

## Nouveaux Produits de Synthèse

Les Nouveaux Produits de Synthèse (NPS) sont des substances psychoactives qui miment les effets de substances déjà connues, que ce soit des médicaments ou des stupéfiants, en contournant la législation. Leur commercialisation s'effectue très majoritairement via l'Internet. Les NPS posent de réelles difficultés dans le suivi épidémiologique de leur usage. En effet, et compte tenu de leur renouvellement permanent, la détection des NPS dans les produits de saisie, et encore plus dans les échantillons biologiques (car faibles concentrations circulantes et métabolisme parfois intensif) est un réel challenge pour les toxicologues analystes.

Cet article présente un panorama général des NPS et un focus sur 3 classes : les cannabinoïdes de synthèse et les dérivés synthétiques de la cathinone (en raison de leurs fréquences d'usage élevées en France), et les opioïdes de synthèse (en raison de leur dangerosité). Essentiellement consommés à l'aide d'e-cigarettes, les cannabinoïdes de synthèse entraînent des effets plus rapidement, généralement plus importants, et de plus courte durée que ceux du chanvre indien. Les dérivés synthétiques de la cathinone sont des NPS stimulants et/ou, pour certains, hallucinogènes, particulièrement consommés (injectés) dans le domaine du Chemsex. Les nouveaux opioïdes de synthèse, dérivés du fentanyl ou (et de manière croissante) de type benzoamides, sont des agonistes  $\mu$  puissants qui ont été à l'origine de nombreux décès, en particulier en Amérique du Nord.

L'usage des NPS est un phénomène réel en France entraînant de nombreux risques associés : toxicité aiguë, syndrome de dépendance/abus, troubles psychiatriques, risque infectieux. Acteurs du domaine médical et médico-légal (cliniciens, toxicologues analystes, médecins légistes, forces de l'ordre), ainsi que les analyses toxicologiques, ont une place centrale dans la surveillance et la prise en charge du problème de santé publique lié au NPS, et le rôle de chaque acteur est, avant tout, d'être averti de ce phénomène.

### Introduction et Généralités

Les nouvelles substances psychoactives, appelées plus couramment Nouveaux Produits de Synthèse (NPS) (en France et par l'observatoire français des drogues et toxicomanies - OFDT) ou New Psychoactive Substances en anglais, sont définies (EU Council Decision 2005/387/JHA [1] et Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime – UNODC [2]) de la manière suivante : toutes substances ou préparations, consommées à des fins abusives, qui ne sont pas listées par la Convention des Nations Unies sur les stupéfiants de 1961, ni par celle sur les psychotropes de 1971, et qui représentent une menace pour la santé publique.

De manière simple, les NPS sont des substances psychoactives qui miment les effets de substances déjà connues, que ce soit des médicaments ou des stupéfiants, en contournant la législation. En effet et par essence, les NPS ne sont généralement pas, en tout cas en début de leur commercialisation, connues et encore moins répertoriés par les différentes législations nationales réglementant les produits stupéfiants. La commercialisation des NPS s'effectue très majoritairement via l'Internet à des coûts généralement plus faible que ceux des substances ou produits stupéfiants qu'ils imitent. Sur l'Internet, de nombreuses appellations leur sont données comme *research Chemicals*, *smart-drugs*, *party-pills*, *designer drugs*, *sels de bain*, *encens*, *legal highs*, ... Expédiés par voie postale à l'utilisateur, ils peuvent également faire l'objet d'une revente (deal), en particulier dans les lieux festifs. Il faut noter que d'autres « nouvelles substances psychoactives », qui ne répondent pas à cette définition des NPS, circulent en 2022 : il s'agit de substances, principes actifs naturels ou synthétiques de médicaments mais détournées d'un usage médicamenteux, ou de substances naturelles « redécouvertes » (par exemple, Datura, Kratom, Ayahuasca, ...).

Les grandes caractéristiques des NPS sont leur diversité et une temporalité particulière de circulation et d'usage car marquée par un rythme soutenu de « nouveautés », et un renouvellement régulier. En

moyenne, 50 « nouveaux » NPS apparaissent chaque année en Europe depuis 2012, avec un pic de « nouveaux » NPS en 2014 et 2015. Fin 2021, l'EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) surveillait environ 880 nouvelles substances psychoactives, dont 52 avaient été signalées pour la première fois en Europe en 2021. Mais dans le même temps, près de 400 NPS signalées les années précédentes en Europe, n'ont plus été détectées sur le marché en 2020. Au niveau Mondial, ce sont 548 NPS différents (dont 70 « nouveaux » NPS) qui avaient fait l'objet de notifications en 2020, et 193 NPS qui n'avaient plus fait l'objet de notifications depuis 2017 [1,2]. En 2021, les laboratoires de production de NPS étaient essentiellement localisés en Asie du Sud-Est et en Chine. Mais des sites de production existaient également en Europe de l'Est, en Amérique Centrale et au Mexique [2].

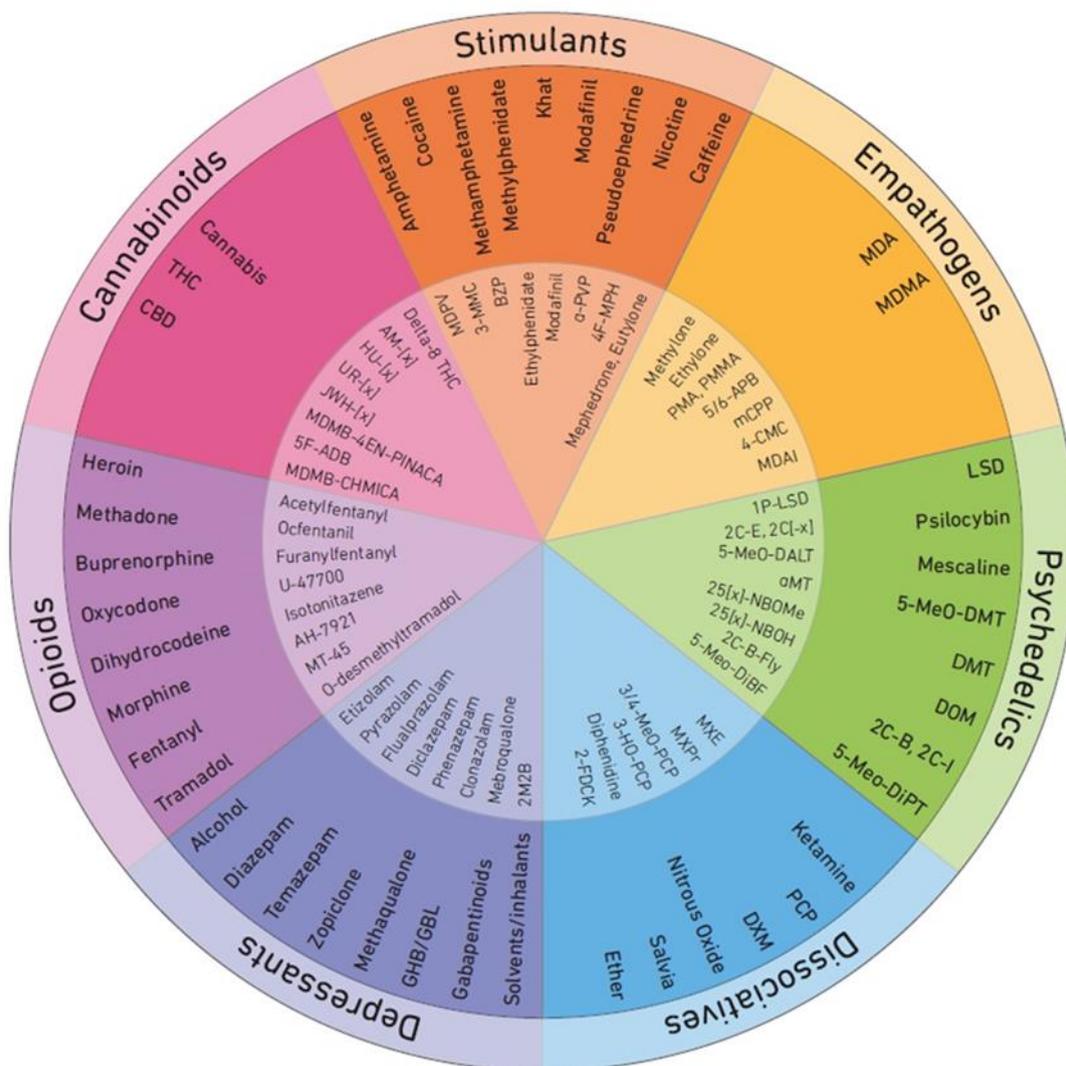
Au-delà des problèmes sanitaires et médicaux liés à leur usage, les NPS posent de réelles difficultés dans le suivi épidémiologique de leur usage. En effet, les NPS sont régulièrement commercialisés et consommés sous des appellations et noms qui ne correspondent pas à la substance effectivement présente dans le produit. Par ailleurs, si les produits achetés sur l'Internet sont très souvent purs, ces NPS sont parfois « coupés » par d'autres psychotropes (ou d'autres NPS), et certains NPS sont utilisés ponctuellement comme produits de coupe de produits stupéfiants ou d'autres NPS. Compte tenu de leur renouvellement permanent, la détection des NPS dans les produits de saisie, et encore plus (en raison des faibles concentrations sanguines circulantes et d'un métabolisme parfois intensif) dans des échantillons biologiques de consommateurs (par exemple, au décours d'une intoxication aiguë, ou dans le cadre de diagnostic d'une consommation chronique) est un réel challenge pour les toxicologues analystes. Il existe des recommandations de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA) concernant la réalisation des analyses toxicologiques impliquant des NPS [3]. Même si elle ne permet pas d'optimiser la prise en charge d'intoxications aiguës dont la mise en œuvre repose sur la présentation clinique, et n'est généralement pas utilisable en routine, l'analyse des prélèvements biologiques (et des produits consommés) est préconisée au décours des cas d'intoxications supposées par des NPS [4]. L'identification *a posteriori* est utile à la compréhension de la symptomatologie observée, et par la connaissance acquise, participe à l'amélioration des soins du traitement médical (addictologique en particulier), à la mise en place d'actions préventives, et à alimenter les données éparpillées et pas toujours actualisées concernant les NPS. Cependant, en France, sur la base des saisies, des cas déclarés d'intoxication, de données issues d'études en population (tels que chez les conducteurs de véhicules) et des décès relevés dans l'étude DRAMES, il est possible d'estimer que les NPS qui circulent le plus sont les cannabinoïdes de synthèse et les dérivés synthétiques de la cathinone [1,2,5,6].

Ne pouvant pas être exhaustif sur un sujet aussi vaste que celui des NPS, cet article se propose de présenter un panorama des NPS, avec un focus sur 3 classes : les cannabinoïdes de synthèse et les dérivés synthétiques de la cathinone (en raison de leurs fréquences d'usage élevées en France), et les opioïdes de synthèse (en raison de leur dangerosité).

## **Le panorama des NPS**

L'abord des NPS peut revêtir un aspect rébarbatif en raison des noms attribués aux différentes substances. En effet, il s'agit souvent d'acronymes, qui sont, en outre, parfois attribués en-dehors de toute logique. L'exemple le plus parlant est celui de la classe des cannabinoïdes de synthèse : les acronymes les désignant peuvent avoir une origine en lien avec leur découverte (initiales des scientifiques, des institutions ou sociétés qui les ont synthétisés), ou bien correspondre aux acronymes des noms chimiques des substances, ou bien même être attribués pour de pures raisons commerciales (nom de groupes de chanteurs, ...) et enfin, correspondre sous des noms divers et variables (spices...) à des mélanges de cannabinoïdes de synthèse.

Du fait de leur diversité et de leur renouvellement permanent, il est difficile de proposer une classification claire, actualisée et exhaustive des NPS. L'une des moins mauvaises manières est probablement, et selon le modèle de « the drugs wheel » de Mark Adley, de les présenter de la manière suivante : stimulants, cannabinoïdes de synthèse, empathogènes, hallucinogènes, substances dissociatives, dépresseurs et opioïdes (Figure 1) [7].



**Figure 1 : Proposition de présentation des Nouveaux produits de synthèse (NPS).** Le cercle extérieur indique les substances psychoactives classiques, le cercle intérieur donne des exemples de NPS.  
 The Drugs Wheel - NPS/Established version 1.0.4 • 15 avril 2022 [NPS/Established version 1.0.4 • 15/04/2022. [http://www.thedrugswheel.com/downloads/TheDrugsWheel\\_IntlEng\\_1\\_0\\_4.pdf](http://www.thedrugswheel.com/downloads/TheDrugsWheel_IntlEng_1_0_4.pdf), consultée le 01/10/2022.].

Cependant, cette classification qui se base sur les effets recherchés (c'est-à-dire, sur une classification des drogues selon le diagramme de Venn) peut revêtir un caractère restrictif lorsqu'il s'agit des NPS compte tenu de l'importance de deux classes : NPS stimulants et NPS hallucinogènes. De même, une classification selon les toxidromes sera également restrictive car elle est dominée par les syndromes adrénérurgique/sympathomimétiques et sérotoninergiques, même si quelques NPS donnent lieu à un toxidrome spécifique, tels que les nouveaux opioïdes de synthèse (syndrome opioïde). Une classification sur la base des structures chimiques (ou d'un noyau pharmacophore) peut être proposée, mais elle est complexe. Une version très simplifiée est proposée dans le **tableau 1**.

**Tableau 1 : Proposition de classification chimique simplifiée des NPS.**

- **Cannabinoïdes de synthèse**
- **Dérivés synthétiques de la cathinone**
- **Autres dérivés de la phényléthylamine**
  - 2C
  - 25X-NBOMe
  - DOx
  - méthylthioamphétamines
  - chloroamphétamines
  - paraméthoxyamphétamines
  - aminoindanes
  - aminopropylbenzofuranes
  - pipradols
- **Tryptamines**
- **Pipérazines**
- **Opioides**
- **Benzodiazépines**
- **Arylcyclohexylamines**
- **Autres**
  - dérivés de la cocaïne
  - diphénidine – MXP
  - méthiopropamine
  - ...

A côté des cannabinoïdes de synthèse, des dérivés synthétiques de la cathinone et des nouveaux opioïdes de synthèse (qui font l'objet de paragraphes spécifiques ci-après), de nombreux NPS sont dérivés de la phényléthylamine. Ainsi, il existe un grand nombre de substances, pour la plupart initialement synthétisées par Alexander Shulgin, dont l'acronyme comporte l'indication du substituant (C : chlore ; B : brome ; I : iode ; T : thioalkyle ...) en position para (2C-) venant compléter les deux radicaux méthoxy du noyau phényl, tels que 2C-B, 2C-I, 2C-E. Ce sont essentiellement des hallucinogènes [8]. D'autres substances sont apparues dans les années 2010, tels que celles de la série du bromodragon-fly, fortement agonistes 5-HT<sub>2A</sub>, ou d'autres NPS possédant à la fois des effets amphétamine-like et MDMA-like, tels que la 4-FA (4-fluoroamphétamine) [9].

Les 25X-NBOMes sont des dérivés des 2C- obtenus par adjonction de radicaux *N*-2-méthoxybenzyl. Puissants agonistes sérotoninergiques, ils sont souvent présentés en buvard comme le LSD, avec des effets hallucinogènes rapportés comme équivalents à ceux de ce dernier. En pratique, le 25I-NBOMe est le NPS le plus rapportés, mais ce sont souvent des mélanges de 25X-NBOMes qui se retrouvent présents dans les produits consommés. Ils sont à l'origine d'une toxicité sérotoninergique marquée (hyperthermie, convulsions) et sont fortement métabolisés [10,11].

Comme la série des 2C-, les DOx ont été pour la plupart initialement synthétisées par Alexander Shulgin, et dérivent directement de la mescaline : DOC, DOM, DOB, DOI ... Relativement simple à synthétiser, leur diffusion demeure limitée en Europe. Leurs effets hallucinogènes sont modérés (souvent qualifiés de « psychédéliques »).

La 4-MTA (méthylthioamphétamine) est le chef de file des méthylthioamphétamines (4-MTEA, 4-MTPA, 4-MTDMA, ... ) qui sont des inhibiteurs de la monoamine oxydase, stimulants et euphorisants. De même, la 4-CMA (4-chlorométhamphétamine) est le NPS à la base de la classe des chloroamphétamines. Émergents en Europe en 2015, ces NPS, dont les effets psychoactifs sont de longue durée mais peu documentés, sont dits neurotoxiques.

Les paraméthoxyamphétamines (PMMA, PMA, PMEA, PMDMA, ...) circulent en France depuis les années 2000. Ce sont des NPS hallucinogènes et euphorisants (mais non entactogènes) qui présentent une toxicité sérotoninergique.

Les aminoindanes sont des NPS stimulants et empathogènes. A partir du chef de file, le 2-AI, de nombreux autres NPS de cette classe ont circulé (surtout entre 2010 et 2015) : 5-IAI, MDAI, MMAI, MDMAI, ...

Le 5-APB et le 6-APB demeurent les principaux représentants des aminopropylbenzofuranes. Entactogènes, stimulants, et hallucinogènes, ils présentent une toxicité cardiaque.

La classe des pipradols a pour origine le méthylphénidate, principe actif de la RITALINE. Les dérivés dopaminergiques de cette classe (éthylphénidate, isopropylphénidate, 2-diphénylméthylpyrrolidine, ...) sont essentiellement dopaminergiques.

La grande classe de tryptamines, NPS hallucinogènes, trouve ses modèles dans le monde végétal et animal (bufoténine, psilocine, ...) et a pour chef de file la DMT (*N,N*-diméthyltryptamine). Dans cette classe, il est possible de citer le 5-IT (5-2-aminopropylindole, qui est également un dérivé de la phényléthylamine), l'AMT (alpha-méthyl-tryptamine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et inhibiteur de l'activité MAO), et la famille des 5-MeO. Les NPS de cette famille (5-MeO-DMT, 5-MeO-DALT, 5-MeO-DiPT, ...) sont des agonistes sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>, hallucinogènes et relativement addictogènes, dont les métabolites sont actifs, et qui possèdent une toxicité marquée [12]. Une autre famille de NPS dérivés de la tryptamine est émergente, les 4-AcO (4-AcO-DALT, 4-AcO-MET, ...) qui sont essentiellement des pro-drogues de la psilocine.

La classe des pipérazines regroupe des NPS qui sont parfois plutôt stimulants et entactogènes, tels la BZP (benzylpipérazine), ou sérotoninergiques, hallucinogènes : TFMPP (3-Trifluorométhylphénylpipérazine), mCPP (méta-chlorophénylpipérazine), 2-MeOPP (1-(2-méthoxyphényl)pipérazine) [13].

La classe des nouvelles benzodiazépines de synthèse (new designer benzodiazépines) a surtout émergée entre 2015 et 2018 : clonazolam, cloniprazépam, diclazépam, deschloroetizolam, étizolam, flubromazépam, flunitrazépam, flubromazépam, flubromazolam, meclonazépam, métizolam, ... Ces NPS présentent la toxicité habituelle de cette classe pharmacologique, parfois de manière exacerbée, et un métabolisme important [14,15].

Les cyclohexanones ou arylcyclohexylamines (dérivés de la PCP), sont des NPS dissociatifs ayant la kétamine pour substance de référence. La plus connue et répandue est la MXE (2-(3-méthoxyphényl)-2-(éthylamino)cyclohexanone), apparue il y a une dizaine d'années et possédant des effets toxiques cardiaques (tachycardie, hypertension) et des risques de convulsion [16]. Depuis les années 2020, de nouveaux dérivés des arylcyclohexylamines ont émergé, d'abord en Asie, aujourd'hui en Europe, tels que la 3-MeO-PCE ou la 2F-DCK [17,18].

Enfin d'autres NPS méritent d'être cités, tels que des dérivés synthétiques de la cocaïne (pFBT (4-Fluorotropacocaïne), diméthocaïne, ...) dont l'usage demeure peu répandu et confidentiel, la diphénidine et la MXP (methoxphenidine) [12] qui sont des NPS antagonistes des récepteurs NMDA, hallucinogènes et dissociatifs, ou la MPA (méthiopropamine), NPS stimulant faiblement euphorisant qui circule en France depuis 2012 [12,19].

### **Les Cannabinoïdes de synthèse**

Les cannabinoïdes de synthèse (CS), également dénommés SCRA (Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists) sont donc des substances qui présentent des effets pharmacologiques identiques à ceux du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), substance psychoactive du chanvre indien. Le premier CS fut le l'HU-210, synthétisé en 1988. Les CS appartiennent à différentes familles chimiques : naphthoylindoles (JWH-018), naphthylméthylindoles (JWH-175), naphthoylpyrroles (JWH-030), phénylacétylindoles (JWH-250), naphthylméthylindènes (JWH-176), benzoylindoles (AM-2233), cyclohexylphénols (CP 47,497), adamantoylindoles (AKB-48), ... Un total de 224 nouveaux cannabinoïdes de synthèse ont été détectés en Europe depuis 2008 et 15 de ces substances ont été signalées pour la première fois en 2021 [1,2]. Aujourd'hui, divers CS circulent en France (JWH-018, AB-FUBINACA, ...) [3,20] mais les usagers s'orientent de plus en plus vers les CS de 3<sup>ème</sup> génération tels que le 5F-ADB (ou 5F-MDMB-PINACA) [21], le SGT-151 [22], le MDMB-4en-PINACA, le MDMB-5F-PICA [23] ou le FUB-AMB [24]. En France, la plupart des CS (soit nominativement, soit leurs familles) sont inscrits sur la liste des substances classées comme stupéfiants rendant illégales leur production, vente, et consommation.

Consommés à but récréatif avec effets recherchés équivalents à ceux du cannabis, les CS étaient initialement disponibles sous forme de « spices » (CS pulvérisés sur un support végétal, puis séchés et broyés) destinés à être fumés après mélange, ou non, avec du tabac. Mais aujourd'hui, ce sont les NPS les plus consommés (en particulier chez les adolescents) à l'aide d'e-cigarettes : e-liquides directement achetés sur l'Internet ou CS ajoutés dans un e-liquide [21,25].

Les CS sont des agonistes puissants du CB1 (affinité pour le CB1 est généralement supérieure à celle du THC) et leur consommation entraînent les effets recherchés (ivresse, euphorie, intensification/modification des perceptions sensorielles et spatiotemporelles) plus rapidement qu'avec le chanvre indien. En revanche, ces effets plus intenses sont souvent de plus courte durée. Les Intoxications aiguës sont plus sévères qu'avec le THC avec notamment la survenue de convulsions (crises généralisées tonico-cloniques) et de troubles cardio-vasculaires (tachycardie prolongée, IDM, HTA). L'usage régulier semble entraîner des complications psychiatriques (épisodes psychotiques avec hallucinations, idées suicidaires et automutilation) plus sévères et fréquentes qu'avec le chanvre indien.

Dans l'organisme, les CS sont fortement métabolisés au niveau hépatique. Les concentrations circulantes de la substance mère sont très faibles (généralement, moins de 1 µg/L), et l'élimination (sous forme de métabolites) est essentiellement urinaire. Sur le plan analytique, quelques tests immunochimiques de dépistage urinaire sont proposés, mais non utilisés en pratique car de très faible sensibilité. Leur recherche (surtout de leurs métabolites) et identification et/ou dosage est réalisé par méthodes de chromatographie liquide avec détection par spectrométrie de masse en tandem (CL-SM/SM) et/ou par spectrométrie de masse haute résolution (CL-SMHR) dans le sang, l'urine, la salive ou les matrices kératinisées (cheveux et ongles) [12,21,26].

### **Les dérivés synthétiques de la cathinone**

La cathinone est un alcaloïde stimulant, structurellement très proche de l'amphétamine, présent dans le khat (*Catha edulis*). Les dérivés synthétiques de la cathinone (DSC) constituent une grande famille de NPS stimulants et/ou, pour certains, hallucinogènes.

Historiquement, le premier DSC fut la methcathinone et le chef de file des DSC est la 4-MMC (méphédronne), mais il en existe de très nombreux autres : les dérivés *N*-alkyl (4-MMC, 3-MMC, 4-MEC, *N*-éthylhexedrone, méthedrone, ...), les dérivés *N*-alkyl-méthylènedioxy (méthylone, éthylone, pentylone, ...), les dérivés *N*-pyrrolidine (alpha-PVP, alpha-PHP, MPHP, ...), et les dérivés *N*-pyrrolidine-méthylènedioxy (MDPV, MDPBP, ...) (Figure 2).

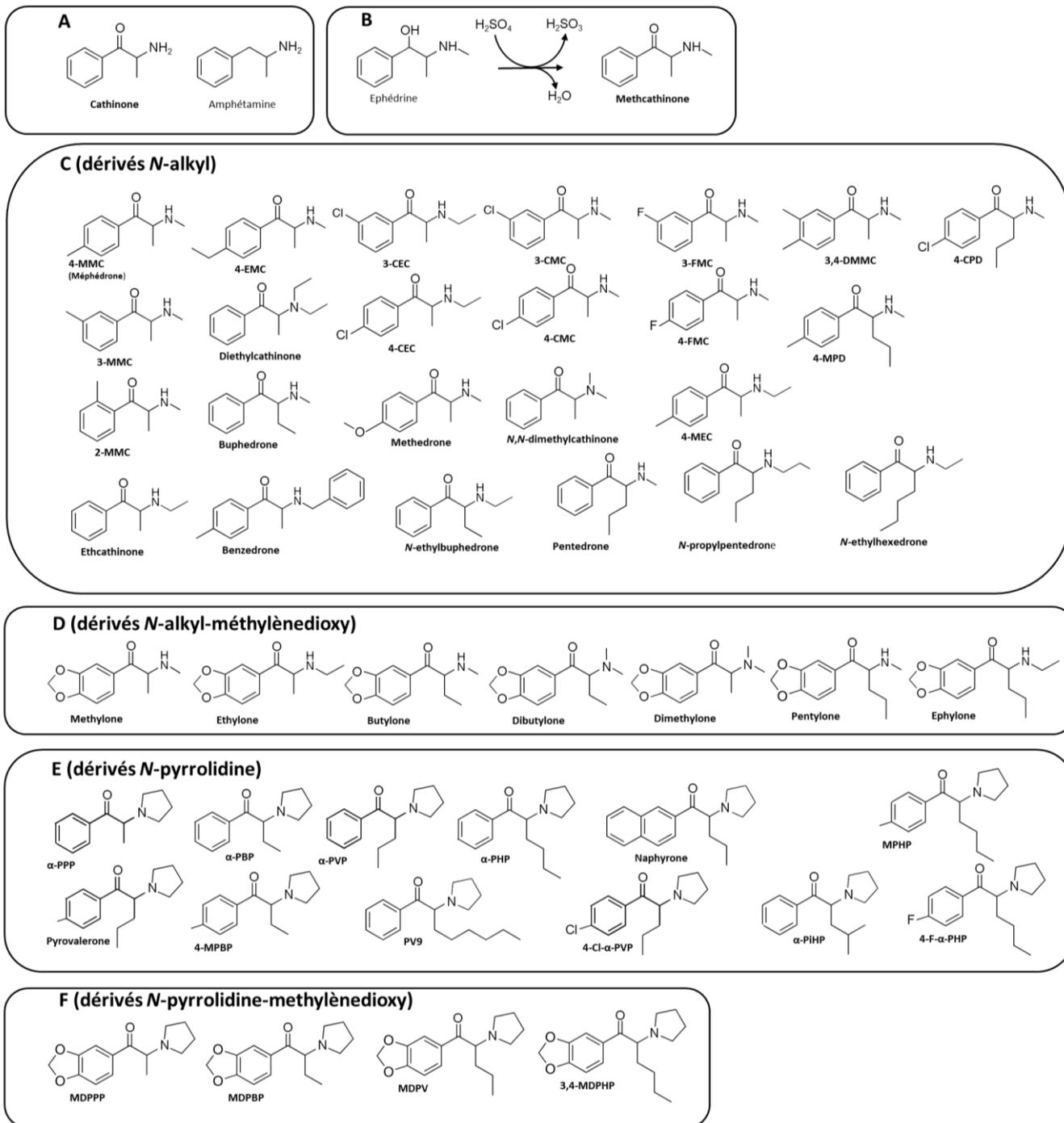
Sur un plan pharmacologique, les DSC développent des effets agonistes dopaminergiques (en particulier au niveau du noyau accumbens favorisant le potentiel d'abus et dépendance), mais également sérotoninergiques. Les effets sont variables d'un DSC à l'autre : certains sont surtout sérotoninergiques (méthedrone, méphédronne), d'autres présentent un profil pharmacologique intermédiaire, proche de celui de la MDMA (méthylone, pentylone), enfin, certains sont essentiellement dopaminergiques (alpha-PVP, MDPV).

Les effets recherchés par les utilisateurs de ces substances récréatives sont donc des effets stimulants (et/ou hallucinogènes) à l'origine d'effets euphorisants et déshinibiteurs. Ces effets liés à la stimulation (incluant l'excitation sexuelle) sont à l'origine du succès des DSC dans le domaine du Chemsex : usage de substances psychoactives avant ou pendant le sexe afin d'améliorer performance, durée et plaisir sexuel, et qui s'observe notamment dans la population des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes [27]. Les DSC (sels et stéréoisomères) sont classés sur la liste des stupéfiants en France, mais ils demeurent accessibles sur l'Internet où ils sont disponibles individuellement sous forme de poudres, et également en mélanges (sels de bains, NRG). Leur coût d'achat est limité : quelques dizaines d'euros le gramme. Ces poudres ne sont généralement pas coupées, ou peu diluées, mais le DSC annoncé par le vendeur n'est pas toujours celui effectivement présent. La consommation des DSC s'effectue par voie intranasale ou injectée (dans le contexte du Chemsex, le terme « slam » désigne alors cette injection ; le risque infectieux se surajoutant aux risques d'usage des DSC), voire orale ou sublinguale.

Les effets toxiques sont d'ordre psychiatrique et somatique : agitation (insomnie et anxiété), troubles cognitifs, épisodes dépressifs, délires psychotiques (confusion, attaque de panique, hallucinations, comportement violent et agressif, idées suicidaires et automutilation), troubles neurologiques (céphalées, vertiges, tremblements, convulsions) et cardio-vasculaires (tachycardie, HTA, douleurs thoraciques, palpitations, arythmie). Plusieurs décès liés à la prise de DSC ont été rapportés en France ces dernières années [28] et les DSC figurent au premier rang des NPS impliqués dans les décès répertoriés dans l'étude DRAMES [6].

## Figure 2. Les principaux dérivés synthétiques de la cathinone

2A. Cathinone et amphétamine. 2B. Synthèse de la methcathinone, et listes non exhaustives et structures chimiques de 2C. Dérivés *N*-alkyl. (2D). Dérivés *N*-alkyl-méthylènedioxy. 2E. Dérivés *N*-pyrrolidine. 2F. Dérivés *N*-pyrrolidine-méthylènedioxy.



Les concentrations sanguines de DSC sont élevées, et peuvent atteindre quelques mg/L. Les DSC subissent un métabolisme hépatique (transformations de phase 1 et 2 en fonction des substances : hydroxylation, *N*-désalkylation par CYP450, sulfo et/ou glucuroconjugaison, acétylation...) et leur élimination est essentiellement urinaire. Il n'existe pas de tests immunochimiques de dépistage urinaire. Certains DSC peuvent donner un résultat positif avec les tests de dépistage urinaires immunochimiques « amphétamine/metamphétamine », mais de manière variable selon le test, le DSC concerné et de la concentration urinaire présente. Leur recherche et identification et/ou dosage est réalisé par méthodes de CL-SM/SM ou CL-SMHR dans le sang, l'urine, la salive ou les matrices kératinisées (cheveux et ongles) [5,12,26,28-31].

## Les nouveaux opioïdes de synthèse

Les Nouveaux Opioïdes de Synthèse (NOS), ou New Synthetic Opioids (NSO) sont des agonistes  $\mu$  non utilisés en thérapeutique humaine qui présentent généralement une activité pharmacologique intense. Ils ont parfois été synthétisés il y a plusieurs décennies à l'occasion d'études pharmacologiques (comme l'AH-7921) mais ils n'ont commencé à apparaître sur le marché des NPS qu'au début des années 2010. Adultérants de poudres d'héroïne ou de fentanyl, les NOS sont des NPS très actifs (et fortement métabolisés entraînant des difficultés de mise en évidence dans les prélèvements biologiques), disponibles à des coûts généralement faibles, difficiles à manipuler du fait des très faibles doses nécessaires, et responsables de nombreux décès (les NOS ont largement participé à la crise des opioïdes aux USA). Les NOS sont dominés (au moins en nombre de substances) par les dérivés du fentanyl. Le plus célèbre d'entre eux est le carfentanil, très fortement soupçonné d'avoir été utilisé par les forces spéciales russes, en 2002, lors de la prise d'otages dans un théâtre à Moscou. Synthétisé en 1974 par Janssen Pharmaceutical, il s'agit d'un opioïde ultra-puissant (1  $\mu$ g est actif chez l'homme), le carfentanil est un agoniste  $\mu$  très sélectif (10 000 fois plus puissant/morphine et 100 fois/fentanyl), et il est, comme la plupart des NOS, très fortement métabolisé. Il existe plus de 200 dérivés du fentanyl et, outre le carfentanil, les plus connus sont l'acétylfentanyl, le furanylfentanyl, l'ocfentanil, le butyrfentanyl, ... Une autre famille de NOS est celle des benzoamides. Le chef de file est historiquement l'AH-7921, mais les plus connus sont l'U-47700 et l'U-69,593. Ces NOS ont véritablement émergé à partir de 2015 avec de nombreux décès en lien avec leur usage en Amérique du Nord, mais également en Europe. Toutefois, le nombre de décès dans lesquels un NOS est impliqué demeure encore aujourd'hui relativement modéré en Europe : en France, une vingtaine de décès ont été répertoriés jusqu'en 2020 impliquant surtout l'ocfentanil, mais également le carfentanil, et l'U-47700 [6,32-34]. Il est intéressant de noter qu'aucun nouveau dérivé du fentanyl n'a été détecté en Europe en 2020 ou en 2021. Toutefois, entre 2020 et 2021, 15 nouveaux opioïdes de synthèse non concernés par la réglementation du fentanyl ont été détectés en Europe, dont neuf benzoamides [1,2].

Les NOS sont très largement utilisés par voie injectable, même s'il existe des rapports d'usage par voie nasale et inhalée en Europe. L'intoxication aiguë (overdose) se présente avec le toxidrome opioïde (troubles de l'état de conscience, bradypnée et myosis punctiforme) et l'administration de l'antidote (naloxone) se fait en titration (obtention d'une fréquence respiratoire > 15/min). Sur le plan analytique, les tests immunochimiques de dépistage urinaire des opiacés ne croisent pas avec les NOS. Des tests immunochimiques dédiés aux dérivés du fentanyl, présentant des sensibilités et des spécificités variables, sont proposés en Amérique du Nord. Leur recherche (substances mères et métabolites) et identification et/ou dosage est réalisé par méthodes CL-SM/SM ou de CL-SMHR dans le sang, l'urine, la salive ou les matrices kératinisées (cheveux et ongles) [5,32-34].

## Conclusion

L'usage des NPS est un phénomène réel en France entraînant de nombreux risques associés : toxicité aiguë, syndrome de dépendance/abus, troubles psychiatriques, risque infectieux. L'amélioration de la prise en charge des problèmes sanitaires et médicaux (par exemple, réduction des risques liés à leur usage par l'information des consommateurs) en lien repose sur une amélioration de leur suivi épidémiologique par un monitoring qui doit gagner en réactivité et efficacité.

En pratique, cette amélioration repose sur les acteurs du domaine médical et médico-légal (cliniciens, toxicologues analystes, médecins légistes, forces de l'ordre). Les analyses toxicologiques ont également une place centrale dans la surveillance et la prise en charge du problème de santé publique lié au NPS, et le rôle de chaque acteur est, avant tout, d'être averti de ce phénomène.

## Références

- 1 - Journal Officiel de l'Union Européenne. Council Decision 2005/387/JHA of 10 May 2005 on the information exchange, risk assessment and control of new psychoactive substances. Official Journal L 127, 20/5/2005, 32-37.
- 2 - United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) World Drug Report 2022 (United Nations publication, 2022)
- 3 - Ameline A, Alvarez JC, Dumestre V, Eysseric H, Gaulier JM, Goullé JP, et al. Recommandations de la SFTA pour la réalisation des analyses toxicologiques impliquant des NPS – version 2021. *Toxicol Anal Clin* 2022;**34(1)**:1-3. Doi : 10.1016/j.toxac.2021.11.004
- 4 - Mégarbane B, Oberlin M, Alvarez JC, Balen F, Beaune S, Bédry R, et al. Management of pharmaceutical and recreational drug poisoning. *Ann Intensive Care* 2020;**10(1)**:157. Doi : 10.1186/s13613-020-00762-9
- 5 - Richeval C, Gish A, Hakim F, Nachon-Phanithavong M, Wiart JF, Humbert L, et al. Prevalence of New Psychoactive Substances in oral fluid samples from French drivers: a longitudinal survey (2016-2020). *J Anal Tox* 2021;**45**:e20–e21. Doi : 10.1093/jat/bkab045
- 6 - Fouilhé Sam-Laï N, Eysseric H, Yahiaoui N, Gaulier JM, Dumestre-Toulet V, Mallaret M. DRAMES (décès en relation avec l'abus de médicaments et substances) et NPS (Nouveaux Produits de Synthèse) : combien de cas depuis 5 ans ? *Toxicol Anal Clin* 2018;**30(2s)**:51-2. Doi : 10.1016/j.toxac.2018.04.0
- 7 - NPS/Established version 1.0.4 • 15/04/2022. Disponible à l'adresse suivante [http://www.thedrugswheel.com/downloads/TheDrugsWheel\\_IntlEng\\_1\\_0\\_4.pdf](http://www.thedrugswheel.com/downloads/TheDrugsWheel_IntlEng_1_0_4.pdf), consultée le 01/10/2022.
- 8 - Grossenbacher F, Saporì JM, Feliu C, Gaulier JM, Marty H, Carolet C. When a law for terrorism Risk provide help for the discovery of New Synthetics Products. *Clin Toxicol* 2015;**53**:364-5. Doi : 10.3109/15563650.2015.1024953
- 9 - Aly SM, Deheul S, Puymirat E, Richeval C, Allorge D, Gaulier JM. Takotsubo cardiomyopathy as a consequence of 4-fluoroamphetamine mono-intoxication documented by toxicological analyses. *Clin Toxicol* 2021;**59(1)**:73-4. Doi : 10.1080/15563650.2020.1757695
- 10 - Boumrah Y, Humbert L, Phanithavong M, Khimeche K, Dahmania A, Allorge D. In vitro characterization of potential CYP- and UGT-derived metabolites of the psychoactive drug 25B-NBOMe using LC-high resolution MS. *Drug Test Anal* 2016;**8(2)**:248-56. Doi: 10.1002/dta.1865
- 11 - Richeval C, Boucher A, Humbert L, Phanithavong M, Wiart JF, Moulisma M, et al.. Retrospective identification of 25I-NBOMe metabolites in an intoxication case. *Toxicol Anal Clin* 2017;**29**:71-81. Doi : 10.1016/j.toxac.2017.01.001
- 12 - Lagoutte-Renosi J, Richeval C, Phanithavong M, Wiart JF, Castex E, Vanhoy X, et al. Hair analysis can support the follow-up addiction care after acute NPS intoxication: illustration by two cases. *Drug Test Anal* 2021;**13(1)**:227-34. Doi : 10.1002/dta.2936
- 13 - Gish A, Baes D, Richeval C, Wiart JF, Hakim F, Grenier C, et al. 2-MeOPP positive hair result in case of urapidil treatment. *Drug Test Anal* 2022. Doi : 10.1002/dta.3380
- 14 - Kintz P, Richeval C, Jamey C, Ameline A, Allorge D, Gaulier JM, et al. Detection of the designer benzodiazepine metizolam, in urine and preliminary data on its metabolism. *Drug Test Anal* 2017;**9(7)**:1026-33. Doi: 10.1002/dta.2099
- 15 - Ameline A, Richeval C, Gaulier JM, Raul JS, Kintz P. Characterization of flunitrazolam, a new designer benzodiazepine, in oral fluid after a controlled single administration. *J Anal Tox* 2018;**42(6)**:e58-e60. Doi : 10.1093/jat/bky012
- 16 - Imbert L, Boucher A, Delhome G, Cueto T, Boudinaud M, Maublanc J, et al. Analytical findings of an acute intoxication after inhalation of methoxetamine. *J Anal Tox* 2014;**38(7)**:410-5. Doi : 10.1093/jat/bku052
- 17 - Gicquel T, Richeval C, Mesli V, Gish A, Hakim F, Pelletier R, et al. Fatal intoxication related to two new arylcyclohexylamine derivatives (2F-DCK and 3-MeO-PCE). *Forensic Sci Int* 2021;**324**:110852. Doi : 10.1016/j.forsciint.2021.110852
- 18 - Gicquel T, Pelletier R, Richeval C, Gish A, Hakim F, Ferron PP, et al. Metabolite elucidation of 2-Fluoro-Deschloroketamine (2F-DCK) using molecular networking across three complementary in vitro and in vivo models. *Drug Test Anal* 2022;**14(1)**:144-53. Doi : 10.1002/dta.3162

- 19 - Gaulier JM, Nouvelles substances : prélèvements biologiques et analyses toxicologiques. Communication orale au XVIIèmes Rencontres Toulousaines d'AddictoVigilance, Toulouse, France, 8 janvier 2013
- 20 - Allibe N, Richeval C, Willeman T, Humbert L, Allorge D, Maignan M, et al. Case reports: four concomitant non-fatal intoxications with AB-FUBINACA and MDMA. *Toxicol Anal Clin* 2017;**29**:101-10. Doi : 10.1016/j.toxac.2016.12.006
- 21 - Salle S, Sevestre C, Richeval C, Hakim F, Allorge D, Gaulier JM. Involuntary 5F-ADB-related intoxication following e-cigarette use. *Int J Legal Med* 2021;**135**(4):1467-70. Doi : 10.1007/s00414-021-02561-8
- 22 - Aknouche F, Ameline A, Richeval C, Shapira AJ, Coulon A, Maruejols C, et al. Testing for SGT-151 (CUMYL-PEGACLONE) and its metabolites in blood and urine after surreptitious administration. *J Anal Tox* 2020;**44**(1):75-80. Doi : 10.1093/jat/bkz011
- 23 - Magny R, Lefrère B, Richeval C, Gaulier JM, Vodovar D, Houzé P, et al. Synthetic cannabinoids identification in e-liquid and biological samples through molecular network approach. *Toxicol Anal Clin* 2022;**34**(3s):s52. Doi : 10.1016/j.toxac.2022.06.62
- 24 - Beaulieu Q, Richeval C, Wargbnier-Chaumont S, Ranaivoson F, Tournebize J, Gish A, et al. Analyse des matrices kératinisées dans les suites d'une intoxication aiguë par du FUB-AMB. *Toxicol Anal Clin* 2021;**33**(4):249-50. Doi : 10.1016/j.toxac.2021.08.005
- 25 - Richeval C, Gaulier JM, Phanithavong M, Wiart JF, Martinez M, Detrez V, et al. Résultats d'analyses d'échantillons dans un laboratoire de toxicologie : ce sont souvent des cannabinoïdes de synthèse. *Toxicol Anal Clin* 2021;**33**(1):35-6. Doi : 10.1016/j.toxac.2020.10.076
- 26 - Gish A, Dumestre-Toulet V, Richeval C, Wiart JF, Hakim F, Allorge D, et al. Trends in the pharmaceutical design of new psychoactive substances detected in oral fluid of drivers around a music festival in south-west France: comparison 2019/2017. *Curr Pharm Des* 2022;**28**:1245-49. Doi : 10.2174/1381612828666220517160545
- 27 - Mariller M, Batisse A, Richeval C, Labrouve V, Martinez M, Allorge D, et al. CHEMSEX, NPS & risk reduction management: Preliminary results of a pilot study. *Toxicol Anal Clin* 2017;**29**(1):47-56. Doi: 10.1016/j.toxac.2016.12.003
- 28 - Lelievre B, Richeval C, Coulon A, Iwanikow D, Brofferio M, Deguigne M, et al. Case report on two-cathinones abuse: MPHP and N-ethyl-4'-methylnorpentadron, with a fatal outcome. *Forensic Toxicology* 2020;**38**:243-54. Doi : 10.1007/s11419-019-00486-x
- 29 - Nachon-Phanithavong M, Richeval C, Gaulier JM, Humbert L, Tournebize J, Kieffer P, et al. Intoxication aiguë et consommation chronique de cathinones chez un polyconsommateur. *Toxicol Anal Clin* 2017;**29**(2s):22. Doi : 10.1016/j.toxac.2017.03.019
- 30 - Becam J, Richeval C, Wiart JF, Gaulier JM, Tuchtan-Torrents L, Desfeux J, et al. 4-methylethcathinone-related death of a slammer, documented with postmortem concentrations. Communication orale au 57th International Meeting of The International Association of Forensic Toxicologists, Birmingham, UK, Septembre 2019
- 31 - Richeval C, Phanithavong M, Humbert L, Wiart JF, Deheul S, Baillieux M, et al. Identification des métabolites de la MDPHP (méthylènedioxy- $\alpha$ -pyrrolidinohexanophénone) et données de concentrations dans les poils corporels : à propos d'un cas d'intoxication d'un slameur. *Toxicol Anal Clin* 2019;**31**(2): s42. Doi : 10.1016/j.toxac.2019.03.056
- 32 - Allibe N, Richeval C, Phanithavong M, Faure A, Allorge D, Paysant F, et al. Fatality involving ocfentanil documented by identification of metabolites. *Drug Test Anal* 2018;**10**(6):995-1000. Doi : 10.1002/dta.2326
- 33 - Gaulier JM, Richeval C, Phanithavong M, Brault S, Allorge D, Dumestre-Toulet V. A case report of carfentanil-related fatality in France. *Toxicol Anal Clin* 2019;**31**(4):323-31. Doi : 10.1016/j.toxac.2019.01.002
- 34 - Richeval C, Gaulier JM, Romeuf L, Allorge D, Gaillard Y. Case report: relevance of metabolite identification to detect new synthetic opioid intoxications illustrated by U-47700. *Int J Legal Med* 2019;**133**(1):133-42. Doi: 10.1007/s00414-018-1969-3