

DANS CE NUMÉRO

LES DROGUES DE RUES DITES
« LÉGALES ».....1

LA TAURINE ET LES BOISSONS
ÉNERGISANTES.....14

INTERPRÉTATION DES NIVEAUX
DE CONTAMINATION PAR LES
MÉDICAMENTS DANGEREUX..18

PUBLICATION DU CENTRE DE TOXICOLOGIE
INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC
ET DU CENTRE ANTIPOISON DU QUÉBEC

LES DROGUES DE RUE DITES « LÉGALES »

Pierre-André Dubé¹

INTRODUCTION

L'alcool, la caféine et la nicotine (tabac) sont des substances légales bien que certains les considèrent comme des drogues. Par ailleurs, certaines drogues sont malheureusement promues comme « légales », et, à tort, jugées « plus sûres » telles que le cannabis, les amphétamines ou la MDMA (ecstasy) et par conséquent utilisées comme alternatives aux drogues illégales. Ces drogues de rue dites « légales » sont généralement des drogues non contrôlées ou des herbes offertes en vente libre ou sur Internet. Il peut même s'agir de produits mentionnant qu'ils ne sont pas conçus pour la consommation humaine (ex. : encens, engrais), probablement dans le but premier de contourner certaines lois.

Souvent, l'étiquetage sur l'emballage du produit ne précise pas l'ingrédient actif ou la concentration de la formulation. Lorsque les ingrédients actifs sont indiqués, leur concentration peut être trompeuse, inexacte ou vide de sens (par exemple, plusieurs ingrédients sont regroupés avec l'inscription « 500 mg de caféine/mélange de vitamines »). Ces produits peuvent contenir une grande variété de drogues différentes, des herbes, des vitamines, des minéraux et des acides aminés. En outre, ils peuvent être adultérés par l'ajout de drogues illicites ou contaminés par des métaux lourds. Parfois, même le fabricant ne connaît pas les ingrédients contenus dans ses produits. Par exemple, les produits qui se proclament « sans benzylpipérazine (BZP) » peuvent contenir d'autres pipérazines, tout comme des produits « sans éphédra » qui peuvent contenir de la synéphrine (oxédrine).

¹ B. Pharm., M. Sc., pharmacien en toxicologie clinique
Institut national de santé publique du Québec

Révision scientifique :

Lyse Lefebvre

B. Pharm., pharmacienne et experte en toxicologie clinique
Institut national de santé publique du Québec

Benoit Bailey

M.D., M. Sc., FRCPC, pédiatre et toxicologue
Section de l'urgence, Département de pédiatrie,
CHU Sainte-Justine

Pierre-Yves Tremblay

B. Sc., pharmacologue
Institut national de santé publique du Québec

Dans certains cas, l'ingrédient actif est expérimental et n'a pas été suffisamment testé par des essais cliniques ou déclaré sécuritaire par une autorité indépendante et compétente comme Santé Canada. Le consommateur n'a donc aucune garantie de sécurité pour l'utilisation de ces produits.

Au Canada, l'importation, la production, la distribution et la possession de différentes drogues et substances sont régies principalement

par les dispositions de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*. Cette loi interdit l'importation, l'exportation, la production, la vente, l'acquisition et la possession d'une grande variété de drogues et de substances contrôlées, sauf lorsqu'un règlement permet de le faire à des fins médicales. Toute personne arrêtée

pour trafic ou possession illégale, exportation, importation, vente ou confection illégale d'une drogue est passible d'amende, de prison, ou des deux ⁽¹⁾.

Cet article présente une brève revue des principales drogues de rue dites « légales » pouvant être retrouvées sur le marché

québécois. Cependant, avec l'avènement du commerce sur Internet, plusieurs autres produits pourront causer des symptômes de toxicité.

Le tableau 1 présente les principales drogues de rue dites « légales », ainsi que divers noms pouvant figurer sur l'étiquette pour les identifier.

Tableau 1 Principales drogues dites « légales »* (2-8)

Classification générale	Drogue « légale »	Noms pouvant être retrouvés sur l'étiquette
Stimulants – Divers	Caféine	<i>Black tea extract</i> (extrait de thé noir); <i>cocoa</i> (cacao); <i>green tea extract</i> (extrait de thé vert); <i>guarana</i> ; <i>kola nut</i> (noix de kola); <i>Paullinia cupana</i> ; <i>yerba mate</i>
	Éphédrine	<i>Ephedra</i> (Éphédra); <i>Indian tea</i> (thé indien); <i>joint fir</i> ; <i>Ma Huang</i> ; <i>Mormon tea</i> (thé des mormons); <i>Popotilla</i> ; <i>xi zi ma huang</i> ; <i>yellow hemp</i> (jaune du chanvre)
	Oxédrine (synéphrine)	Bergamot (orange); <i>bitter orange</i> (orange amère); <i>chih shih</i> ; <i>Citrus aurantium</i> ; <i>Citrus bioflavonoids</i> ; <i>ephedra free</i> (sans éphédra); <i>green orange</i> (orange verte); <i>Seville orange</i> (orange de Séville); <i>shangzhou</i> ; <i>sour orange</i> ; <i>synephrine</i> ; <i>zhi shi</i>
	Méthylhexaneamine (géranamine)	1,3-Dimethylamylamine; 1,3-DMAA; <i>BZP-free</i> (sans BZP); <i>ephedra free</i> (sans éphédra); <i>geranamine</i> ; <i>geranium extract</i> (extrait de géranium); <i>pelargonium extract</i> (extrait de pelargonium); produits naturels pour perte de poids
Stimulants – Hallucinogènes	Méphédrone ou butylone	<i>BZP-free</i> (sans BZP); <i>ephedra free</i> (sans éphédra); <i>beta-ketone</i> (bêta-cétone); <i>ketone</i> (cétone); <i>fatty acid derivative</i> (dérivé d'acide gras)
	À base de pipérazine	BDA-BZP; <i>black pepper extract</i> (extrait de poivre noir); BZP; <i>Capsicum</i> ; MBZP; MCPP; MDBP; MeOPP; <i>pepper extract</i> (extrait de poivre); <i>piper nigrum</i> ; PFPP; <i>piperazine</i> ; <i>piperazine-blend</i> ; TFMPP
	Dérivés de pipradrol	<i>BZP-free</i> (sans BZP); <i>desoxypipradrol</i> ; <i>diphenylpipradrol</i> ; <i>piperazine-free</i> (sans pipérazine); <i>TFMPP-free</i> (sans TFMPP)
Agonistes de récepteurs opioïdes	Salvinorine	<i>Salvia divinorum</i> ; <i>salvinorin A</i> ; <i>diviner's sage</i> ; <i>mystic sage</i> ; <i>magic mint</i> ; <i>ska Maria</i> ; <i>ska pastora</i> ; <i>hojas de Maria</i> ; <i>hojas de la pastora</i> ; <i>heirba Maria</i> ; <i>la Maria</i> ; <i>Sadi</i> ; <i>Sally D</i> ; <i>Pipiltzintzintli</i> (Aztec)
	Mitragynine	<i>Abura</i> ; <i>baya</i> ; <i>biak</i> ; <i>eben</i> ; <i>katum</i> ; <i>kratom</i> ; <i>kratum</i> ; <i>kutum</i> ; <i>mambog</i> ; <i>Mitragyna speciosa</i> ; <i>uburu</i> ; <i>uwen</i>
Dépresseurs	Dérivés de l'aporphine	<i>Annona extract</i> (extrait d'annonna); <i>corydis extract</i> ; <i>glaucine</i> ; <i>glaucium extract</i> ; <i>glaucium flavum extract</i> (extrait de <i>glaucium flavum</i>); <i>nelumbo extract</i> ; <i>sea poppy</i> (mer du pavot); <i>yellow horned poppy</i> (pavot jaune cornu)
	Autres	Alcool; kava; éther diéthylique
Cannabinoïdes synthétiques	Cannabinoïdes synthétiques	99-0 chillin; <i>blast off</i> ; <i>canef</i> ; <i>cannabis substitute</i> (substitut au cannabis); <i>chill out</i> ; <i>chill X</i> ; <i>cosmic glow</i> ; CP 47, 497-C8; <i>dank</i> ; <i>dream</i> ; <i>ex-ses</i> ; <i>forest humus</i> ; <i>gold star</i> ; <i>herbal incense</i> (encens à base de plantes); JWH-018; JWH-073; <i>marijuana substitute</i> (substitut à la marijuana); <i>meltdown</i> ; <i>meteorites</i> ; <i>PEP spice</i> ; <i>planet X</i> ; <i>red planet</i> ; <i>scope vanilla</i> ; <i>scope wildberry</i> ; <i>sence</i> ; <i>shooting star</i> ; <i>silent black</i> ; <i>smoke</i> ; <i>space</i> ; <i>spice-like</i> (épices); <i>spicey</i> ; <i>spice gold</i> ; <i>spike 99</i> ; <i>star burst</i> ; <i>sun star</i> ; <i>XXX chillin</i> ; <i>yucatan fire</i> ; <i>zen i</i> ; <i>zohai</i>
Autres		<i>Hawaiian baby woodrose</i> (rose des bois, liane d'argent); <i>San Pedro cactus</i> (cactus San Pedro); <i>ololiuqui</i> ; <i>tlitliltzin</i> ; <i>nutmeg</i> (noix de muscade); <i>sinicuichi</i> ; <i>ergot</i> ; DM (dextrométorphan); <i>datura</i> ; <i>diphenhydramine</i> (Bénadryl®); gloire grimpante

* Liste non exhaustive

SPICE

Introduction

En juillet 2009, les médias se sont intéressés au Spice® (figure 1) (9,10). En effet, les journaux rapportaient que certains militaires de la base de Valcartier consommèrent du Spice®, puisque celui-ci est « légal » et indétectable avec les tests de dépistages actuels (9).

Le Spice® est vendu comme encens (11). L'étiquette spécifie que le produit n'est pas conçu pour la consommation humaine. Néanmoins, des analyses effectuées en décembre 2008 par la compagnie pharmaceutique allemande THC Pharm GmbH ont révélé la présence de cannabinoïdes synthétiques dans des échantillons de Spice® (8). THC Pharm

GmbH est une compagnie pharmaceutique œuvrant dans des programmes de recherche et développement de molécules (principalement ayant des effets similaires au cannabis) pour le traitement de la douleur (12). D'autres analyses effectuées par l'Université de Freiburg, en janvier 2009, auraient également confirmé la présence de cannabinoïdes synthétiques dans des échantillons de Spice® (13). Il n'est donc pas étonnant que les consommateurs de drogues fument ce mélange d'herbes contenant ces dérivés synthétiques (9,11).

Législation fédérale

À la suite de la découverte de dérivés synthétiques du cannabis dans le Spice®, plusieurs pays ont rendu illégale la possession ou la vente de ce produit (8). Au

Canada, le cannabis, ainsi que ses préparations et dérivés et les préparations synthétiques semblables et ses dérivés sont régis par la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*, ainsi que le *Règlement sur les stupéfiants* (14,15). Tous les cannabinoïdes synthétiques retrouvés jusqu'à présent dans le Spice® sont ainsi considérés comme des drogues contrôlées au Canada. Comparativement à d'autres pays où ceux-ci doivent ajouter chacun des dérivés synthétiques à leur législation, la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* du Canada prévoyait déjà ces dérivés. Le Spice®, dans la mesure où il contient des cannabinoïdes synthétiques et non seulement des herbes ayant des propriétés similaires, est donc une drogue illégale au Canada.

Figure 1 Spice® (10)

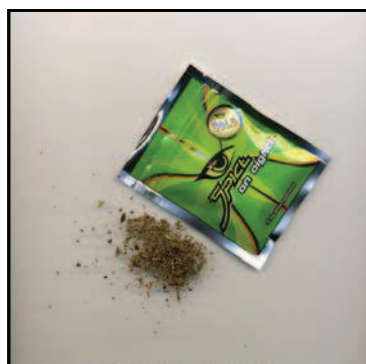


Figure 2 Structures de composés apparentés au Spice® et les structures d'alkylaminoindoles synthétisées (8)

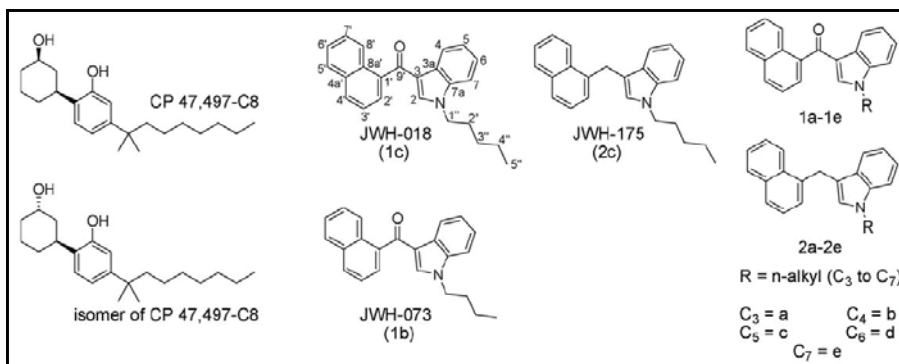


Tableau 2 Statut des produits du Spice® dans le monde (16,17)

Statut	Pays
Possession et vente illégales	Allemagne, Australie, Autriche, Canada, Corée du Sud, Estonie, Finlande, France, Japon, Pologne, Royaume-Uni, Russie, Suède, Suisse
Vente illégale, possession légale	Chili

Pharmacologie

Les cannabinoïdes synthétiques retrouvés dans le Spice® sont le CP 47,497 et ses homologues, JHW-018, JHW-073, HU-210 et HU-211^(8,18).

Des études *in vitro* auraient démontré que le JHW-018 et ses analogues possèderaient une affinité équivalente ou même supérieure pour les récepteurs CB1 et CB2 que le Δ9-THC, le principal composé psychoactif du cannabis⁽⁸⁾.

Les produits du cannabis sont généralement fumés ou ingérés. Lorsque fumé ou inhalé, l'apparition des symptômes se produit généralement immédiatement, le pic d'effet est atteint en 15 à 30 min, et les symptômes persistent généralement pendant environ 2 à 3 h. Lorsque les cannabinoïdes sont ingérés, les symptômes sont retardés avec l'apparition des effets en 30 à 90 min, le pic d'effet est atteint en 2 à 3 h, et les symptômes persistent pendant environ 4 à 12 h⁽¹⁹⁾.

Toxicologie clinique

Les signes et les symptômes provoqués par des cannabinoïdes synthétiques, en

particulier en cas de surdosage, ne sont pas bien connus. On suppose que les effets seront semblables à ceux retrouvés avec le cannabis (tableau 3).

Les symptômes d'intoxication peuvent être variables. Ils comprennent généralement une augmentation de l'appétit, la tachycardie et une perception altérée de l'humeur, qui pourrait inclure de l'euphorie. Le patient pourrait apparaître soit stimulé ou intoxiqué. La tension artérielle pourrait être élevée ou abaissée, mais l'hypotension est plus fréquente. Des tremblements, de la faiblesse musculaire, de la bronchodilatation et de la rétention urinaire peuvent également se produire^(20,21).

Lors de toxicité modérée, des hallucinations, de la paranoïa, une perte de mémoire à court terme et de l'ataxie se produisent fréquemment. Les conséquences graves de l'utilisation par voie intraveineuse incluent le collapsus cardiovasculaire, l'insuffisance rénale aiguë, la coagulation intravasculaire disséminée et, très rarement, la mort⁽²⁰⁾.

Le dépistage des drogues de rue de routine (immunoessais) ne détecte pas

la présence des cannabinoïdes synthétiques retrouvés dans le Spice®.

Traitement

Le traitement d'une intoxication au Spice® sera donc le même que celui d'une intoxication aux cannabinoïdes.

Il n'existe aucun antidote spécifique⁽²⁰⁾.

Le Spice® étant principalement fumé, la décontamination gastrique ne sera d'aucune utilité clinique.

Il est inhabituel pour les adultes de requérir un traitement de support au-delà d'une période d'observation et de surveillance. Des réactions psychologiques aiguës, y compris la dysphorie et la paranoïa, pourraient toutefois survenir et nécessiter de rassurer le patient ou, éventuellement, de lui administrer une benzodiazépine. D'autres caractéristiques pouvant être présentes sont : tachycardie, hypotension et hypothermie. Celles-ci ne sont généralement pas graves et répondent aux mesures standards de traitement^(20,21).

Tableau 3 Signes et symptômes d'intoxication aux cannabinoïdes

Intoxication légère	Intoxication modérée	Intoxication sévère
Légère euphorie Augmentation de la sensibilisation sensorielle Somnolence Détente Rougeur des yeux et de la conjonctive Distorsions mineures de la perception du temps Sécheresse de la bouche et de la gorge Tachycardie	Trouble de la mémoire à court terme Légère confusion Altération du jugement Dépersonnalisation Altération de l'humeur Dépression	Diminution de la coordination motrice Diminution de la force musculaire Tremblements Sédation Troubles de l'élocution Ataxie Dépression respiratoire Coma Mort

Traduction et adaptation de la référence (3)

MITRAGYNA SPECIOSA

Introduction

La *Mitragyna speciosa*, généralement appelée kratom (figure 3), est un arbre classifié comme membre de la famille des rubiacées⁽²²⁾. Traditionnellement, elle était utilisée comme substitut à l'opium en Asie, en Afrique et en Indonésie⁽²³⁾. Les feuilles ont été utilisées par des indigènes et des ouvriers pour leurs effets euphoriques à faibles doses, soit en mâchant les feuilles ou en les infusant pour faire un thé⁽²⁴⁾.

Législation fédérale

Au Canada, la mitragynine, principal composé actif, n'est actuellement pas considérée comme une drogue (contrôlée ou non) selon la législation fédérale. En 2005, les États-Unis, quant à eux, l'ont placée sur leur liste des médicaments et substances chimiques préoccupantes⁽²⁶⁾. Jusqu'à présent le gouvernement canadien n'a pris aucune mesure législative pour restreindre la consommation de cette herbe ou de ses produits dérivés. Elle est cependant illégale dans plusieurs pays (tableau 4).

La *Mitragyna speciosa* serait actuellement achetée par 40 millions d'Américains par l'entremise d'Internet pour tenter de contrer les effets du sevrage associé aux opioïdes⁽²⁸⁾.

Pharmacologie

Les principaux composés actifs retrouvés dans la *Mitragyna speciosa* sont la mitragynine (figure 4) et la 7-hydroxymitragynine^(22,29). Celles-ci sont des alcaloïdes indolés, structurellement similaires à la yohimbine.

La plante peut contenir d'autres composés, dépendamment de sa provenance, qui peuvent donc faire varier les symptômes de toxicité⁽³¹⁾ :

- *Anesthésiques/dépresseurs SNC* : Mitraphylline, mitraversine, mitrinermine, mitraciliatine, speciociliatine
- *Alcaloïdes oxindoles* : insoratundifoline, isorhynchophylline, rotundifoline, rynchociline
- *Autres alcaloïdes* : Corynantheidol, dihydrocorynantheol, rhynchophylline

La mitragynine démontre une activité agoniste *in vitro* au niveau des récepteurs supraspinaux mu (μ) et delta (δ)⁽³²⁾. Cependant, la similarité chimique entre les alcaloïdes de la *Mitragyna speciosa* et d'autres composés biologiquement actifs suggère que la mitragynine et ses congénères pourraient être impliqués dans l'activation ou l'inhibition d'autres récepteurs^(7,28). Une étude sur la 7-hydroxymitragynine aurait démontré une puissance antinociceptive supérieure à la

morphine, même après administration par voie orale⁽³³⁾. Une étude plus récente aurait également montré l'effet anti-inflammatoire d'un extrait de *Mitragyna speciosa* lorsqu'administré chez l'animal⁽³⁴⁾.

Toxicologie clinique

Les effets cliniques de la *Mitragyna speciosa* sont liés à la dose; stimulants à faibles doses, et dépresseurs (effets opioïdes) à fortes doses⁽⁷⁾. 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 (LSA) et à la psilocybine⁽⁴⁾.

La toxicité résultant d'un surdosage à la *Mitragyna speciosa* peut ressembler à celle retrouvée lors de l'intoxication aux opioïdes.

Figure 3 *Mitragyna speciosa*⁽²⁵⁾



Figure 4 Molécule de mitragynine⁽³⁰⁾

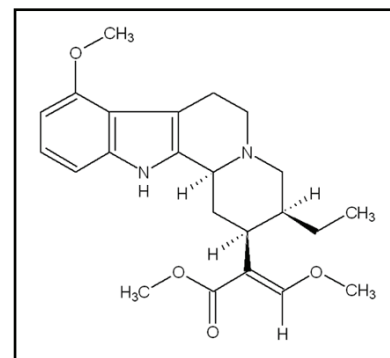


Tableau 4 Statut de la *Mitragyna speciosa* et/ou de la mitragynine dans le monde⁽²⁷⁾

Statut	Pays
Possession et vente illégales	Australie, Corée du Sud, Danemark, Malaisie, Myanmar, Thaïlande
Considérée comme plante médicinale nécessitant la prescription par un médecin	Finlande

Un rappel de la physiologie des récepteurs opioïdes mu, kappa et delta est présenté au tableau 5.

Le tableau 6 résume les signes et symptômes observés lors de l'intoxication aux opioïdes.

Le dépistage des drogues de rue de routine (immunoessais) ne détecte pas la présence de mitragynine ou de ses métabolites (7).

Traitement

Comme dans tout cas d'intoxication aux opioïdes par voie orale, la décontamination gastro-intestinale avec du charbon activé peut être indiquée lors d'ingestion récente (moins d'une heure) et si le patient protège bien ses voies aériennes si l'on considère la quantité ingérée toxique (36).

Des études réalisées chez l'animal démontrent des résultats contradictoires

sur l'efficacité des antagonistes des opioïdes comme la naloxone pour renverser les effets de la *Mitragyna speciosa* (22). Cependant, étant donné le profil d'innocuité et les avantages potentiels de l'utilisation de la naloxone à l'urgence, cet antidote doit être envisagé pour les patients présentant une dépression respiratoire après l'utilisation de *Mitragyna speciosa*, en plus des traitements de support usuels (7).

Tableau 5 Effets résultant de la stimulation des récepteurs opioïdes (35)

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	Incertain chez l'humain. Stimulation supraspinale chez l'animal : analgésie, effets de renforcement positif. Stimulation spinale chez l'animal : prévention de la perception des stimuli thermiques

Tableau 6 Signes et symptômes de l'intoxication aux opioïdes

Intoxication légère	Intoxication modérée	Intoxication sévère
Peau moite et froide	Détresse respiratoire	Convulsions
Confusion	Bradycardie	Oedème pulmonaire non cardiaque
Nervosité	Hypotension	Coma
Myosis	Mydriase	Arrêt respiratoire
Euphorie	Diminution température corporelle	

Traduction et adaptation de la référence (4)

SALVIA DIVINORUM

Introduction

La *Salvia divinorum* (figure 5) est une plante classifiée comme membre de la famille des lamiacées (sauge) ⁽³⁷⁾. La plante a été utilisée depuis des siècles dans des cérémonies de guérison par les Indiens Mazatec de Oaxaca. Elle était souvent utilisée pour le traitement de pathologies telles que l'anémie, les céphalées, la diarrhée et les rhumatismes. Elle était également utilisée par les chamans Mazatec pour induire des visions ⁽³⁸⁾.

La plante peut être cultivée dans un climat semi-tropical et humide ainsi qu'à l'intérieur. En raison de sa popularité en tant que drogue « légale », elle est maintenant cultivée par un grand nombre de personnes en Amérique du Nord et en Europe ^(34,35). Elle est bien adaptée à la culture par des amateurs du monde entier dans des climats frais et secs.

La *Salvia divinorum* est l'une des plantes les plus largement commercialisées par l'entremise d'Internet ⁽⁷⁾.

Législation fédérale

Au Canada, la salvinorine n'est actuellement pas considérée comme une drogue (contrôlée ou non) selon la législation fédérale. En décembre 2005, la Direction des produits de santé commercialisés de Santé Canada a recommandé que la *Salvia divinorum* soit placée sous la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*. Jusqu'à présent, le gouvernement canadien n'a pris aucune mesure législative pour restreindre la consommation de cette herbe ou de ses produits dérivés ⁽⁴⁰⁾. Elle est cependant illégale dans plusieurs pays (tableau 7).

Figure 5 *Salvia divinorum* ⁽³⁹⁾



Pharmacologie

Le principal composé actif retrouvé dans la *Salvia divinorum* est la salvinorine A (figure 6), les autres composés (salvinorines B à F, salvinicines A et B, divinatorines A à C) n'auraient, quant à eux, aucune activité pharmacologique connue ⁽⁴¹⁾.

La salvinorine A est un psychotrope diterpène provoquant des hallucinations, mais qui ne démontre aucune affinité apparente pour le récepteur 5-HT_{2A} (comme le LSD ou la mescaline). Elle serait un agoniste hautement sélectif des récepteurs opioïdes kappa (ROK) ⁽⁴³⁾.

Figure 6 Molécule de salvinorine A ⁽⁴²⁾

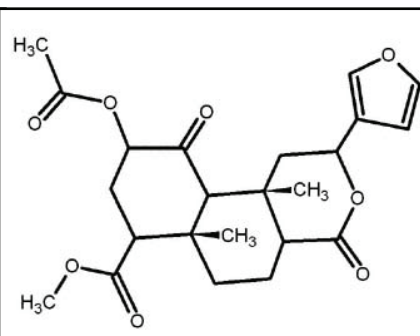


Tableau 7 Statut de la *Salvia divinorum* et/ou de la salvinorine A dans le monde ⁽⁴⁰⁾

Statut	Pays
Possession et vente illégales	Australie, Belgique, Croatie, Danemark, Allemagne, Italie, Japon, Lettonie, Lituanie, Pologne, Corée du Sud, Suède États-Unis : Delaware, Floride, Illinois, Kansas, Mississippi, Missouri, Nebraska, Ohio, Oklahoma, Dakota du Nord, Dakota du Sud, Virginie
Vente illégale, mais possession légale	Espagne, Russie
Légal pour les adultes, mais vente illégale aux mineurs	États-Unis : Californie, Maine (possession par des mineurs aussi illégale)
Légal uniquement lorsque la consommation humaine n'est pas visée	États-Unis : Caroline du Nord, Louisiane, Tennessee
Considérée plante médicinale à prescription médicale obligatoire	Estonie, Finlande, Islande, Norvège

Les effets médiés par la stimulation des ROK incluent l'analgésie, la sédation, la dysphorie et les distorsions perceptives⁽⁴⁴⁾. La salvinorine A n'interagirait pas avec les sites d'action de la norépinéphrine, la dopamine, la glutamine, et les GABA-transporteurs⁽⁴⁴⁾.

L'ingestion par voie orale de 10 mg de salvinorine A ne causerait aucun effet hallucinogène. L'hypothèse proposée est un premier passage hépatique important ou la désactivation enzymatique de l'ingrédient actif. Elle semble cependant être bien absorbée par la muqueuse buccale et le système pulmonaire⁽⁴⁵⁾.

Le début d'apparition des effets psychotropes après l'absorption par la muqueuse buccale (ex. : mâcher les feuilles, extraits liquides utilisés par voie sublinguale) est habituellement de 5 à 10 min. Les effets hallucinogènes sont généralement maintenus pendant environ une heure, puis s'estompent peu à peu au cours de l'heure suivante⁽⁴⁵⁾.

L'inhalation de salvinorine A (extrait de salvinorine A vaporisée ou fumage de feuilles séchées) produit des effets psychotropes en moins de 30 sec. Les effets les plus puissants durent 5 à 10 min et puis s'estompent graduellement en 20 à 30 min⁽⁴⁵⁾.

Toxicologie clinique

Les hallucinations se manifestent rapidement après l'administration et sont typiquement très vives⁽⁴⁵⁾. La *Salvia divinorum* produit de la synesthésie comme principal effet psychotrope. En effet, plusieurs consommateurs ont rapporté des troubles de la perception des sensations (ex. : entendre des couleurs, sentir des sons)⁽⁴⁵⁾.

Les principaux effets de la consommation de la *Salvia divinorum* sont présentés dans le tableau 8.

Les utilisateurs ont décrit des effets d'aversion suite à l'exposition à la *Salvia divinorum*, limitant possiblement, à long terme, une utilisation fréquente⁽⁷⁾.

La dose toxique n'a pas encore été établie. De fortes hallucinations ont été rapportées à des doses de 200 à 500 µg après la vaporisation ou l'inhalation de salvinorine A. Les consommateurs deviennent indifférents de leur environnement et développent un délire incontrôlable après l'administration de doses supérieures à 500 µg. Des doses supérieures à 1 mg ont généralement abouti à des expériences extracorporelles. Il a été démontré que l'ingestion par voie orale a donné lieu à peu ou pas de réponse chez certains individus⁽⁶⁾.

Jusqu'à présent, aucun décès suite à un surdosage de salvinorine A n'a été rapporté dans la littérature⁽⁶⁾.

Le dépistage des drogues de rue de routine (immunoessais) ne détecte pas la présence de salvinorine A. Jusqu'à présent,

aucune étude n'a validé une méthode de détection de salvinorine A (ou son métabolite, la salvinorine B) dans le sang de l'humain après consommation⁽⁷⁾.

Traitement

Le patient devrait être observé pendant 4 à 6 h. En raison de la courte durée des effets (une moyenne de 1 à 2 h pour la plupart des individus), il est peu probable que les patients requièrent une admission suite à l'exposition à la salvinorine A⁽⁶⁾.

La décontamination gastro-intestinale avec du charbon activé est peu susceptible d'être efficace ou nécessaire, puisque les méthodes les plus courantes d'utilisation de *Salvia divinorum* sont l'inhalation et la mastication des feuilles ou de ses extraits. Ceux-ci ne sont habituellement pas ingérés, puisqu'ils causent peu d'effets par cette voie d'administration. Par ailleurs, les effets de la salvinorine A sur le système nerveux central (délire, hallucinations, agitation, etc.) seraient susceptibles de contre-indiquer l'application pratique de la décontamination gastro-intestinale chez la plupart des patients⁽³⁶⁾.

Tableau 8 Signes et symptômes d'intoxication à la *Salvia divinorum*

Intoxication légère	Intoxication modérée	Intoxication sévère
Nausées Étourdissements	Vomissements Céphalées Sueurs Frissons Vertiges Hallucinations Bradycardie Troubles de l'élocution Incoordination	Comportement irresponsable Anxiété Dysphorie Perte de mémoire à court terme Inconscience

Traduction et adaptation de la référence⁽⁵⁾

Il n'existe actuellement aucun antidote pour contrer les effets de la salvinorine A. Les antagonistes des opioïdes comme la naloxone ou la naltrexone qui ont une affinité réduite pour les ROK ne seraient pas utiles ⁽⁶⁾. Étant donné que les effets de la salvinorine A sont généralement de courte durée, typiquement de 1 à 2 h, il est peu probable que la naloxone soit nécessaire. De plus, l'administration de naloxone chez un individu ayant des antécédents de toxicomanie ou d'abus de substances peut entraîner des risques de sevrage ⁽⁴⁶⁾. L'utilisation de la naloxone n'est donc pas recommandée.

La base du traitement sera donc d'empêcher le patient de porter préjudice à lui-même ou à autrui. Dans la plupart des cas, placer le patient dans un environnement calme et sûr et lui parler de façon rassurante en attendant que les effets s'estompent, seront les seules interventions nécessaires. En cas de besoin, les benzodiazépines (lorazépam, diazépam) sont généralement efficaces dans le contrôle de l'agitation et la combativité. Dans les rares cas où une importante dépression du système nerveux central se produit, une surveillance étroite et un traitement de soutien devraient être entrepris. Toutes autres complications devraient être traitées conformément aux mesures standards ⁽⁴⁷⁾.

BENZYLPIPÉRAZINE

Introduction

La benzylpipérazine (BZP) est un stimulant hallucinogène à base de pipérazine. Elle est supposée avoir une action similaire à celle des hallucinogènes amphétaminiques, ce qui explique sa popularité comme drogue d'abus. Elle est moins puissante que la méthamphétamine ou la méthylènedioxyamphétamine (MDMA, Ecstasy), mais est consommée avec un accroissement

continu de doses, ce qui rend ses effets de plus en plus semblables à ceux des dérivés amphétaminiques plus puissants ⁽⁴⁸⁾.

Législation fédérale

Au Canada, la BZP est actuellement considérée comme une drogue (mais non contrôlée), puisque celle-ci correspond à la définition d'une « drogue nouvelle », selon le titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues* ⁽⁵⁰⁾. En juillet 2008, Santé Canada a produit un avis déconseillant l'utilisation des produits non autorisés vendus par la compagnie « Purepillz ». En effet, cette compagnie canadienne vend sur Internet des produits qui contiennent de la BZP. Depuis 2008, Santé Canada évalue donc la possibilité d'assujettir cette substance à la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* ⁽⁵¹⁾. En effet, celle-ci est utilisée comme drogue de rue et induit des effets stimulants similaires aux amphétamines.

En mars 2008, le Conseil de l'Union européenne a adopté une décision invitant les États membres à soumettre la BZP à des mesures législatives de contrôle, à cause de son utilisation récréative ⁽⁵²⁾. La BZP est illégale dans certains pays depuis plusieurs années (tableau 9).

Pharmacologie

Les dérivés des pipérazines agissent en augmentant la disponibilité des monoamines. Les diverses pipérazines ont des effets variables sur les monoamines, mais, en cas de surdosage, cette sélectivité est généralement perdue ⁽⁵⁴⁾.

Les études pharmacologiques portant sur la BZP ont montré une action sérotoninergique centrale directe, ce qui implique l'inhibition de la recapture de la sérotonine (5-HT) et un effet agoniste des récepteurs 5-HT₁. Elle aurait également une activité agoniste de la dopamine et inhibe la recapture de la dopamine et de la noradrénaline ⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾.

Figure 7 Comprimé contenant de la pipérazine ⁽⁴⁹⁾



Figure 8 Molécule de benzylpipérazine ⁽⁶²⁾

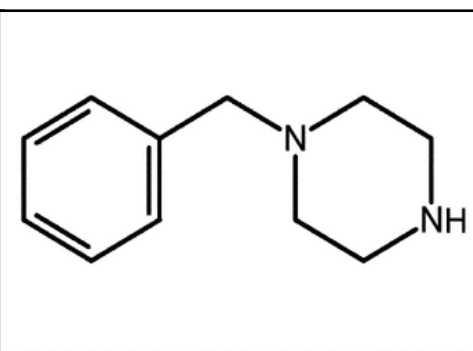


Tableau 9 Statut de la benzylpipérazine dans le monde ⁽⁵³⁾

Statut	Pays
Possession et vente illégales	Allemagne, Australie, Danemark, États-Unis, France, Grèce, Israël, Malta, Nouvelle-Zélande, Royaume-Uni

La trifluorométhylphénylpipérazine (TFMPP), posséderait une activité agoniste de la sérotonine, mais n'aurait pas d'action dopaminergique et noradrénergique comme celle de la BZP ^(54,58-60).

Lorsqu'elles sont administrées ensemble, la BZP et la TFMPP miment la libération de dopamine et de sérotonine comme la MDMA, et ce, à un degré plus grand que lorsqu'elles sont prises seules ^(54,55,61).

Dans une récente étude chez sept sujets sains, différents paramètres pharmacocinétiques de la BZP chez l'humain ont pu être identifiés. Suite à l'administration d'une dose orale de 200 mg, la demi-vie d'élimination de la BZP était de 5,5 h. Les concentrations plasmatiques ont atteint leur maximum à 262 ng/ml (C_{max}) et 75 min (T_{max}). Les résultats de cette étude indiquent également que la BZP peut être détectable dans le plasma jusqu'à 30 h ⁽⁶³⁾.

En effet, la BZP est largement métabolisée et possède plusieurs métabolites : 4-hydroxy-BZP, 3-hydroxy-BZP, 4-hydroxy-3-méthoxy-BZP, pipérazine, benzylamine, N-benzyléthylènediamine. Son élimination est principalement urinaire ⁽⁶⁴⁾.

Toxicologie clinique

Il existe peu de données sur la toxicité aigüe, humaine ou animale, des produits à base de pipérazine.

Les signes et symptômes rapportés chez une cohorte de 178 consommateurs de BZP étaient principalement : anxiété, agitation, palpitations, vomissements, confusion, étourdissements, convulsions, hyperventilation, insomnie, tremblements, céphalées, collapsus, mouvements involontaires, diaphorèse, douleur thoracique et symptômes urinaires. Plusieurs de ces symptômes peuvent persister pendant plus de 24 h après l'ingestion ⁽⁶⁵⁾. La co-ingestion d'alcool augmentait significativement les risques de confusion, d'agitation et de palpitations ⁽⁶⁵⁾.

L'apparition des symptômes est souvent retardée d'environ 2 h après l'ingestion. Les effets persistent habituellement pendant environ 12 à 24 h, mais peuvent se poursuivre jusqu'à 72 h après l'utilisation. En général, on peut s'attendre à des signes et symptômes ressemblant à ceux des stimulants amphétaminiques (tableau 10).

Il n'existe aucune étude sur les effets de doses multiples, ou sur les effets à long terme de cette drogue.

Le dépistage des drogues de rue de routine (immunoessais) ne détecte pas la présence de BZP. Cependant, le laboratoire de toxicologie de l'INSPQ a développé en 2008 une méthode qualitative de dépistage de la BZP, lors du dépistage général effectué à leur laboratoire.

Traitement

Le traitement d'une intoxication à la BZP est le même que celui des stimulants amphétaminiques. Il n'y a aucun antidote spécifique ⁽⁶⁷⁾. La décontamination gastrique n'est souvent pas nécessaire, puisque le patient se présente généralement plusieurs heures après l'ingestion alors que l'absorption est complète. Une décontamination avec du charbon activé est indiquée lors d'ingestion récente uniquement (moins d'une heure) et si le patient protège bien ses voies aériennes si l'on considère la quantité ingérée toxique ⁽⁶⁷⁾.

La majorité des intoxications par des stimulants amphétaminiques se résolvent avec une période d'observation, un environnement calme et, si nécessaire, l'administration de benzodiazépines ⁽⁶⁷⁾.

Tableau 10 Signes et symptômes d'intoxication aux amphétamines

Intoxication légère	Intoxication modérée	Intoxication sévère
Euphorie	Agitation	Hyperthermie
Augmentation de la vigilance	Paranoïa	Hyponatrémie
Mydriase	Hallucinations	Acidose métabolique
Bruxisme (grincement des dents)	Diaphorèse	Rhabdomyolyse
Altération des facultés mentales	Vomissements	Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
Douleurs musculaires	Douleurs abdominales	Insuffisance rénale aigüe
Tachycardie	Palpitations	Coma
Hypertension	Douleur thoracique	

Traduction et adaptation de la référence ⁽⁶⁶⁾

CONCLUSION

Avec l'avènement du commerce par Internet, la disponibilité des drogues de rue dites « légales » est grandement augmentée. Les consommateurs peuvent aisément se procurer des drogues provenant de plusieurs pays qui les considèrent « légales », et ainsi intoxiquer des consommateurs plus ou moins avertis.

Les cliniciens doivent donc se tenir au courant des tendances en terme de drogues « légales » pour facilement les suspecter cliniquement et être en mesure d'intervenir lors d'intoxications.

Les drogues de rue dites « légales » ne sont généralement pas détectées par les tests de dépistage par immunoessais disponibles dans les hôpitaux. Les effets toxiques peuvent aller de négligeables à des effets stimulants graves ou à des effets hallucinogènes. Le traitement est, dans la plupart des cas, symptomatique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Quelles sont les lois du Canada en matière de drogues? Santé Canada 2009 Nov 9; Disponible sur Internet : URL: http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/pubs/adp-apd/straight_facts-faits_mefaits/drug_laws-lois_de_drogues-fra.php; Consulté le 2010 Jan 18.
2. Legal Party Drugs. Toxinz 2009 Nov 18; Disponible sur Internet : URL: <http://www.toxinz.com/>; Consulté le 2009 Nov 18.
3. Spice (Recreational Drug). Toxinz 2009 December 5; Disponible sur Internet : URL: <http://www.toxinz.com/>; Consulté le 2009 Dec 5.
4. *Mitragyna speciosa*. Toxinz 2009 Dec 2; Disponible sur Internet : URL: <http://www.toxinz.com/>; Consulté le 2009 Dec 2.
5. *Salvia divinorum*. Toxinz 2009 Nov 27; Disponible sur Internet : URL: <http://www.toxinz.com/>; Consulté le 2009 Nov 27.
6. Plants - *Salvia divinorum*. In: Klasco RK (Ed): POISINDEX® System Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol 142, Edition expires [12/2009]) 2009 December.
7. Babu KM, McCurdy CR, Boyer EW. Opioid receptors and legal highs: *Salvia divinorum* and Kratom. Clin Toxicol (Phila) 2008 Feb;46(2):146-52.
8. Lindigkeit R, Boehme A, Eiserloh I, Luebbecke M, Wiggermann M, Ernst L, Beuerle T. Spice: a never ending story? Forensic Sci Int 2009 Oct 30; 191(1-3):58-63.
9. Bussièrès I. Le spice, un hit chez les militaires. Le Soleil 2009 Jul 13.
10. Spice product package. Erowid 2009; Disponible sur Internet : URL: http://www.erowid.org/chemicals/spice_product/images/archive/spice_product_package_i2008e1309_disp.jpg; Consulté le 2009 Nov 26.
11. Bussièrès I. *Le spice*: la capitale craque pour les «herbes magiques». Le Soleil 2009 Jul 13.
12. THC Pharm. THC Pharm 2009; Disponible sur Internet :URL: <http://www.thc-pharm.com/en/unternehmen.html>; Consulté le 2009 Dec 17.
13. Auwärter V. Das Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Freiburg und das Bundeskriminalamt warnen vor der Modedroge „Spice“. Albert-Ludwigs-Universität Freiburg 2009 January 19; Disponible sur Internet : URL: http://www.pr.uni-freiburg.de/pm/2009/pm.2009-01-19.19?set_language=en; Consulté le 2009 Dec 17.
14. Loi réglementant certaines drogues et autres substances. Gouvernement du Canada 2009 Dec 14; Disponible sur Internet : URL: <http://lois.justice.gc.ca/PDF/Loi/C/C-38.8.pdf>; Consulté le 2010 Jan 18.
15. Règlement sur les stupéfiants. Gouvernement du Canada 2009 Dec 9; Disponible sur Internet : URL: http://lois.justice.gc.ca/PDF/Reglement/C/C.R.C.,_ch._1041.pdf; Consulté le 2010 Jan 18.
16. Spice product - Legal status. Erowid 2009 November 3; Disponible sur Internet : URL: http://www.erowid.org/chemicals/spice_product/spice_product_law.shtml; Consulté le 2009 Dec 4.
17. Spice (drug). Wikipedia 2009 Dec 4; Disponible sur Internet : URL: [http://en.wikipedia.org/wiki/Spice_\(drug\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Spice_(drug)); Consulté le 2009 Dec 4.
18. "Spice" - Plant material(s) laced with synthetic cannabinoids or cannabinoid mimicking compounds. US Drug Enforcement Administration 2009 March; Disponible sur Internet : URL: <http://www.justice.gov/dea/programs/forensicsci/microgram/mg0309/mg0309.html>; Consulté le 2009 Dec 3.
19. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet 2003;42(4):327-60.
20. Benowitz NL. Marijuana. Poisoning & drug overdose. 5th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical; 2007. p. 252-3.
21. Goldfrank LR, Flomenbaum N. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1212-20.
22. Takayama H. Chemistry and pharmacology of analgesic indole alkaloids from the rubiaceae plant, *Mitragyna speciosa*. Chem Pharm Bull (Tokyo) 2004 Aug;52(8):916-28.
23. Leon F, Habib E, Adkins JE, Furr EB, McCurdy CR, Cutler SJ. Phytochemical characterization of the leaves of *Mitragyna speciosa* grown in USA. Nat Prod Commun 2009 Jul;4(7):907-10.

24. Leon F, Habib E, Adkins JE, Furr EB, McCurdy CR, Cutler SJ. Phytochemical characterization of the leaves of *Mitragyna speciosa* grown in USA Nat Prod Commun 2009 Jul;4(7):907-10.
25. *Mitragyna speciosa*. Erowid 2009; Disponible sur Internet : URL: http://www.erowid.org/plants/kratom/images/archive/mitragyna_speciosa_i2005e0218_disp.jpg; Consulté le 2009 Nov 26.
26. Leon F, Habib E, Adkins JE, Furr EB, McCurdy CR, Cutler SJ. Phytochemical characterization of the leaves of *Mitragyna speciosa* grown in U.S.A. Nat Prod Commun 2009 Jul;4(7):907-10.
27. Kratom - Legal Status. Erowid 2009 September 19; Disponible sur Internet : URL: http://www.erowid.org/plants/kratom/kratom_law.shtml; Consulté le 2009 Dec 1.
28. Boyer EW, Babu KM, Adkins JE, McCurdy CR, Halpern JH. Self-treatment of opioid withdrawal using kratom (*Mitragyna speciosa* korth). Addiction 2008 Jun;103(6):1048-50.
29. Matsumoto K, Hatori Y, Murayama T, Tashima K, Wongseripipatana S, Misawa K, Kitajima M, Takayama H, Horie S. Involvement of mu-opioid receptors in antinociception and inhibition of gastrointestinal transit induced by 7-hydroxymitragynine, isolated from Thai herbal medicine *Mitragyna speciosa*. Eur J Pharmacol 2006 Nov 7;549(1-3):63-70.
30. Mitragynine 2D molecule. Erowid 2009; Disponible sur Internet : URL: http://www.erowid.org/plants/kratom/images/archive/mitragynine_2d.gif; Consulté le 2009 Nov 26.
31. Shellard EJ. The alkaloids of *Mitragyna* with special reference to those of *Mitragyna speciosa*, Korth. Bull Narc 1974 Apr;26(2):41-55.
32. Thongpradichote S, Matsumoto K, Tohda M, Takayama H, Aimi N, Sakai S, Watanabe H. Identification of opioid receptor subtypes in antinociceptive actions of supraspinally-administered mitragynine in mice. Life Sci 1998;62(16):1371-8.
33. Matsumoto K, Horie S, Ishikawa H, Takayama H, Aimi N, Ponglux D, Watanabe K. Antinociceptive effect of 7-hydroxymitragynine in mice: Discovery of an orally active opioid analgesic from the Thai medicinal herb *Mitragyna speciosa*. Life Sci 2004 Mar 12;74(17):2143-55.
34. Shaik Mossadeq WM, Sulaiman MR, Tengku Mohamad TA, Chiong HS, Zakaria ZA, Jabit ML, Baharuldin MT, Israfi DA. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Mitragyna speciosa* Korth methanolic extract. Med Princ Pract 2009;18(5):378-84.
35. Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p. 569-620.
36. Chyka PA, Seger D, Krenzelo EP, Vale JA. Position paper: Single-dose activated charcoal. Clin Toxicol (Phila) 2005;43(2):61-87.
37. *Salvia divinorum*. Wikipedia, the free encyclopedia 2009 November 25; Disponible sur Internet : URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Salvia_divinorum; Consulté le 2009 Nov 26.
38. Valdes LJ, III, Diaz JL, Paul AG. Ethnopharmacology of ska Maria Pastora (*Salvia divinorum*, Epling and Jativa-M.). J Ethnopharmacol 1983 May;7(3):287-312.
39. *Salvia divinorum*. Erowid 2009; Disponible sur Internet : URL: http://www.erowid.org/plants/salvia/images/archive/salvia_divinorum15.jpg; Consulté le 2009 Nov 26.
40. Siebert D. The legal status of *Salvia divinorum*. The *Salvia divinorum* Research and Information Center 2009 Sep 5; Disponible sur Internet : URL: <http://www.sagewisdom.org/legalstatus.html>; Consulté le 2009 Nov 25.
41. Siebert DJ. Localization of salvinorin A and related compounds in glandular trichomes of the psychoactive sage, *Salvia divinorum*. Ann Bot 2004 Jun;93(6):763-71.
42. Salvinorin-A 2D molecule. Erowid 2009; Disponible sur Internet : URL: http://www.erowid.org/plants/salvia/images/archive/salvinorin_a_2d.jpg; Consulté le 2009 Nov 26.
43. Yan F, Roth BL. Salvinorin A: a novel and highly selective kappa-opioid receptor agonist. Life Sci 2004 Oct 15;75(22):2615-9.
44. Bucheler R, Gleiter CH, Schwoerer P, Gaertner I. Use of nonprohibited hallucinogenic plants: increasing relevance for public health? A case report and literature review on the consumption of *Salvia divinorum* (Diviner's Sage). Pharmacopsychiatry 2005 Jan;38(1):1-5.
45. Siebert DJ. *Salvia divinorum* and salvinorin A: new pharmacologic findings. J Ethnopharmacol 1994 Jun; 43(1):53-6.
46. Carlson T. Poisoning & drug overdose. 5th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical; 2007. p. 477-9.
47. Olson KR, Anderson IB, California Poison CS. Poisoning & drug overdose. 5th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical; 2007. p. 1-67.
48. Bye C, Munro-Faure AD, Peck AW, Young PA. A comparison of the effects of 1-benzylpiperazine and dexamphetamine on human performance tests. Eur J Clin Pharmacol 1973 Oct;6(3):163-9.

49. Piperazine-containing "Transformer" tablet. Erowid 2009; Disponible sur Internet : URL: http://www.erowid.org/chemicals/piperazines/images/archive/piperazine_tablet__i2009e0034_disp.jpg; Consulté le 2009 Nov 26.
50. Règlement sur les aliments et drogues. Gouvernement du Canada 2009 October 6; Disponible sur Internet : URL: <http://lois.justice.gc.ca/PDF/Reglement/C/C.R.C.-CH.870.pdf>; Consulté le 2010 Jan 18.
51. Avis - Santé Canada déconseille l'utilisation des produits non autorisés de Purepillz. Santé Canada 2008 July 10; Disponible sur Internet : URL: http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_108-fra.php; Consulté le 2009 Dec 7.
52. The council of the European Union. Council decision on defining 1-benzylpiperazine (BZP) as a new psychoactive substance which is to be made subject to control measures and criminal provisions. Official Journal of the European Union 2008 Mar 3.
53. Benzylpiperazine - Legal Status. Erowid 2009 August 26; Disponible sur Internet : URL: http://www.erowid.org/chemicals/bzp/bzp_law.shtml; Consulté le 2009 Dec 1.
54. Baumann MH, Clark RD, Budzynski AG, Partilla JS, Blough BE, Rothman RB. N-substituted piperazines abused by humans mimic the molecular mechanism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or 'Ecstasy'). *Neuropsychopharmacology* 2005 Mar;30(3):550-60.
55. Hashimoto K. Effects of benzylpiperazine derivatives on the acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in rat brain. *Neurosci Lett* 1993 Apr 2;152(1-2):17-20.
56. Tekes K, Tothfalusi L, Malomvolgyi B, Herman F, Magyar K. Studies on the biochemical mode of action of EGYT-475, a new antidepressant. *Pol J Pharmacol Pharm* 1987 Mar;39(2):203-11.
57. Lyon RA, Titeler M, McKenney JD, Magee PS, Glennon RA. Synthesis and evaluation of phenyl- and benzoylpiperazines as potential serotonergic agents. *J Med Chem* 1986 May;29(5):630-4.
58. Fantegrossi WE, Winger G, Woods JH, Woolverton WL, Coop A. Reinforcing and discriminative stimulus effects of 1-benzylpiperazine and trifluoromethylphenylpiperazine in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 2005 Feb 14;77(2):161-8.
59. Herndon JL, Pierson ME, Glennon RA. Mechanistic investigation of the stimulus properties of 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine. *Pharmacol Biochem Behav* 1992 Nov;43(3):739-48.
60. de Boer D, Bosman IJ, Hidvegi E, Manzoni C, Benko AA, dos Reys LJ, Maes RA. Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market. *Forensic Sci Int* 2001 Sep 15;121(1-2):47-56.
61. Baumann MH, Clark RD, Budzynski AG, Partilla JS, Blough BE, Rothman RB. Effects of "Legal X" piperazine analogs on dopamine and serotonin release in rat brain. *Ann N Y Acad Sci* 2004 Oct;1025:189-97.
62. BZP 2D molecule. Erowid 2009; Disponible sur Internet : URL: http://www.erowid.org/chemicals/bzp/images/archive/bzp_2d.gif; Consulté le 2009 Nov 26.
63. Antia U, Lee HS, Kydd RR, Tingle MD, Russell BR. Pharmacokinetics of 'party pill' drug N-benzylpiperazine (BZP) in healthy human participants. *Forensic Sci Int* 2009 Apr 15;186(1-3):63-7.
64. Staack RF, Fritschi G, Maurer HH. Studies on the metabolism and toxicological detection of the new designer drug N-benzylpiperazine in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002 Jun 15;773(1):35-46.
65. Gee P, Gilbert M, Richardson S, Moore G, Paterson S, Graham P. Toxicity from the recreational use of 1-benzylpiperazine. *Clin Toxicol (Phila)* 2008 Nov;46(9):802-7.
66. Benzylpiperazine (BZP). Toxinz 2009 November 6; Disponible sur Internet : URL: <http://www.toxinz.com/>; Consulté le 2009 Nov 10.
67. Lynton RC, Albertson TE. Amphetamines and designer drugs. *Medical toxicology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004. p. 1071-83.
68. Goldfrank LR, Flomenbaum N. Amphetamines. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1118-32.