

Une application et une brochure pour mieux connaître les nouveaux produits de synthèse (NPS)

Pierre Poloméni / psychiatre addictologue

Les nouveaux opioïdes de synthèse sont des substances psychoactives à puissance pharmacologique élevée, aisément disponibles sur Internet, pour un faible prix et une pureté élevée. Que dit la science de ces substances qui défraient la chronique, nitazènes, fentanyl et consorts ?

¹Joëlle Micallef,

Céline Eiden, Anne Batisse et les responsables

régionaux des CEIP-A,

Sabrina Cherki, Charlotte

Pion, Romain Sicot, Ruth

Gozlan, Corinne Drougard,

Laurent Karila,

CEIP-A, OFDT, ANSM,

Elsa France, Mildeca,

CHU P. Brousse FFA

Les nouveaux produits de synthèse (NPS) désignent « des stupéfiants ou psychotropes, sous forme pure ou en préparation, qui ne sont pas contrôlés par les conventions des Nations unies sur les drogues, mais qui peuvent constituer une menace pour la santé publique comparable à celle posée par les substances énumérées dans ces conventions ». Aujourd’hui, les usagers peuvent consommer des NPS, ou utiliser autrement des substances plus anciennes, composant une grande palette de situations. Les NPS regroupent une variété de substances imitant les effets de produits illicites tels que l’ecstasy, les amphétamines, la cocaïne, le cannabis, certains opioïdes, etc. Leur composition extrêmement variable entraîne des complications somatiques, psychiatriques et cognitives. L’Observatoire européen des drogues et des toxicomanies a répertorié 930 NPS, dont 41 ont été identifiés pour la première fois en 2022.

En France, l’Observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT) a recensé 368 NPS depuis 2008, dont 35 en 2021 selon les données du dispositif Sintes. Parmi les principales substances, figurent les cathinones (stimulants), les cannabinoïdes de synthèse et les phénythylamines (hallucinogènes).

Un groupe de travail dirigé par le Pr Laurent Karila et la Mildeca a élaboré une brochure destinée aux professionnels,

identifiant les différentes catégories de NPS¹. Ce travail a également abouti au développement d’une application gratuite disponible sur Android et Apple, nommée NPS PSYCHOACTIFS.

Nous proposons ici de mettre en lumière les aspects cruciaux d’une famille particulière de NPS, offrant des moyens d’identification potentiels de l’usage de ces substances notamment aux médecins. De plus, une meilleure compréhension de ces substances offre une opportunité de prévention des intoxications et de gestion de la naloxone.

Les producteurs de ces drogues font évoluer constamment les structures moléculaires des NPS afin de contourner la législation sur les stupéfiants. De fait, le cadre juridique et réglementaire ne permet pas un contrôle total de ces substances psychoactives. Ainsi, les premiers dérivés des cathinones ont été classés stupéfiants par arrêté du 27 juillet 2012, et depuis, la législation a encadré de nouvelles familles ou des substances individuelles.

Les intoxications aiguës et les décès continuent de progresser au regard des usages croissants des NPS en milieux festifs ou lors des pratiques de chemsex (consommation de substances psychoactives en contexte sexuel) et parfois de soumission chimique d’ordre criminel. Le réseau français d’addictovigilance alertait sur l’importance des cas notifiés (tout âge confondu et dans l’ensemble des régions). Ainsi, 800 cas graves d’abus ou de

² Batisse A, Eiden C, Peyriere H, Djezzar S; French Addictovigilance Network. Use of new psychoactive substances to mimic prescription drugs: The trend in France. *Neurotoxicology*. 2020 Jul;79:20-24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240674/>

³ Le réseau SINTEST est mobilisable pour pallier les limites techniques de certains sites, grâce à un partenariat avec des laboratoires ayant les capacités d'identifier les NPS

⁴ [⁴ https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/surdoses-overdose-d-opioides-la-naloxone-est-utilisable-par-tous-et-peut-sauver#:text=La%20naloxone%20est%20l%27antidote,addictologie%20\(Csapa%2C%20Caarud\)](https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/surdoses-overdose-d-opioides-la-naloxone-est-utilisable-par-tous-et-peut-sauver#:text=La%20naloxone%20est%20l%27antidote,addictologie%20(Csapa%2C%20Caarud))

complications somatiques ont été rapportés sur la période 2009-2017, dont 71 ont conduit à des décès (soit près de 9 %)².

Dans un contexte marqué par une augmentation constante des achats de substances psychoactives en ligne, il est impératif de rester extrêmement vigilant face à la disponibilité croissante des NPS et aux risques sanitaires importants qu'ils engendrent.

Cette problématique revêt une importance particulière dans les services d'urgence et en

réanimation, où un protocole de prise en charge est diffusé. Au-delà des aspects cliniques, les équipes de liaison et de soins en addictologie (Elsa) sont alertées pour engager une prise en charge spécialisée, tandis que les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A) analysent et évaluent les complications cliniques liées à ces substances. De manière plus générale, tout professionnel de santé ou du secteur médico-social peut être amené à se questionner sur l'identification d'une substance, ses effets et les risques associés.

Les substances sont classées en 20 familles selon les molécules initiales dont elles sont issues (tableau 1).

Tableau 1. 20 familles de substances

Benzofuranes (5-APB, 6APB, 4-APB, 7-APB, 5-APDB, 6-ADPB...)

Famille des 2C-X, 2C-B, 2C-I, 2C-E, 2C-T-7, 2C-D, 2C-E, 2C-H, 2C-N, 2C-P, 2C-T-2, 2C-T-21, bk-2C-B, bk-2C

2,5-Diméthoxy-4-bromoamphétamine (DOB)

4-méthylamphétamine (4-MA) 4-fluoroamphétamine (4-FA)

Famille des phénidates ou analogues du Méthylphénidate

Dérivés de kétamine, méthoxétamine (MXE), deschlorokétamine, 2-fluorodeschlorokétamine, 2-OXO-PCE, tilétamine

Dérivés de la mescaline

Famille des NBOMes

Pipérazines N-substituées

Tryptamines émergentes

« Designer » benzodiazépines

Diarylethylamines

Méthamphétamine

Cannabinoïdes de synthèse

Cannabinoïdes semi-synthétiques HHC, HHCP, HHCO

GHB/GBL/1,4-BD

Cathinones de synthèse

Nouveaux opioïdes de synthèse (NOS), fentanyl...

Nitazènes (NOS)

Kratom (*Mitragyna speciosa*)

Famille de nouveaux opioïdes de synthèse (NOS)

Outre les fentanyl pharmaceutiques (fentanyl, sufentanil, remifentanil, alfentanil), les nouveaux opioïdes de synthèse (NOS) initialement développés à des fins thérapeutiques, sont maintenant produits dans des laboratoires clandestins.

Les NOS sont de nouvelles substances psychoactives avec une puissance pharmacologique élevée, une disponibilité aisée sur Internet, un faible prix, une pureté élevée et qui ne peuvent pas à ce stade être détectés dans les tests de routine en laboratoire de toxicologie³.

Ils se présentent sous différentes formes, (poudre, comprimés...) et sont consommés par voie orale, intranasale, intraveineuse essentiellement avec des puissances pharmacologiques impressionnantes (tableau 2).

Les effets recherchés sont euphorisants et sédatifs, « héroïne-like », avec relaxation, analgésie. Le délai d'action est rapide (quelques minutes) et la durée d'action courte (quelques heures). Ils sont classés comme « dépresseurs ». L'intoxication aiguë ou overdose est une complication grave (dépression respiratoire, cyanose, myosis, somnolence, altération de la conscience, bradycardie, nausées, anxiété et douleurs abdominales/coma).

La naloxone comme antidote⁴

La prise en charge des overdoses aux opioïdes de synthèse doit se faire par l'administration intraveineuse ou intranasale de naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdinergiques μ . Néanmoins, la dose administrée de naloxone pour inverser une intoxication par un NOS doit parfois être supérieure à celles utilisées lors des overdoses à l'héroïne ou à la morphine, voire nécessiter des administrations répétées au risque d'une dépression respiratoire secondaire.

Entre 2013 et 2019, les taux de mortalité (ajustés selon l'âge) par opioïdes de synthèse ont augmenté de 1 040 %



Tableau 2. Comparaison de puissance par rapport à la morphine (études animales)

— Fentanyl (agoniste complet des récepteurs MOP) :

50 à 100 fois plus puissant

— Ocfentanyl : 100 fois plus puissant

— Acétylfentanyl : 15 fois plus puissant

— Butyrylfentanyl : 7 fois plus puissant

— Carfentanyl : 10 000 fois plus puissant avec une affinité bien plus élevée pour le récepteur MOP que pour les récepteurs DOP et KOP

Les nitazènes

Les nitazènes sont des opioïdes de synthèse de la famille des « 2-benzylbenzimidazole groupe ». Cette famille de substances a été développée à partir des années 1950 comme analgésiques sans évolution vers un usage médical ou vétérinaire.

DÉNOMINATIONS

- Isotonitazène ou « héroïne chinoise »
- Etonitazène
- Métonitazène
- Clonitazène

VOIES D'ADMINISTRATION

Orale, nasale, inhalée ou injectable

OBTENTION

Achat sur Internet (dark web)

PHARMACOLOGIE

Agonistes des récepteurs opioïdes μ , ces molécules sont plus puissantes que la morphine (environ 500 fois supérieur pour l'isotonitazène, soit environ 5 fois plus puissant que le fentanyl).

COMPLICATIONS

- Complications neurologiques : sédation, somnolence
- Complications cardiovasculaires : bradycardie, hypotension artérielle
- Autres complications : dépression respiratoire, coma, décès

Cadre législatif

« 3-fluorofentanyl » ;
 « 4-fluorobutyr(yl)fentanyl » ;
 « 4-méthoxybutyr(yl)fentanyl » ;
 « acryl(oyl)fentanyl » ;
 « beta-hydroxythiofentanyl » ;
 « carfentanil ou carfentanyl » ;
 « despropionylfentanyl » ;
 « despropionyl-2-fluorofentanyl » ;
 « furanylfentanyl » ;
 « isobutyr(yl)fentanyl » ;
 « methoxyacetylentanyl » ;
 « octenitazène ou octenitazène » ;
 « para-chloroisobutyrfentanyl ou 4-chloroisobutyrfentanyl » ;

« para-fluoroisobutyr(yl)fentanyl ou 4-fluoroisobutyr(yl)fentanyl ou 4F-iBF » ;
 « tetrahydrofuranylentanyl ou THF-F » ;
 « valerylfentanyl »

sont classés sur la liste des stupéfiants (arrêté JO du 8 septembre 2017).

L'isotonitazène, la brorphine, le métonitazène sont classés sur la liste des stupéfiants (décision ANSM du 30 août 2023).

⁵ Trends and Geographic Patterns and Synthetic Opioid Overdose Deaths—United States, 2013–2019. Morbidity and Mortality Weekly Report, Vol. 70, N° 6. Disponible à l'adresse : https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7006a4.htm?cid=mm7006a4_w (en anglais)

⁶ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2023). European Drug Report 2023: Trends and Developments, https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023_en

⁷ Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances, principaux résultats enquête DRAMES 2020

⁸ <https://addictovigilance.fr/rapports/communique-circulation-des-nitazenes-nouveaux-opioides-de-synthese-et-risque-pour-les-usagers/>

⁹ <https://addictovigilance.fr/bulletin/les-nitazenes-nouveaux-opioides-de-synthese/>