'utilisation de mitragynine, principal alcaloïde du kratom, a été signalé. En 2011, 44 rapports ont été documentés. En seulement six mois, ce nombre avait augmenté de plus de 80% pour atteindre 81 en 2012. En 2013, le NFLIS a signalé 181 cas au total.

Les agences fédérales américaines ont alors été amenées à diffuser des informations sur la substance et en 2014, la section d'évaluation chimique de la DEA (*Drug Enforcement Administration*) a publié un bulletin d'information et inscrit le kratom parmi les substances surveillées par la DEA. Il est alors considéré comme posant un risque pour les personnes qui abusent de cette substance. La DEA a officiellement déclaré qu'il n'y avait pas d'utilisation médicale légitime du kratom aux États-Unis. (47)

A l'heure actuelle, il est interdit aux États-Unis de posséder ou d'utiliser le kratom en Alabama, en Arkansas, en Indiana, dans le Rhode Island, dans le Tennessee, dans le Vermont et dans le Wisconsin. A New York et dans le New Jersey, une législation est en instance pour rendre le kratom également illégal.

En Thaïlande et en Malaisie, le kratom est interdit, tandis qu'il est simplement contrôlé au Danemark, en Finlande, en Lettonie, en Lituanie, en Pologne, en Roumanie et en Suède. (45)

❖ En France

En France, le kratom ainsi que ses composés (mitragynine et 7-HMG) ont été inscrits sur la liste des substances psychotropes par un arrêté publié le 1^{er} janvier 2020. Leur détention et leur achat sont désormais interdits. (48)

Cette mesure fait suite aux résultats d'une enquête qui a été confiée par l'ANSM au réseau national d'addictovigilance sur la période 2007-2018. Cette enquête a rapporté 20 cas de consommation de kratom depuis 2007 (dont 14 cas depuis 2016). Cette consommation de kratom peut être à l'origine de dépendance, de syndrome de sevrage, d'anorexie, de perte de poids, d'une décompensation psychotique et d'une hépatite toxique. Parmi les cas rapportés, un décès a également été signalé dans un contexte de polyconsommation de drogues et de médicaments. (49) (50)

II. Effets pharmacologiques

a) La mitragynine et le 7-hydroxy-mitragynine (7-HMG)

Le principal alcaloïde psychoactif du kratom est la mitragynine tandis que le soulagement de la douleur est induit par le 7-hydroxy-mitragynine (7-HMG). Ces deux alcaloïdes actifs sont principalement médiés par des récepteurs monoaminergiques et opioïdes.

Dans les feuilles de kratom (partie de la plante utilisée à des fins récréatives), la teneur totale en alcaloïdes varie entre 0,5 et 1,5%. La mitragynine représente environ 60% de cet extrait tandis que le 7-HMG ne représente que 2%. (40)

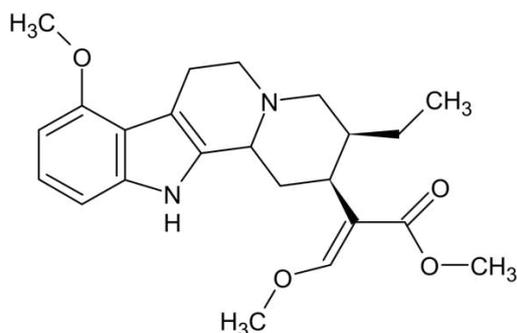


Figure 23 : Structure de la mitragynine

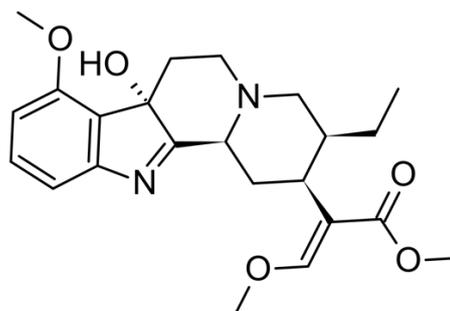


Figure 24 : Structure du 7-hydroxymitragynine

A ce jour, plus de 40 alcaloïdes ont été identifiés à partir des feuilles de kratom, même s'il semblerait que seuls la mitragynine et le 7-HMG puissent induire des effets pharmacologiques chez l'homme. Ce sont des alcaloïdes indoliques exclusifs à *Mitragyna speciosa*, qui agissent comme des agonistes des récepteurs opioïdes, essentiellement de type mu (μ), mais aussi delta (δ). L'effet agoniste sur les récepteurs μ explique les effets à fortes doses. La mitragynine est suggérée comme ayant environ 13 fois la puissance de la morphine en ce qui concerne ses effets de type opioïde. On pensait à l'origine que la mitragynine était le composant chimique de type morphine le plus actif dans le kratom, mais les recherches actuelles suggèrent que le 7-HMG est 4 fois plus puissant dans ses effets stimulants et déprimeurs sur le SNC que la mitragynine (cependant il n'est présent que lorsque les concentrations en mitragynine sont faibles). D'autres constituants seraient des agonistes partiels aux récepteurs mu qui vont à leur tour activer la voie de signalisation des protéines G. Ces composés fonctionnent sans recruter de β -arrestine 2 (qui est associée à une large gamme d'effets indésirables tels que la dépression respiratoire, la constipation et la dépendance). (40)

Dans les études animales, il semblerait que la naloxone puisse inverser partiellement les effets analgésiques du kratom, tandis que la caféine et l'acétaminophène les ont améliorés.

La mitragynine est également agoniste des récepteurs α -2 adrénergiques, tout comme la clonidine par exemple, utilisée dans le traitement des symptômes de sevrage aux opioïdes.

Le kratom est surtout connu pour son affinité avec les récepteurs opioïdes, mais il a également une affinité pour les récepteurs sérotoninergiques (5-HT₂) et dopaminergiques, démontrant donc un possible potentiel pour le traitement de la dépression, l'anxiété et la psychose. (45)

b) Les effets cliniques

Les effets cliniques de la *Mitragyna speciosa* sont liés à la dose : stimulants à faibles doses, et dépresseurs (effets opioïdes) à fortes doses. La mitragynine a des effets stimulants du SNC similaires à la cocaïne, et certaines propriétés hallucinogènes et psychotropes similaires à l'amide de l'acide lysergique et à la psilocybine. La toxicité, résultant d'un surdosage, peut ressembler à celle retrouvée lors d'une intoxication aux opioïdes.

Les utilisateurs de Kratom peuvent s'attendre à ressentir ses effets en 30 à 60 minutes après l'ingestion, bien que le début puisse être perceptible en 10 à 20 minutes. Les demi-vies de la mitragynine et du 7-HMG sont d'environ 3,5h et 2,5h respectivement. Les deux sont éliminés de l'organisme principalement par voie urinaire. Les effets du kratom durent environ 5 à 7h, avec des effets puissants environ 2 à 4h après l'ingestion. De faibles séquelles peuvent être ressenties le lendemain. Cependant, les données pharmacocinétiques actuelles chez les animaux et les humains sont limitées. En effet, il semble y avoir une variabilité significative au sein de chaque espèce. (40)

c) Exposition au kratom in utero

Dans le bilan de 2011 à 2017 de l'association américaine des centres antipoison (qui représente les 55 centres antipoison du pays), il y a eu 5 cas de nouveau-nés exposés au kratom in utero qui ont subi un syndrome de sevrage (agitation/irritabilité, diarrhée et hyperventilation/tachypnée) après la naissance. Ce syndrome peut débuter 24 à 36h après l'accouchement. Les symptômes pouvaient également comprendre l'écoulement nasal/éternuements, larmoiement, nervosité, hypertonie et difficultés respiratoires.

L'association américaine des centres antipoison a également recensé 3 cas de femmes enceintes utilisatrices de kratom ayant tenté d'arrêter son utilisation par elles-mêmes, sans succès. (45)

III. Utilisation de *Mitragyna speciosa* en thérapeutique

a) Des effets dépendant de la dose

Les effets psychoactifs de *Mitragyna speciosa* sont en grande partie dus à la mitragynine, l'alcaloïde le plus répandu dans cette plante. La mitragynine s'est révélée être la source des effets opioïdes et analgésiques du kratom. En effet, elle est un agoniste des récepteurs opiacés μ et antagoniste des récepteurs opioïdes κ et δ .

L'innocuité et l'efficacité du kratom en thérapeutique doivent être mieux définies.

Les effets du kratom sont complexes car ils peuvent produire des effets stimulants ou des effets opioïdes selon la variété de kratom choisie ou encore la quantité ingérée.

Par exemple, le kratom à nervures rouges de Bali est un analgésique puissant, tandis que les variétés à nervures vertes ou blanches de Malaisie présentent souvent des effets stimulants améliorant l'humeur.

La puissance de ces effets sédatifs ou stimulants est très probablement liée aux proportions d'alcaloïdes présents dans les feuilles de chaque variété. Entre 1 et 5g de feuilles crues (dose faible à modérée), l'effet stimulant sera léger. L'apparition des effets euphoriques se manifeste environ 10 minutes après consommation. Ces doses sont souvent utilisées par les travailleurs pour lutter contre la fatigue et donc pour augmenter leur capacité de travail, mais une augmentation de la vigilance, de la sociabilité et du désir sexuel a également été constatée. Les effets indésirables sont alors minimes.

Les individus consommant de 5 à 15g de feuilles présenteraient des effets de type opioïde (sédatif). À ces doses, le kratom peut soulager la douleur et les symptômes de sevrage des opioïdes, la constipation étant un effet secondaire possible. (40)

	Dose faible (1 – 5 g)	Dose élevée (5 – 15 g)
Effets stimulants	Augmentation de la vigilance Loquacité Comportement sociable	Tachycardie
Effets sédatifs	Diminution de la coordination motrice	Vertiges Hypotension
Effets indésirables	Démangeaisons Nausées Perte d'appétit Augmentation de la miction	Bouche sèche Transpiration Constipation

Tableau 3 : Les effets du Kratom en fonction de la dose (en g) (39)

Les deux composés sont éliminés du corps principalement par l'urine, bien que seulement 0,14% de mitragynine soit éliminé sous forme inchangée dans les urines (elle est majoritairement convertie en 7-HMG via l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP), mais est aussi métabolisée par le CYP2C9 et CYP2D6). (51)

Des expériences *in vitro* utilisant des enzymes CYP450 isolées indiquent que les extraits de kratom inhibent diverses enzymes CYP, notamment CYP 3A4, 2D6 et 1A2. Cela peut conduire à des interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments étant donné qu'une large gamme de médicaments sur ordonnance et en vente libre sont des substrats pour ces enzymes CYP. (40)

b) Les effets indésirables du kratom et son traitement

Les effets du kratom durent généralement environ 5 à 7 h, les effets les plus forts se produisant environ 2 à 4 h après l'ingestion, bien que des séquelles faibles puissent être ressenties le lendemain.

Les effets secondaires, en particulier pour les gros utilisateurs réguliers, peuvent inclure entre autres des nausées, une perte de poids, de la fatigue, de la constipation, de l'insomnie, une sécheresse buccale, des mictions fréquentes et une hyperpigmentation des joues.

Le kratom a des effets indésirables liés à son interaction avec les récepteurs aux opiacés, mais pas uniquement.

- Les effets indésirables liés aux récepteurs aux opiacés, notamment les problèmes pulmonaires et gastro-intestinaux, semblent sensibles à la naloxone.
- Les convulsions et les arythmies sont les effets indésirables qui ne sont pas liés au mécanisme opioïde, cela suggère donc que d'autres traitements sont nécessaires en complément de la naloxone. Par exemple, les benzodiazépines et les anticonvulsivants sont souvent utilisés dans le traitement des convulsions induites par l'effet stimulant du kratom.

Les torsades de pointes induites par le kratom seraient dues à un de ses constituants pouvant bloquer le canal potassique à composante rapide (IKr). Ce sera donc une grande dose de lopéramide et de la méthadone (qui peuvent également bloquer les canaux potassiques IKr et induire des torsades de pointe) qui seront utilisés ensemble pour entrer en compétition avec le kratom. Le magnésium et la stimulation cardiaques seront également fréquemment nécessaires pour traiter les torsades de pointe chez ces patients.

Le tableau 4 résume les potentiels traitements pour les effets indésirables du kratom.

Effets indésirables	Traitements
Sédation	Naloxone
Constipation	Laxatifs
Tachycardie et hypertension	Benzodiazépines
Convulsions	Benzodiazépines, anticonvulsivants, naloxone
Delirium	Benzodiazépines, naloxone
Torsades de pointes	Magnesium, stimulation cardiaque

Tableau 4 : Les effets indésirables du kratom et leurs traitements (45)

❖ **Syndrome de sevrage**

Bien qu'ils ressemblent à des opiacés, les symptômes de sevrage sont généralement inexistant à légers, même pour les gros utilisateurs. Ces symptômes sont reportés dans le Tableau 5.

Symptômes du sevrage physique	Symptômes du sevrage psychologique
Troubles du sommeil Diminution de l'appétit Nausées et vomissements Spasmes musculaires et courbatures Transpiration Fièvre Douleurs abdominales Diarrhées Maux de tête Bouffées de chaleur Larmolement Tremblements Ces symptômes sont observés pendant 1 à 3 jours pour des utilisateurs réguliers, mais peuvent aller au-delà de 3 jours et être plus intenses si la consommation est excessive.	Nervosité Tristesse Agitation Colère Tension Humeur dépressive Une grande majorité rencontre au moins 5 signes psychologiques différents au cours du premier jour d'arrêt.

Tableau 5 : Les symptômes du sevrage physique et psychologique du kratom

Le syndrome de sevrage au kratom débute habituellement entre 12 et 16h après la consommation de la dernière dose.

Chez l'adulte, le traitement de ce syndrome commence avec de l'hydroxyzine ou de la gabapentine, avec une dose de clonidine, ainsi que de la buprénorphine.

Dans la plupart des cas, aucun suivi à long terme n'a été signalé.

Pour les symptômes sélectifs tels que l'anxiété et les spasmes musculaires, les benzodiazépines peuvent être utilisées, tandis que la diarrhée est traitée par des anti-diarrhéiques non opioïdes. Les douleurs articulaires ou musculaires sont traitées avec des analgésiques, non opioïdes également.

Pour un syndrome d'abstinence néonatale comme mentionné auparavant, les bébés ont été traités avec de la morphine qui a été réduite progressivement.

En 2014, une étude a été menée en Malaisie sur 293 hommes consommateurs de kratom, dont 36% étaient d'anciens consommateurs de drogues illicites. 89% des sujets avaient essayé de s'abstenir du kratom par le passé, mais en raison des symptômes physiques et psychologiques du sevrage, aucun n'a réussi. Un dépistage toxicologique urinaire a confirmé que le kratom était la seule substance consommée au cours des 30 jours précédents. Alors que 13% de ces patients ont signalé des symptômes dépressifs, 14% ont signalé de l'anxiété, 17% ont signalé des difficultés à se concentrer, 6% ont signalé des hallucinations ou des tentatives de suicide au cours de ces 30 derniers jours.

En 2018, deux nouvelles études sur les symptômes de sevrage du kratom ont été menées par les mêmes auteurs. Ces études incluaient uniquement des patients consommateurs réguliers de kratom sur une période prolongée, ne prenant aucune autres drogues. Dans la première étude, durant leur période d'abstinence, 70% d'entre eux ont signalé une douleur d'intensité modérée interférant avec leurs activités, et 46% ont déclaré de graves troubles du sommeil. Dans la deuxième étude, 81% ont souffert de dépression légère et 70% ont signalé une légère anxiété. Dans les deux études, les personnes consommant 4 verres d'alcool ou plus quotidiennement ont un plus grand risque de développer la gravité de ces effets indésirables. (45)

❖ Toxicité

Les études documentées impliquant une toxicité du kratom chez l'homme sont peu nombreuses, la plupart des études ayant été menées sur les animaux. Les résultats de ces études sur les animaux ont été quelque peu déroutants et contradictoires. En effet, dans une étude menée sur des chiens en 1972, des doses de mitragynine atteignant 920 mg / kg n'ont produit aucune preuve de toxicité, tandis qu'une étude plus récente de 2010 chez le rat a rapporté qu'une dose orale de 200 mg de mitragynine (environ 22 à 67 g de feuilles de kratom ingérés) avait des effets létaux (52). Une autre étude distincte menée chez des rongeurs a rapporté une hypertension, une néphrotoxicité ainsi qu'une hépatotoxicité à des doses plus élevées (jusqu'à 1000 mg) (53). Cela peut indiquer que l'effet peut être spécifique d'espèce. (47)

c) Utilisation du kratom comme traitement pour le sevrage des opioïdes

Les patients dépendants aux opioïdes essaient de gérer par eux-mêmes leur problème de dépendance en utilisant le kratom comme produit de substitution. Or, ce dernier est utilisé sans mode d'emploi fiable et surtout sans consultation avec un professionnel de santé qui pourrait avertir des dangers, effets indésirables potentiels et interactions avec d'autres médicaments. Au fil du temps, ces patients ont tendance à augmenter leur quantité ingérée de kratom et augmentent donc le risque de syndrome de sevrage à l'arrêt.

Le kratom peut effectivement s'avérer efficace pour le sevrage des opioïdes (et pour traiter les douleurs). Cependant, plusieurs raisons poussent les patients à avoir recours à cette plante sans être sous la supervision d'un professionnel de santé :

- De nombreuses personnes ne sont pas disposées à affronter leur dépendance aux opioïdes,
- N'ont pas accès aux services de santé,
- Ne veulent pas que leur dépendance soit connue.

Pour résumer, le kratom est une plante ayant des effets qui peuvent se révéler très utiles dans l'élaboration de nouvelles thérapeutiques. Il pourrait jouer un rôle chez les patients souffrant de douleur chronique ou dépendants à des analgésiques opioïdes et à l'héroïne, même si des essais cliniques doivent encore être établis. Même s'il existe de nombreux cas de décès chez les utilisateurs de kratom, beaucoup impliquaient une ingestion polymédicamenteuse. Il est aujourd'hui un dérivé naturel analgésique avec un faible risque de dépression respiratoire, qui est actuellement légal de vendre, posséder et utiliser aux États-Unis sans ordonnance.

Pour ceux ayant une utilisation régulière de kratom, un syndrome de sevrage peut survenir, ce qui rend difficile l'atteinte d'une abstinence une fois que les patients l'utilisent de façon chronique.

Le flou autour de la législation du kratom peut donc mettre en danger les patients qui ne sont pas renseignés sur cette plante. Le kratom a un profil pharmacologique unique qui pourrait offrir bien des avantages par rapport aux autres opioïdes, mais son risque élevé d'abus, son potentiel d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables, ainsi que les recherches insuffisantes sur la balance bénéfices/risques, sont préoccupants. La vente de kratom serait envisageable si elle pouvait être supervisée par un professionnel de santé, comme dans une pharmacie. En effet, seul du kratom de haute qualité, certifié par des laboratoires, pourrait être vendu. Il est également possible d'exiger une pièce d'identité pour empêcher l'acquisition de cette plante par des mineurs. Le pharmacien pourrait également faire face aux interactions médicamenteuses et alerter les femmes enceintes voulant en utiliser. Les patients pourraient être conseillés sur des alternatives pour le soulagement de leur douleur ou leur dépendance aux opioïdes et enfin, ils pourraient être au courant des effets indésirables de cette plante. (45)

d) Utilisation du kratom comme antipsychotique

Alors que le kratom est surtout connu pour son affinité avec les récepteurs mu aux opioïdes, des études ont démontré qu'un de ses composants actifs a des effets sur les mêmes récepteurs auxquels certains antipsychotiques se lient, tels que les récepteurs D2 (dopamine), 5-HT_{2A} et 5-HT₇ (sérotonine), et adrénergiques α -2. Plusieurs sondages effectués auprès de consommateurs de kratom font état d'un soulagement des symptômes de dépression et d'anxiété, qui l'identifient alors comme une raison de consommation courante. Il est donc nécessaire de poursuivre les recherches sur le kratom afin d'en connaître davantage sur son mécanisme d'action et le constituant qui permet ces propriétés antidépressives, anxiolytiques et antipsychotiques.

Pour rappel, à des doses faibles, une augmentation de la vigilance, de la motivation et du désir sexuel sont fréquemment rapportées. A des doses plus élevées, les utilisateurs dépendants aux opioïdes signalent des améliorations dans leurs symptômes de sevrage aux opioïdes et une diminution du désir d'utiliser d'autres substances illicites. Ces symptômes sont, entre autres, l'anxiété ou un état dépressif.

Les antipsychotiques peuvent être regroupés en 2 grandes classes : les conventionnels et les atypiques.

- Les neuroleptiques conventionnels, comme l'halopéridol et la chlorpromazine, agissent en inhibant les récepteurs dopaminergiques D2 (propriété responsable de l'action principale) et α 1-adrénergique (propriété responsable des effets indésirables). L'inhibition des récepteurs D2 de la dopamine permet de traiter les symptômes positifs de psychose comme les hallucinations et les délires.
- Les neuroleptiques atypiques permettent à la fois le traitement des symptômes positifs et négatifs. Ces derniers comprennent une diminution de la motivation et la capacité à ressentir du plaisir, ainsi que le retrait social, via l'inhibition des récepteurs D2, α 2-adrénergiques et sérotoninergiques (5-HT_{2A}).

Bien que ces deux classes de médicaments peuvent être particulièrement utiles dans la gestion de psychose, les effets secondaires présentent un large éventail de complications pour le patient, dont la dyskinésie, la dystonie, la prise de poids et l'agranulocytose. A ce jour, ces effets indésirables n'ont pas été observés avec l'utilisation du kratom ou de la mitragynine chez les animaux ou les humains. (46)

Une étude de 2016 utilisant des modèles in vivo et ex vivo a montré que la mitragynine a des effets inhibiteurs sur les mêmes récepteurs auxquels se lient les antipsychotiques atypiques. Durant cette étude, une psychose a été induite chez la souris en utilisant de l'apomorphine (un agoniste de la dopamine). Il a alors été déterminé que 75 à 100 mg/kg d'un extrait méthanolique de feuille de kratom (contenant 4,4% de mitragynine) a été capable de diminuer significativement les symptômes psychotiques. La mitragynine a non seulement permis de soulager les symptômes positifs (auditifs, visuels, hallucinations tactiles, délires) mais aussi les symptômes négatifs (alogie, avolition). (46)

e) Utilisation du kratom comme antidépresseur

Dans le criblage de composés antidépresseurs, deux sont couramment utilisées pour évaluer l'efficacité de ces composés chez la souris : le test de nage forcée (test FST) et le test de suspension caudale (suspension de la queue). Le test de nage forcée est utilisé pour évaluer l'absence de comportements orientés vers l'évasion, qui est chronométrée lorsque la souris devient immobile. Le test de suspension caudale implique d'attacher un ruban adhésif sur la queue de la souris pour la maintenir suspendue, puis l'immobilité est ensuite également observée.

Durant une étude animale menée en 2006, il a été constaté que, comme la fluoxétine et l'amitriptyline (deux antidépresseurs courants), la mitragynine produit une réponse similaire dans le temps d'immobilité, ce qui pourrait indiquer que la mitragynine peut être efficace comme antidépresseur. De plus, elle induit une diminution du taux de cortisol sanguin, tout comme la fluoxétine et l'amitriptyline durant ces tests. (46)

SALVIA DIVINORUM

Salvia divinorum Epling & Jativa, également appelé sauge divinatoire, est une plante appartenant à la famille des Lamiaceae et est originaire du Mexique. Cette espèce est une plante vivace semi-tropicale. Elle possède de grandes feuilles vertes, des tiges carrées creuses et des fleurs blanches ornées d'un calice pourpre et couronnées d'un stigmate blanc. Elle possède une tige florale pouvant atteindre un mètre de hauteur. Elle pousse dans les forêts tropicales de la région mazatèque de la Sierra Madre orientale, de la province d'Oaxaca (au Mexique), à une altitude de 300 à 1 800m. (54)



Figure 25 : Feuilles de *Salvia divinorum* (55)



Figure 26 : Fleurs de *Salvia divinorum* (56)

Elle est utilisée depuis des siècles par les indiens mazatèques pour ses propriétés hallucinatoires et curatives dans le cadre de rituels chamaniques.

L'utilisation récréative de *Salvia divinorum* acquiert une popularité considérable suite à son import en Europe et aux États-Unis et est facilitée par sa présence sur internet et le vide juridique concernant sa législation dans la plupart des pays.

La sauge divinatoire contient des salvinorines, principalement de la salvinorine A, un diterpène de type néoclérodane (diterpène cyclique oxygéné et amer). Il a été démontré que la salvinorine A était un puissant agoniste des récepteurs κ aux opioïdes (le premier agoniste non azoté de ces récepteurs) et était ainsi à l'origine des effets psychotropes de la plante.

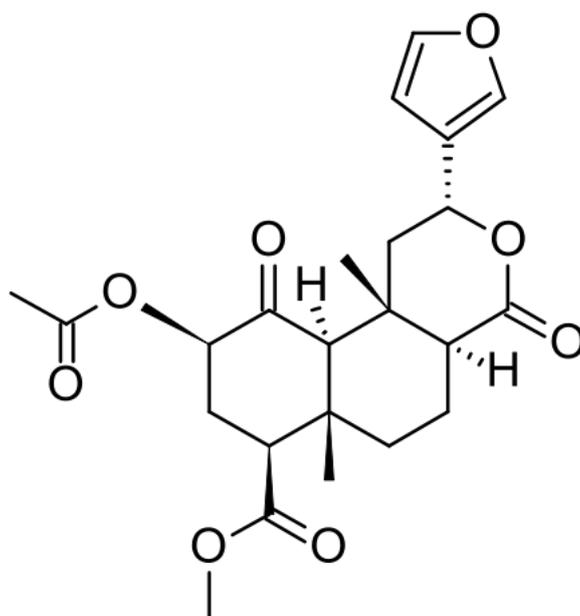


Figure 27 : Structure de la salvinorine A

Salvia divinorum est une des plantes chamaniques les plus mystérieuses. En effet, cette plante a complètement échappé aux écrits des conquistadors espagnols du XVI^e siècle. Bien qu'utilisée depuis des siècles par les indiens mazatèques, elle n'a été mentionnée dans la littérature qu'à partir de 1939, et sa description botanique n'a été réalisée qu'en 1962 par Wasson et Hoffman. Ce n'est qu'à la fin du XX^e siècle que le principe actif de la sauge divinatoire a été identifié. (54)

I. Usage récréatif et toxicité

a) L'utilisation de *Salvia divinorum* par les indiens mazatèques

Les mazatèques sont un peuple indigène du Mexique, vivant au nord de l'état d'Oaxaca, dans la chaîne de montagnes Sierra Madre occidentale au centre du pays.



Figure 28 : Localisation d'Oaxaca au Mexique (57)

Les chamanes d'Oaxaca utilisent *Salvia divinorum* comme substituts de teonanacatl ou d'ololiugui (lorsque ces derniers se font rares) lors de rituels divinatoires ou curatifs. La plante est utilisée comme remède à petites doses, mais à des doses plus importantes, les chamanes mazatèques affirment qu'elle leur permet de discuter de divination, de diagnostic ou de soin avec Dieu et les Saints.

Les feuilles de *Salvia divinorum* sont consommées par paires (elles représentent l'homme et la femme) par les mazatèques en infusion ou chique. Brûler ou fumer la plante est considéré comme un sacrilège.

Salvia divinorum étant considérée comme l'incarnation de la Vierge Marie, cette plante est cultivée par beaucoup de familles qui possèdent une réserve privée et est traité avec grand respect. Par exemple, durant la récolte, ils font très attention à ne pas piétiner ou endommager ses feuilles. (54)

❖ Usage curatif

Salvia divinorum est utilisée comme remède ou encore comme tonique à de petites doses. En infusion, 4 ou 5 paires de feuilles fraîches sont utilisées, une infusion mousseuse étant considérée comme plus efficace. Les mazatèques utilisent également les résidus de feuilles qui peuvent être appliqués sur le front du patient comme un cataplasme. *Salvia divinorum* peut être utilisé comme remède contre la diarrhée, l'anémie, les rhumatismes ou les maux de tête (il faudra faire attention cependant à la dose car en quantité importante, elle peut entraîner des maux de tête, surtout le lendemain matin des séances de divination).

Les chamanes mazatèques l'utilisent également pour soigner une maladie semi-magique appelée « *panzon de barrego* ». Ce mal est considéré par les mazatèques comme un sort jeté par un sorcier malveillant, et est caractérisé par un gonflement de l'abdomen (à l'intérieur duquel une pierre aurait été placée). (54)

❖ Divination

4 ou 5 paires de feuilles de *Salvia divinorum* sont utilisées pour préparer une infusion remède, mais il faudra une infusion de 20 à 100 paires de feuilles fraîches pour induire des visions lors des séances divinatoires. A savoir, une personne qui ne boit pas d'alcool se verra prescrire une dose de feuilles moins importante qu'une personne alcoolique.

Ces séances de divination peuvent avoir plusieurs objectifs comme prédire le futur, trouver les causes d'une maladie ou des objets perdus, ou encore obtenir des réponses à des questions concernant les proches du patient. Il faut cependant rappeler que *Salvia divinorum* n'est utilisée qu'en substitution par les chamanes que lorsqu'ils ne trouvent pas de champignons magiques.

Les séances de divination doivent se dérouler dans un lieu sombre et calme, et sont surveillées par des personnes sobres qui peuvent interrompre l'expérience à tout moment en cas de difficulté. Le chamane demande alors à la sainte trinité, à la Vierge Marie et à Saint Pierre de veiller sur les participants. Puis, le patient (et éventuellement le chamane) boit l'infusion. Il faudra attendre environ 15 minutes après absorption pour que les effets de la drogue se fasse ressentir, le patient entrera alors dans une sorte de transe durant laquelle il doit décrire les maux dont il souffre. Afin de mettre fin à l'état d'intoxication et de vaincre la maladie, le patient est baigné avec le reste de l'infusion. (54)

b) De nos jours

Salvia divinorum est désormais consommée par des personnes différentes des mazatèques, mais également de manière différente et pour des raisons différentes. Sa dénomination a également évolué : on peut l'appeler aujourd'hui sauge divinatoire, sauge des devins, menthe magique, Lady Sally, Sally D, Lady Sylvia ou encore Purple Sticky.

Jusqu'au début des années 90, cette plante est restée très obscure. Ce n'est qu'après les premières découvertes de l'ethnobotaniste Daniel Siebert que *Salvia divinorum* a reçu la réputation d'être un substitut aux drogues illicites. De plus, une nouvelle méthode de consommation a permis d'intensifier l'efficacité de cette plante : fumer les feuilles ou directement leur extrait. Sa notoriété n'a fait que croître après cela. De plus, *Salvia divinorum* est encore légale dans beaucoup de pays, son délai d'action est rapide et ses effets cessent rapidement, la plante est facile à cultiver et son principe actif peut être isolé assez facilement. (58) (54)

Bien que *Salvia divinorum* soit très attractive, il semblerait cependant que la plupart des consommateurs trouvent l'expérience extrêmement troublante, effrayante et trop intense. Beaucoup n'éprouvent pas le désir de répéter une première expérience.

❖ *Salvia divinorum* et internet

En 2006, un sondage américain, le National Survey on Drug Use and Health (NSDUH), subventionné par la Substance Abuse and mental Health Services Administration (SAMHSA), a estimé que 750 000 personnes avaient consommé *Salvia divinorum* dans l'année, et que 1,8 millions de personnes (de plus de 12 ans) l'avaient utilisée au moins une fois dans leur vie. Les données ont également révélé que :

- les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) étaient plus susceptibles de consommer cette plante
- les hommes sont plus susceptibles que les femmes d'être des consommateurs
- la consommation de *Salvia divinorum* est plus courante chez les hommes blancs qui sont des fumeurs récurrents de cannabis.

Une étude publiée dans le magazine scientifique « Drug and Alcohol Dependence » a indiqué que 4,4% des 1500 étudiants interrogés dans un lycée des Etats-Unis avaient consommé *Salvia divinorum* en 2007. Cette plante est devenue très populaire notamment par la diffusion de son usage via internet. En effet, l'émergence de ce média dans les années 90 a permis la croissance de nombreux commerces en ligne, permettant aux internautes du monde entier de se procurer des plantes vivantes, des feuilles séchées ou des extraits.

Dans une étude publiée dans le *Journal of Substance Abuse Treatment* (en 2008), il ressort que sur les 100 premiers résultats des moteurs de recherche, 58% des sites web proposent de vendre de la sauge divinatoire ou possèdent des liens vers des sites vendant cette dernière. Par ailleurs, 78% de ces sites prônent l'utilisation de *Salvia divinorum*. (59)

Dans une étude publiée en 2011, il a été montré que cette plante est un des 5 substituts légaux les plus commercialisés sur internet aux Royaume-Unis.

La popularité de *Salvia divinorum* est donc très importante chez les jeunes, et son utilisation est non négligeable par rapport à celle d'autres hallucinogènes comme le LSD ou l'ecstasy. (60)

c) La conduite addictive des consommateurs

De nombreuses expériences sont décrites sur de nombreux sites internet consacrés à *Salvia divinorum*. Les effets de *Salvia divinorum* peuvent être décrits selon une échelle de 6 paliers (54). L'accès à ces paliers dépend de la quantité de principe actif ingérée :

- S : effet subtil. C'est la première phase. Elle entraîne une relaxation et des effets très légers.
- A : perception altérée. Il se produit une modification de la perception des choses et de la pensée.
- L : léger état visionnaire. Cela résume les effets psychédéliques. La perception de la réalité est toujours présente mais certaines images viennent se superposer à cette dernière.
- V : état visuel. A ce moment-là, les consommateurs ferment les yeux et entrent dans un rêve. C'est le voyage tel que le décrivaient les chamanes.
- I : identité altérée. La perte de la conscience et de la réalité des choses est amorcée dans cette phase.
- A : anesthésie. Lorsque les doses en principe actif sont suffisantes, le consommateur peut atteindre ce palier. La perte de conscience peut aller jusqu'à plusieurs minutes. Une fois réveillé, le consommateur peut souffrir d'une légère amnésie.

La plupart des consommateurs signale que certains effets persistent après le retour de la conscience et de la réalité environnante. A ce titre, des chercheurs ont réalisé une étude impliquant plus de 500 consommateurs afin de lister ces différents effets. D'après cette étude, les effets à court terme de *Salvia divinorum* sont :

- Perspicacité accrue : 47%
- Meilleure humeur : 44,8%
- Sérénité : 42,2%
- Accroissement de la connexion avec l'univers ou la nature : 39,8%
- Pensées étranges : 36,4%
- Sensation d'irréalité : 32,4%
- Sensation de flottement : 32%

Chez certains novices, un accès de transpiration peut survenir au cours du voyage. Cette étude révèle qu'à long terme, *Salvia Divinorum* peut avoir des effets similaires à ceux d'un antidépresseur. En effet, 25,8% des sondés ont ressenti une amélioration durable de leur humeur (plus de 24h). (61)

II. Effets pharmacologiques

a) La salvinorine A

Salvia divinorum possède des propriétés hallucinogènes. Le composant actif de cette plante s'avère être la salvinorine A, dont la structure moléculaire lui permet une fixation sur des récepteurs spécifiques : les récepteurs κ opioïdes (KOR).

En 1994, l'ethnobotaniste Daniel Siebert découvre que *Salvia divinorum* agit sur des sites différents des hallucinogènes courants. A cette époque, il effectua de nombreuses expériences dans le but de déterminer ce site d'action. Pour ce faire, il fait appel à des volontaires qui ont testé différents modes de consommation de cette plante :

- La mastication suivie de l'absorption,
- La mastication sans absorption.

Ces expériences ont permis de démontrer que les feuilles ingérées voient leur principe actif inhibé par les sucs gastriques avant qu'il n'ait le temps de passer dans le sang. A contrario, lorsque la salvinorine A est absorbée pure, inhalée ou vaporisée, elle a une activité plus importante. Daniel Siebert a également passé au crible un large éventail de sites de fixation possibles pour la salvinorine A (près de 42) : des récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques, des canaux ioniques... Ces récepteurs sont généralement utilisés pour la caractérisation des autres substances hallucinogènes. Les hallucinogènes montrent habituellement une inhibition concurrentielle avec les composés et les récepteurs tels que les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A}. Les résultats de cette expérience ont permis de démontrer que la salvinorine A possédait une très faible affinité pour tous ces récepteurs. (62)

C'est en 2002 que Bryan Roth et son équipe découvrent les sites d'action de la salvinorine A. La réalisation d'expériences *in vitro* a permis de démontrer l'affinité de la salvinorine A pour les récepteurs κ opioïdes.

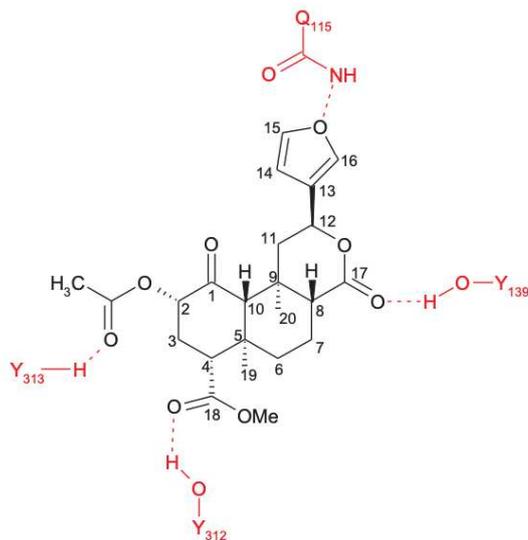


Figure 29 : La salvinorine A et ses possibles interactions avec les récepteurs κ opioïdes identifiées par modélisation moléculaire (63)

A partir de cette découverte, de nouvelles études ont permis de mettre en évidence la forte affinité de la salvinorine A avec d'autres substances agonistes des récepteurs κ . Il a également été constaté que la salvinorine A peut produire une modulation de la sensibilisation aux agonistes des récepteurs dopaminergiques. En effet, une forte dose de salvinorine A augmente les effets des agonistes à la dopamine, alors qu'une faible dose réduit ces effets. A noter que, en comparaison aux autres agonistes aux récepteurs KOR, la salvinorine A active les KOR en engendrant une plus faible internalisation de ces derniers (or, l'internalisation des récepteurs est responsable du phénomène de tolérance). (64)

Des études réalisées en 1986 ont démontré les effets très psychiques des agonistes des KOR : hallucinations, dépersonnalisation, distorsions visuelles. On peut donc s'attendre à ce que les effets de *Salvia divinorum* soient assez proches de ceux-là, bien que cette substance soit naturelle. La salvinorine A est l'hallucinogène naturel le plus puissant. En effet, il est possible d'obtenir des effets importants avec seulement 1mg de salvinorine A. Comme précisé auparavant, ces effets découlent de sa fixation sur les récepteurs κ opioïdes. La salvinorine A altère la réalité, provoque des hallucinations et induit tous les effets relatifs à la connexion qui existe avec les structures limbiques. Ces effets sont dépendants de la quantité de salvinorine A absorbée :

- à faibles doses : des rires spontanés, des hallucinations légères ou un sens accru de l'environnement (couleur) sont rapportés.
- à doses intermédiaires : les hallucinations visuelles sont de plus en plus fortes et de plus en plus sensibles. Une sensation de « chute » est ressentie. Cette sensation est similaire à ce que l'on ressent durant la phase du sommeil léger.
- à doses plus élevées : les effets sont d'autant plus puissants. Il y a des possibilités de sensation de vertige, de perte de la parole ou de réalité alternative.

Les effets ressentis dépendent également de la méthode de consommation employée :

- l'inhalation de salvinorine A est la méthode qui permet d'obtenir des effets proches de ceux procurés par l'herbe fraîche. Ils débutent après 30 secondes, et ne durent pas plus de 30 minutes. Pour que cette technique se révèle efficace, il est nécessaire que la salvinorine A soit inhalée immédiatement après sa vaporisation.
- par voie orale, les premiers effets sont ressentis au bout de 5 à 10 minutes. Ces effets atteignent un plateau d'environ 1h puis diminuent ensuite graduellement. (63)

Siebert a également constaté que les effets psychoactifs les plus forts étaient produits lorsque la salvinorine A pure était vaporisée et inhalée par les sujets. Il en a conclu que la salvinorine A était l'hallucinogène naturel le plus puissant, efficace à des doses aussi faibles que 200 à 500 µg.

III. Utilisation de *Salvia divinorum* en thérapeutique

L'utilisation de *Salvia divinorum* par les indiens mazatèques était motivée pour ses propriétés hallucinatoires mais également curatives. La découverte plus récente de la salvinorine A et de son interaction avec les récepteurs κ opioïdes a ouvert une nouvelle voie dans la recherche scientifique : les potentiels effets thérapeutiques de la salvinorine A.

a) Effets antidépresseurs

C'est en 2001 que l'effet antidépresseur de *Salvia divinorum* a été cité pour la première fois. Une jeune femme de 27 ans, qui souffrait de dépression depuis son plus jeune âge, ne trouvait pas de traitement qui lui convenait. Pour évaluer l'intensité de ses symptômes dépressifs, son thérapeute a utilisé l'échelle d'évaluation de Hamilton (65) : il s'agit d'un questionnaire qui va permettre de coter une dépression et d'en assurer le suivi. Plus la note est élevée, plus la dépression est grave :

- de 10 à 13, les symptômes dépressifs sont légers
- de 14 à 17, les symptômes dépressifs sont légers à modérés
- au-dessus de 18, les symptômes dépressifs sont modérés à sévères.

Cette femme a expliqué à son thérapeute avoir ressenti des améliorations après la consommation de feuilles de *Salvia divinorum*. Une réévaluation de son score d'Hamilton a permis de prouver ses dires, sans cependant prouver scientifiquement l'authenticité de ce phénomène. (66)

Chez l'animal, il s'est révélé que la salvinorine A permettrait de soulager les symptômes dépressifs. Il semblerait que cet effet soit lié à l'activation de la dynorphine, ligand endogène des récepteurs κ opioïdes ayant un rôle dans la dépression et les troubles de l'humeur (67).

En effet, l'effet antidépresseur de la salvinorine A a été expérimenté sur des rats et des souris par le test de la nage forcée et le test de suspension. La salvinorine A a induit un effet antidépresseur à des doses de 0,001 à 1 000 µg/kg. Une autre étude a pu démontrer cet effet antidépresseur à une dose de 2 mg/kg chez le rat, effet qui a aussi été accompagné par une déficience cognitive similaire à celle de la kétamine. Cet effet a pu être inversé par la nor-binaltorphimine. (66).

b) Effets antibactériens

L'utilisation de *Salvia divinorum* par les indiens mazatèques a permis d'aiguiller les scientifiques sur d'autres utilisations de cette plante. En effet, la fameuse maladie semi-magique que les chamanes mazatèques tentaient d'éradiquer pendant leur rituel « *panzon de barrego* » a permis aux scientifiques d'émettre une hypothèse sur un potentiel effet antibactérien. Ce mal est caractérisé par un gonflement de l'abdomen, mais il a été suggéré que cette maladie était en réalité une maladie parasitaire dans laquelle se produit un blocage lymphatique. Une autre possibilité est que cette maladie affecte la dynamique des fluides des capillaires, de telle sorte que la filtration est augmentée et qu'une ascite se produit. En outre, *Salvia divinorum* pourrait soit inhiber les infections bactériennes, soit agir directement sur le muscle lisse du tractus intestinal, diminuant ainsi la motilité gastro-intestinale.

Pour appuyer cette hypothèse, 18 colonies bactériennes ont été étudiées grâce à la méthode de diffusion par disque. Cette méthode consiste à ensemencer en surface d'un milieu solide la souche à tester, puis à déposer des disques de papier buvard contenant un antibiotique à une certaine concentration. Les biologistes ont alors pu déterminer si la présence de salvinorine A affectait ou non le développement des bactéries. Les résultats ont révélé qu'elle inhibait la croissance de la plupart des bactéries en forme de bacilles. Cependant, la salvinorine A n'a pas affecté le développement des bactéries de forme cocci. (54)

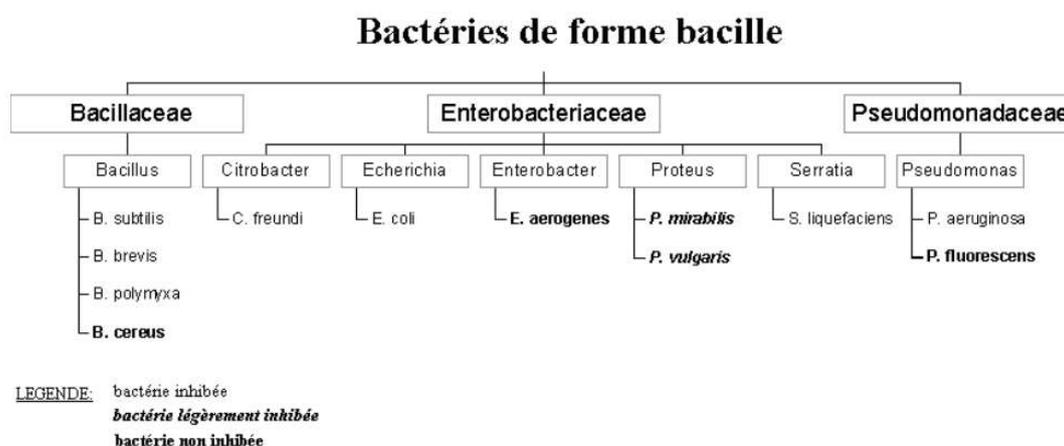


Figure 30 : Les effets de la salvinorine A sur des bactéries de forme bacille (63)

c) Effets antispasmodiques

En 2008, une étude a démontré que la salvinorine A permet de normaliser la motilité intestinale chez les souris dans un état physiopathologique. Plus intéressant encore, cette étude montre que la salvinorine A n'entraîne pas d'effets secondaires chez les souris saines, à l'inverse de certains opioïdes (qui causent souvent la constipation).

En effet, l'effet d'un extrait standardisé de feuilles de *Salvia divinorum* (et de son ingrédient actif la salvinorine A) sur la motilité *in vivo* a été testé, à la fois dans un état physiopathologique et pendant une inflammation intestinale induite par l'huile de croton. Cet extrait a inhibé de manière significative la motilité uniquement chez les souris enflammées, mais pas chez les souris témoins. (68)

Cette molécule pourrait ainsi être utilisée dans le traitement de la diarrhée.

Ce constat a été confirmé en 2009 par une autre étude *in vivo* qui explique que la salvinorine A ralentit le péristaltisme naturel. A noter que l'effet antispasmodique de la salvinorine A n'est pas seulement lié à l'interaction de cette molécule avec les KOR. Les récepteurs cannabinoïdes CB1 pourraient également être impliqués. En effet, la salvinorine A inhibe les contractions du côlon, de l'estomac et de l'iléon de souris *in vitro*, prolonge la propulsion colique et ralentit le transit gastro-intestinal *in vivo*, mais elle n'a eu aucun effet sur la vidange gastrique *in vivo*. Les effets de la salvinorine A sur la motilité colique *in vitro* avaient été médiés par les récepteurs κ opioïdes (KOR) ainsi que les récepteurs cannabinoïdes.

La salvinorine A ralentit donc la motilité du côlon *in vitro* et *in vivo*. En raison de son action régionale spécifique, la salvinorine A ou ses dérivés peuvent être des médicaments utiles dans le traitement des troubles gastro-intestinaux inférieurs, associés à un transit gastro-intestinal accru et à la diarrhée. (69)

d) Effets antalgiques

En 2005, une étude *in vivo* a démontré que la salvinorine A possédait un effet antalgique de courte durée d'action (il a été démontré que cette molécule a une demi-vie rapide chez les primates humains également). En effet, la salvinorine A est un agoniste très sélectif des récepteurs KOR qui n'a montré aucun potentiel addictif, elle pourrait donc servir de modèle pour la synthèse d'analgésiques opioïdes non addictifs. Cependant, bien avant cette étude, les rapports de la littérature populaire traditionnelle suggéraient déjà que les feuilles de *Salvia divinorum* étaient utilisées à des fins analgésiques.

L'effet antinociceptif a été observé pour des dosages de salvinorine A entraînant des hallucinations chez l'homme. Cela suggère donc que le potentiel de cette molécule comme analgésique est tout de même limité. De plus, sa courte durée d'action la rend encore moins attrayante, mais n'ayant aucun potentiel addictif, des études plus poussées sur la structure de la salvinorine A afin d'allonger sa durée d'action par exemple pourrait se révéler prometteur dans l'élaboration des thérapeutiques futures. (70)

e) Effets sédatifs

En 2009, il a également été démontré que la salvinorine A pouvait avoir un effet sédatif après une injection IV : les effets sédatifs apparaissent en 5 minutes, diminuent après 30 minutes puis disparaissent au bout d'une heure (la sédation étant définie comme une absence de réponse aux stimuli environnementaux avec relaxation posturale). Les études ont été menées sur des primates non humains et sont les premières études documentant des effets de la salvinorine A chez une espèce de primate et décrivant les effets rapides et robustes de ce puissant hallucinogène. (71)

f) Sevrage à la cocaïne

L'utilisation prolongée de drogues comme la cocaïne entraîne une augmentation du nombre de récepteurs KOR. La sensation de manque et de dysphorie est perçue lorsque ces récepteurs ne sont plus activés. Des antagonistes pour ces récepteurs, comme pourraient l'être des analogues de la salvinorine A, permettraient de diminuer cette sensation de manque et éviter les abus liés à cette drogue. (72)

La salvinorine A a été comparée à d'autres agonistes classiques des récepteurs KOR comme l'énadoline ou la dynorphine A. Ces composés ont été sélectionnés pour leur capacité à moduler les comportements liés à la toxicomanie. Les études ont montré qu'une dose de 0,3 mg/kg de salvinorine A atténue la sensibilisation comportementale induite par la prise de cocaïne chez le rat mais également dans des modèles précliniques. Cependant, à ce dosage, la salvinorine A n'a aucun effet sur la stéréotypie ou l'hyperactivité induite par la cocaïne, elle est simplement suffisante pour produire une atténuation de la recherche de drogue et ne provoque pas de sédation ou d'aversion. (73)

CONCLUSION

Quand bien même l'utilisation des plantes ayant des propriétés psychotropes est prouvée depuis l'époque des premières civilisations, il reste encore énormément de mystères à découvrir autour de celles-ci. L'avancée scientifique et les technologies à notre disposition de nos jours est telle que des études approfondies sur ces plantes permettraient potentiellement la découverte de nouvelles thérapeutiques et de mieux comprendre leur mécanisme d'action. Cette thèse s'appuie ainsi sur trois exemples de plantes.

Papaver somniferum est à l'origine de l'opium brut utilisé encore aujourd'hui dans quelques médicaments comme le Colchimax® (pour le traitement de l'accès aigu de la goutte) ou encore la Lamaline® (pour la douleur). Cette plante renferme surtout de nombreux alcaloïdes comme la morphine ou la codéine qui sont naturellement présentes dans l'opium et qui sont très fréquemment utilisés de nos jours dans la prise en charge des douleurs. Sur la base de la structure de la morphine, de nombreuses autres substances ont été hémisynthétisées ou synthétisées comme l'héroïne ou encore le fentanyl.

Mitragyna speciosa quant à elle était consommée en Thaïlande pour ses effets psychoactifs afin d'augmenter l'énergie des ouvriers et soulager leur fatigue. Des études récentes ont pu mettre en évidence que cette plante renferme un autre type d'alcaloïde, la mitragynine, qui possède des effets stimulants à faibles doses et déprimeurs à fortes doses. Cette molécule présente des effets qui sont prometteurs notamment dans la prise en charge du sevrage des opioïdes ou encore comme antipsychotique ou antidépresseur.

Salvia divinorum était utilisée à l'origine par les chamanes mexicains dans des rituels divinatoires, mais a été énormément détournée de son utilisation à cause de ses effets hallucinogènes. La salvinorine A, qui est un composant actif de la plante, possède de potentiels effets thérapeutiques intéressants. En effet, les récentes études ont mis en évidence qu'elle avait des effets antidépresseurs, antibactériens, antispasmodiques, antalgiques et sédatifs. Elle se révèle également intéressante pour le sevrage de la cocaïne.

Bibliographie

1. Bonhomme J. A propos des usages rituels de psychotropes hallucinogènes (substances, dispositifs, mondes). 2001 [cité 17 oct 2019]; Disponible sur: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00801525>
2. Fleurentin C. Thérapeutique par les psychotropes psychédéliques. 4 mai 2015 [cité 5 nov 2019]; Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733191>
3. *Tabernanthe iboga* Baill., Apocynaceae, Prelude [Internet]. Société Française d'Ethnopharmacologie. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: http://www.ethnopharmacologia.org/recherche-dans-prelude/?plant_id=5779
4. *Amanita Muscaria*, Qu'est-ce Que C'est ? - Zamnesia [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.zamnesia.fr/content/217--amanita-muscaria-qu-est-ce-que-c-est-5>
5. *Lophophora williamsii* (Lem. ex Salm-Dyck) J.M. Coult. [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://identify.plantnet.org/fr/the-plant-list/observations/1009714743>
6. Convention unique sur les stupéfiants [Internet]. [cité 21 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.unodc.org/unodc/fr/treaties/single-convention.html>
7. Convention sur les substances psychotropes [Internet]. [cité 21 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.unodc.org/unodc/fr/treaties/psychotropics.html?ref=menuside>
8. Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes, 1988 [Internet]. [cité 21 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.unodc.org/unodc/fr/treaties/illicit-trafficking.html?ref=menuside>
9. Les drogues interdites [Internet]. Drogues Info Service. [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/La-loi-et-les-drogues/Les-drogues-interdites>
10. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>
11. Le dico des drogues - *Salvia divinorum* [Internet]. Drogues Info Service. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Salvia-divinorum>
12. ADDICA - Réseau Addictions de Champagne-Ardenne [Internet]. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: <https://reseaux-sante-ca.org/?Les-differentes-classifications-des-substances-psycho-actives&reseau=addica>
13. Qu'est-ce qu'une drogue ? [Internet]. Drogues Info Service. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Les-drogues-et-leur-consommation/Qu-est-ce-qu-une-drogue>
14. Dhaliwal A, Gupta M. Physiology, Opioid Receptor. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546642/>
15. Marie N. Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés et aux cannabinoïdes. *Réanimation*. 1 oct 2009;18(7):626-32.
16. Reid RG, Durham DG, Boyle SP, Low AS, Wangboonskul J. Differentiation of opium and poppy straw using capillary electrophoresis and pattern recognition techniques. *Anal Chim Acta*. 12 déc 2007;605(1):20-7.
17. Pavot somnifère (*Papaver somniferum*) [Internet]. Flickr. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.flickr.com/photos/7208148@N02/3667749111/>
18. Mazza G. *Papaver somniferum* [Internet]. Monaco Nature Encyclopedia. 2008 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.monaconatureencyclopedia.com/papaver-somniferum/?lang=fr>
19. Martínez MA, Ballesteros S. Opium poisoning in modern times. An overview. *Forensic Sci Int*. 1 sept 2019;302:109848.
20. International narcotics control board. Narcotic drugs 2017: estimated world requirements for 2018 - statistics for 2016. Place of publication not identified: United

Nations; 2018.

21. Heroine-Morphine [Internet]. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: <http://heroine-morphine.toile-libre.org/Producteurs.php>
22. BLOCH J. Des contrôles positifs aux opiacés dus à la consommation de sandwiches au pavot [Internet]. Vigil'Anses; 2020. Disponible sur: https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/VigilAnsesN10_Mars2020_Toxicovigilance_Pavot.pdf
23. Taheri MS, Hassanian-Moghaddam H, Birang S, Hemadi H, Shahnazi M, Jalali AH, et al. Swallowed opium packets: CT diagnosis. *Abdom Imaging*. juin 2008;33(3):262-6.
24. Histoire des pipes à opium chinoises, du tuyau au fourneau [Internet]. Marielle Brie. 2019 [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.mariellebrie.com/les-pipes-a-opium-chinoises/>
25. Flacons de laudanum Far West - Créations en tout genre [Internet]. 2011 [cité 13 août 2021]. Disponible sur: <http://honkytonkman.canalblog.com/archives/2011/07/27/21689293.html>
26. Rapin A-J. La « divine drogue » : l'art de fumer l'opium et son impact en Occident au tournant des XIXe et XXe siècles. *Contrar*. 2003;Vol. 1(2):6-31.
27. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*. 9 mars 1973;179(4077):1011-4.
28. Bruneton J. Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. 5e édition. 2016. (Lavoisier).
29. Colchimax [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien.fr. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/archives/colchimax>
30. Lamaline : prix, notice, effets secondaires, posologie - gélule [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmanity.com/medicaments/lamaline-gelule-n7kkm42>
31. Calvino B. La morphine, les systèmes opioïdes et la douleur. *Douleurs Éval - Diagn - Trait*. 1 avr 2019;20(2):63-77.
32. Arvisais K, Longpré A-A, Michaud A-S. Soulagement de la douleur en gériatrie avec la morphine topique. *Pharmactuel* [Internet]. 1 oct 2015 [cité 18 oct 2020];48(3). Disponible sur: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/1002>
33. Richard Denis SJ-L. Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances. Larousse. 1999.
34. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine
35. Codéine, dextrométorphane, éthylmorphine et noscapine : prescription médicale obligatoire, liste des produits concernés [Internet]. VIDAL. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/21716-codeine-dextrometorphane-ethylmorphine-et-noscapine-prescription-medicale-obligatoire-liste-des-produits-concernes.html>
36. Fentanyl : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/fentanyl-1476.html>
37. Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology*. 15 mai 2018;134:121-32.
38. Tournebize J, Gibaja V, Frauger E, Authier N, Seyer D, Perri-Plandé J, et al. Le mésusage du fentanyl en France : 2010 à 2015. *Thérapies*. 1 sept 2020;75(5):491-502.
39. R C. Kratom : la plante dont personne ne parle mais qui gagnerait à être connue [Internet]. Sain et Naturel. 2016 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://sain-et-naturel.ouest-france.fr/kratom-plante-con nue.html>
40. Warner ML, Kaufman NC, Grundmann O. The pharmacology and toxicology of kratom: from traditional herb to drug of abuse. *Int J Legal Med*. janv 2016;130(1):127-38.
41. Kratom Biologiquement | *Mitragyna speciosa* [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.kratom.biologique.bio/>

42. More on 4 x 100 - Blog - The Fifth Estate [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cbc.ca/https://www.cbc.ca/fifth/blog/more-on-4-x-100>
43. Ya K, Tangamornsuksan W, Scholfield CN, Methaneethorn J, Lohitnavy M. Pharmacokinetics of mitragynine, a major analgesic alkaloid in kratom (*Mitragyna speciosa*): A systematic review. *Asian J Psychiatry*. 1 juin 2019;43:73-82.
44. Singh D, Müller CP, Vicknasingam BK. Kratom (*Mitragyna speciosa*) dependence, withdrawal symptoms and craving in regular users. *Drug Alcohol Depend*. 1 juin 2014;139:132-7.
45. White CM. Pharmacologic and clinical assessment of kratom: An update. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 13 nov 2019;76(23):1915-25.
46. Johnson LE, Balyan L, Magdalany A, Saeed F, Salinas R, Wallace S, et al. The Potential for Kratom as an Antidepressant and Antipsychotic. *Yale J Biol Med*. juin 2020;93(2):283-9.
47. Warner ML, Kaufman NC, Grundmann O. The pharmacology and toxicology of kratom: from traditional herb to drug of abuse. *Int J Legal Med*. janv 2016;130(1):127-38.
48. Arrêté du 23 décembre 2019 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances psychotropes.
49. Inscription du kratom sur la liste des psychotropes. [Internet]. Pharmacovigilance. 2020 [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/2020/01/09/3970-2/>
50. Bernier M, Hamel L, Chrétien B, Lelong-Boulouard V, Le Boisselier R. Le kratom (*Mitragyna speciosa*) : une « phyto-toxicomanie » émergente. *Therapies*. 1 févr 2017;72(1):158.
51. Ya K, Tangamornsuksan W, Scholfield CN, Methaneethorn J, Lohitnavy M. Pharmacokinetics of mitragynine, a major analgesic alkaloid in kratom (*Mitragyna speciosa*): A systematic review. *Asian J Psychiatry*. 1 juin 2019;43:73-82.
52. National Forensic Laboratory Information System: 2014 Annual Report. :32.
53. Harizal SN, Mansor SM, Hasnan J, Tharakan JKJ, Abdullah J. Acute toxicity study of the standardized methanolic extract of *Mitragyna speciosa* Korth in rodent. *J Ethnopharmacol*. 15 sept 2010;131(2):404-9.
54. Becaud-Boyer A-S. *Salvia divinorum*, hallucinogène d'aujourd'hui, outil thérapeutique de demain? :102.
55. *Salvia divinorum*, effets, risques, témoignages — PsychoWiki, le wiki de Psychoactif [Internet]. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Salvia_divinorum,_effets,_risques,_t%C3%A9moignages
56. Botanique: Votre Guide Pour La Nature & Les Racines De *Salvia divinorum* [Internet]. Objective Data and Expert Advice: *Salvia divinorum*. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.salvia-divinorum-info.com/fr/botanique/>
57. Sistemas de Campo [Internet]. Isla Urbana. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://islaurbana.org/sistemas-de-campo/>
58. Capasso R, Borrelli F, Zjawiony J, Kutrzeba L, Aviello G, Sarnelli G, et al. The hallucinogenic herb *Salvia divinorum* and its active ingredient salvinorin A reduce inflammation-induced hypermotility in mice. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. févr 2008;20(2):142-8.
59. Hoover V, Marlowe DB, Patapis NS, Festinger DS, Forman RF. Internet access to *Salvia divinorum*: implications for policy, prevention, and treatment. *J Subst Abuse Treat*. juill 2008;35(1):22-7.
60. Perron BE, Ahmedani BK, Vaughn MG, Glass JE, Abdon A, Wu L-T. Use of *Salvia divinorum* in a Nationally Representative Sample. *Am J Drug Alcohol Abuse*. janv 2012;38(1):108-13.
61. Erowid *Salvia divinorum* Vault : A Survey of *Salvia divinorum* Users [Internet]. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: https://erowid.org/plants/salvia/salvia_survey1.shtml

62. Chavkin C, Sud S, Jin W, Stewart J, Zjawiony JK, Siebert DJ, et al. Salvinorin A, an active component of the hallucinogenic sage *salvia divinorum* is a highly efficacious kappa-opioid receptor agonist: structural and functional considerations. *J Pharmacol Exp Ther.* mars 2004;308(3):1197-203.
63. Becaud-Boyer A-S. *Salvia divinorum*, hallucinogène d'aujourd'hui, outil thérapeutique de demain ? 24 juin 2011;101.
64. Roth BL, Baner K, Westkaemper R, Siebert D, Rice KC, Steinberg S, et al. Salvinorin A: a potent naturally occurring nonnitrogenous kappa opioid selective agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 3 sept 2002;99(18):11934-9.
65. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 1960;23(1):56-62.
66. Listos J, Merska A, Fidecka S. Pharmacological activity of salvinorin A, the major component of *Salvia divinorum*. *Pharmacol Rep PR.* 2011;63(6):1305-9.
67. Taylor GT, Manzella F. Kappa Opioids, Salvinorin A and Major Depressive Disorder. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(2):165-76.
68. Capasso R, Borrelli F, Zjawiony J, Kutrzeba L, Aviello G, Sarnelli G, et al. The hallucinogenic herb *Salvia divinorum* and its active ingredient salvinorin A reduce inflammation-induced hypermotility in mice. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* févr 2008;20(2):142-8.
69. Fichna J, Schicho R, Andrews CN, Bashashati M, Klompus M, McKay DM, et al. Salvinorin A inhibits colonic transit and neurogenic ion transport in mice by activating kappa-opioid and cannabinoid receptors. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* déc 2009;21(12):1326-e128.
70. McCurdy CR, Sufka KJ, Smith GH, Warnick JE, Nieto MJ. Antinociceptive profile of salvinorin A, a structurally unique kappa opioid receptor agonist. *Pharmacol Biochem Behav.* 1 janv 2006;83(1):109-13.
71. Butelman ER, Prisinzano TE, Deng H, Rus S, Kreek MJ. Unconditioned behavioral effects of the powerful kappa-opioid hallucinogen salvinorin A in nonhuman primates: fast onset and entry into cerebrospinal fluid. *J Pharmacol Exp Ther.* févr 2009;328(2):588-97.
72. Prisinzano TE, Rothman RB. Salvinorin A analogs as probes in opioid pharmacology. *Chem Rev.* mai 2008;108(5):1732-43.
73. Kivell BM, Ewald AWM, Prisinzano TE. Salvinorin A analogs and other κ -opioid receptor compounds as treatments for cocaine abuse. *Adv Pharmacol San Diego Calif.* 2014;69:481-511.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : Hoang
Prénom : Laetitia

Titre de la thèse : Les plantes à activités psychotropes agissant sur les récepteurs aux opiacés

Mots-clés : plantes, psychotropes, opiacés, pavot, kratom, sauge divinatoire

Résumé :

Depuis des milliers d'années, la plupart des civilisations humaines ont utilisé des substances psychotropes à des fins spirituelles, divinatoires, médicinales ou récréatives.

Les plantes à activités psychotropes représentent un certain paradoxe. Elles sont en effet à l'origine de problèmes de santé publique majeurs liés notamment aux phénomènes d'addiction. Mais elles peuvent également être sources de molécules d'intérêt thérapeutique.

Dans le cadre de cette thèse, trois plantes agissant sur les récepteurs aux opiacés sont prises en exemple. Même si elles sont parfois utilisées à des fins récréatives, elles peuvent aussi se montrer très utiles dans l'élaboration des médicaments de demain : *Papaver somniferum*, *Mitragyna speciosa* et *Salvia divinorum*.

Membres du jury :

Président : ROUMY Vincent, Maître de conférences HDR, Faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur : RIVIÈRE Céline, Maître de conférences HDR, Faculté de pharmacie de Lille.

Membre extérieur : DEWAILLY Stéphane, Docteur en pharmacie, Tourcoing.