



ADDICTIONS TEAM
Lalanne & Darcq Lab

Les NPS

Pre Laurence Lalanne

Cheffe du Service d'addictologie HUS

Cheffe d'équipe INSERM UMRs_1329 CRBS

Vice-Doyenne Addictions, Santé Mentale et Société- Faculté de Médecine,
Maïeutique et Sciences de la Santé

Qu'est-ce qu'un NPS ?

- Les structures moléculaires des NPS se rapprochent des produits illicites, sans être tout à fait identiques. Cette spécificité leur permet, au moins à court terme, de contourner la législation sur les stupéfiants.
- En France, c'est la fin de la décennie 2000 qui a vu la diffusion d'une grande diversité de nouvelles molécules synthétiques. Elles n'étaient pas inscrites sur la liste des stupéfiants des conventions internationales.

Législation

- Publication d'un arrêté en 2012: un changement majeur dans le classement des nouveaux produits de synthèse.
- Avec cet arrêté, pour la première fois, le législateur a eu recours à une approche dite « générique ». Une grande part des cathinones sont ainsi classées par un seul texte.

Risques

- Les présentations sont commerciales
- Doute sur le caractère synthétique des produits (présentation sous forme d'herbe)
- Utilisent des formes qui suggèrent un contrôle des compositions et des dosages.
- Grande variabilité des dosages entre les NPS
- Leur toxicité chronique ou leur potentiel de pharmacodépendance sont en cours d'investigation scientifique.

Cannabinoïdes de synthèse

cannabinoïdes de synthèse, notamment des ADB-BUTINACA, 4-F-MDMB-BUTINACA (4-F-MDMB-BICA) et MDMB-4en-PINACA (MDMB-PENINACA)

Etat des lieux

- En 2022, un total de 26 nouvelles molécules identifiées (SINTES: Système d'identification national des toxiques et substances de l'OFDT)
- Certains font leur propre e-liquide
- D'autres utilisent des produits confectionnés: PTC - *Pète ton Crâne*, Mad Hatter, Buddha Blues, etc
- Comme il n'y a pas de THC dans les cannabinoïdes de synthèse, ils ne sont pas repérables
- Les cannabinoïdes de synthèse se retrouvent parfois dans des usages d'autres produits adultérés à l'insu du consommateur (héroïne)
- Les cannabinoïdes de synthèse continuent de constituer le type de NPS le plus fréquemment consommé.

Chez les adolescents

- Enquête ESCAPAD (2017) : 3,8 % des jeunes de 17 ans déclarent avoir déjà consommé un produit imitant les effets d'une drogue. Pour 11,8 % d'entre eux : un cannabinoïde de synthèse.

Adultes

- En 2017, le Baromètre santé de Santé Publique France : 1,3 % des 18-64 ans déclarent en avoir déjà fumé, ce qui représente 3 % des expérimentateurs de cannabis et 12 % des usagers dans l'année.
- Les expérimentateurs sont en majorité des hommes (1,7 % vs 0,8 % des femmes) et des moins de 35 ans : 3,5 % des 18-34 ans (4,3 % des hommes et 2,7 % des femmes) ont expérimenté le cannabis de synthèse, contre 0,2 % des 55-64 ans.

Conséquences

- Grande variabilité des dosages entre les NPS, et par conséquent des effets ressentis et/ou indésirables.
- En aiguë : des troubles cardio-vasculaires, digestifs, ou pulmonaires, comme de la tachycardie, des crises convulsives, des difficultés respiratoires, des hallucinations visuelles et auditives, une mydriase, de l'agitation et anxiété, des nausées et vomissements, des maux de tête.
- Quand la drogue est sous forme e-liquide, le consommateur n'a pas la mainmise sur le contrôle de son dosage. En cas d'erreur, cela peut être fortement préjudiciable. C'est le cas du « Buddha Blues », « Pète ton crâne ».
- large prédominance des dérivés indazole-3-carboxamide (L'ADB-BUTINACA demeure le NPS le plus fréquemment identifié en étant présent dans la moitié des collectes, suivi du MDMB-BUTINACA, MDMB-4en-PINACA et du MDMB-INACA).

Conséquences chroniques

- Addiction aux cannabinoïdes de synthèse avec des signes de sevrage à l'arrêt des produits
- Des atteintes cognitives peuvent être présentes
- Globalement les conséquences médicales à long terme sont moins bien connues

Phénéthylamines

Phénéthylamines

- La MDMA (3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine), l'amphétamine et les cathinones sont des drogues de synthèse stimulantes de la famille des phénéthylamines qui ont pour propriétés de dissiper les sensations de fatigue et de faim, de provoquer un sentiment d'euphorie et d'hyperconcentration, de confiance en soi, et de faciliter la communication.
- Ce sont des substances stimulantes dont certaines possèdent des propriétés hallucinogènes. Elles sont souvent plus puissantes, plus dangereuses et plus addictives que les drogues classiques.

MDMA: empathogènes
et entactogènes et de
résistance à la fatigue.
À forte dose, c'est un
produit hallucinogène

L'amphétamine
possède
principalement des
propriétés stimulantes
et anorexigènes.

Chez les ados

- L'enquête internationale *European School Survey Project on Alcohol and other Drugs* (ESPAD) permet de situer la France par rapport à la plupart des autres pays européens pour les jeunes âgés de 15-16 ans. En 2019, parmi les jeunes européens de 15-16 ans, l'expérimentation de MDMA s'élevait à 2,3 %, la France

Chez les adultes

- En 2022, en France, 8,2 % des 18-64 ans ont expérimenté la MDMA, tandis que la consommation dans l'année ne concerne que 1,8 % de cette population. Les tranches d'âge les plus concernées par l'expérimentation sont les 25-34 ans (13,8 % d'expérimentateurs) et les 35-44 ans (11,6 %).
- Pour les amphétaminiques, le niveau d'expérimentation était de 4,3 % parmi les 18-64 ans.

Les Cathinones

Utilisation dans le domaine du Chemsex

- Avant ou pendant le sexe afin d'améliorer performance, durée et plaisir sexuel: la population des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
- Risque d'IST d'autant plus qu'injecté (Slam)
- 3-MMC (très utilisée à partir de 2010) à partir de la 4-MMC
- 4-méthylethcathinone (4-MEC),
- très proche de la 4-MMC, la 3-chloromethcathinone (3-CMC, qui tend à remplacer actuellement la 3-MMC) en remplaçant un groupement méthyle par un chlore, etc.

Cathinones

- Les cathinones substituées, synthétiques, dérivent de la structure de la cathinone, produit naturel extrait du khat.
- Il existe plus de 50 représentants de la classe mais les plus utilisés à l'heure actuelle sont la méphédronne, la MDPV et la 4-MEC.

Ce sont des produits accessibles sur Internet, vendus sous des appellations diverses type NRG, produits chimiques, engrais pour plante ou sels de bain sans rapport avec l'usage réel du produit.

Ces substances présentent des propriétés stimulantes, entactogènes et psychodysleptiques globalement comparables à celles des autres stimulants (amphétamines, cocaïne) quoique vraisemblablement de moindre intensité.

Leur mécanisme d'action est une inhibition de la recapture de dopamine, sérotonine et noradrénaline.

Un puissant euphorisant

- Les effets positifs rapportés par les usagers sont une empathie, une stimulation, de l'euphorie et une meilleure appréciation de la musique.
- Les cathinones sont souvent consommées avec de l'alcool ou d'autres substances (cocaïne, cannabis, kétamine, MDMA).
- La prise est en règle générale orale mais elle peut-être accessoirement nasale.

Des effets négatifs

- Les effets indésirables rapportés incluent des effets comportementaux (anxiété, confusion, hallucinations, violence) ou des manifestations physiques (hyperthermie, rhabdomyolyse, tachycardie, hypertension, infarctus du myocarde).
- La méphedrone a été classée sur la liste des stupéfiants en 2010 et les autres cathinones ont fait l'objet du premier classement « générique » français en 2011.
- Deux études menées en France ont permis de montrer leur incidence, avec 232 cas recensés ayant conduit à des investigations médico-légales entre 2018 et mars 2023, car à l'origine d'intoxications sévères, de décès, ou de soumissions chimiques. 50 décès.

Les psychédéliques

Psychotria Elata

- Toutes les drogues peuvent avoir des effets psychotomimétiques c'est-à-dire simuler et provoquer des manifestations psychotiques.
- Mais seules certaines sont particulièrement associées à des manifestations hallucinatoires:
- **les psychédéliques hallucinogènes:** LSD, Mescaline, Psylocybin(Psylocyn), DMT (diméthyltryptamine dans Psychotria ou Anadenanthera, mais existant aussi sous forme synthétique), MDMA
- **Les anesthésiques dissociatifs:** la kétamine (synthèse en 1962 par Calvin Stevens, Ketalar, administrée aux blessés de guerre au Vietnam)

Anadenanthera

Champignons hallucinogènes

Les psychédéliques hallucinogènes

Psychédéliques (Humphrey Osmond, 1957)

- Hallucinogènes et non hallucinogènes (cannabis, MDMA) qui interagissent avec le système sérotoninergique et dopaminergique et d'autres systèmes?
- Les plus vieilles drogues utilisées: grecs, aztèques, Olmèques, Maya, etc.. chamanisme
- Ex du LSD:
 - surtout agoniste 5HT_{2A} mais aussi d'autres récepteurs 5HT_{1A}, 5HT_{2B}, 5HT₆, 5HT₇ puis DR₂, DR₁, DR₄ (mPFC, DR, VTA)
- La stimulation du système sérotoninergique et indirecte dopaminergique

Epidémiologie

- Plutôt des croyants mystiques ([Lerner and Lyvers \(2006\)](#))
- À l'aide des données 2001-2004 tirées de l'enquête nationale sur la consommation de drogues et la santé (NSDUH: National Survey on Drug Use and Health), Dans un large échantillon de répondants, 13,4 % ont déclaré avoir consommé des psychédéliques au cours de leur vie.
- Réponse varie en fonction de la dose, de l'état émotionnel de la personne, âge, éducation, traits de personnalité etc... (Studerus et al., 2012)

Effets de la Psylocybin

- Turton et al (2014) sur 15 sujets volontaires:
- Durée des effets 10 à 15 minutes
- altérations des sensations somatosensorielles, visuelles, auditives et proprioceptives ont été signalées,
- changements dans la perception du temps, soit une accélération, soit un ralentissement.
- Dans l'ensemble, les sujets ont trouvé l'expérience difficile à décrire, mais la plupart l'ont trouvée agréable et positive.
- Décrite plus d'un an après comme une expérience très positive spirituellement (Griffith et al., 2006, 2008, 2011). Et une étude menée par Griffith montre une ouverture au monde plus importante dans les 16 mois qui suivent la prise en cas d'expérience mystique: un changement de personnalité (Costa et Crae, Personality Inventory (émotion, imagination, sensibilité à l'art....)).
- Pas de déficit cognitif

Effets du LSD

- Etude sur 16 volontaires (Schmid et al., 2015) étude randomisée LSD vs placebo en crossover:
- Altération de la conscience avec hallucinations visuelles, synesthésie audio-visuelle et phénomènes de déréalisation et de dépersonnalisation vécus positivement sur une période de 12h
- Le LSD a augmenté le bien-être subjectif, le bonheur, la proximité avec les autres, l'ouverture et la confiance.
- Augmentation de la température corporelle, dilatation des pupilles, pression artérielle et rythme cardiaque

Effets du LSD

- Dans une autre étude, ont testé chez 10 volontaires sains les effets sur la suggestibilité et la créativité (Carhart-Harris et al., 2015)
- le LSD augmente la suggestibilité, l'imagination mais pas l'imagerie mentale. L'augmentation de la suggestibilité était directement corrélée à l'état de conscience
- Enfin les effets sont intensifiés par la musique

Problèmes somatiques induits

- Peu d'effets addictifs sauf en cas de troubles anxieux avec attaque de panique (Bonn-Miller et al., 2007)
- Effets sérotoninergiques: nausées, céphalées, tachycardie
- Des cas de décès par overdose, rares cas de psychose prolongée
- Infarctus,
- Convulsions, agitation

Problèmes psychiatriques induits

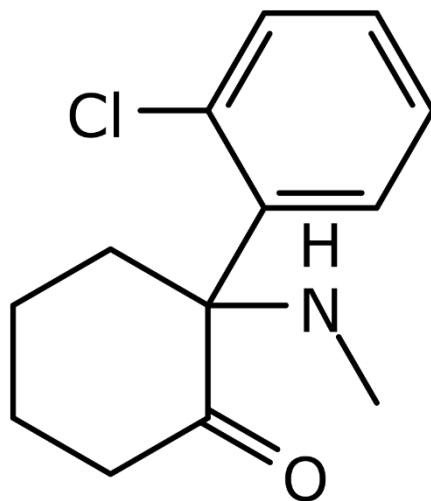
- Flashbacks, badtrips: réexpérimentation d'une scène
- Perception de mouvements en périphérie, des halos visuels etc..., des troubles psychotiques induits
- Attention relargage possible des années après sous l'effet du stress
- Krebs et Johansen (2013) : Aucune association significative n'a été trouvée entre l'utilisation au cours de la vie de tout psychédélique ou l'utilisation de LSD au cours de l'année écoulée et le taux accru de tout problème de santé mentale

Suicidalité et Psychédélique

- Dans un rapport plus récent de Hendricks et al. (2015):
relation entre l'utilisation d'un psychédélique classique et la détresse psychologique et la suicidalité chez plus de 190 000 répondants américains regroupés à partir du NSDUH pour 2008-2012.
- La consommation d'un psychédélique au cours de la vie a été associée:
réduction significative des risques de détresse psychologique au cours du mois précédent
réduction de pensées suicidaires au cours de l'année précédente
réduction de planification suicidaire au cours de l'année précédente ou de tentative de suicide au cours de l'année précédente.

Les anesthésiques dissociatifs

La ket!



La Ket du high!

Anesthésiques dissociatifs

- Action via récepteur NMDA, bloque la fixation sur les neurones GABA au niveau du noyau réticulé du thalamus conduisant à une désinhibition des neurones dopaminergiques et un relargage de dopamine.
- Activité de GSK-3, protéine kinase régulatrice de la réponse inflammatoire
- Demie-vie 2-4h
- Voie d'administration: nasale, intramusculaire, intraveineuse, fumée

Epidémiologie

- La dose pour l'usage récréationnel est de 15 à 20% inférieure à celle pour l'anesthésie
- Une étude aux USA estimait à 2,3 millions d'utilisateurs (ados/adultes) en 2006 (Administration, 2008) avec une augmentation du nombre de décès par 10 entre 1999-2008 (Morgan et al., 2012)
- En France...

Quels effets Psy? En aigu:

- Sédation et anesthésie avec des hallucinations au réveil et euphorie
- Expérience dissociative: de sortie hors du corps(Muetzelfeldt et al., 2008, Wilkins et al., 2012)
- A petite dose: relaxation (K-land)
- A haute dose: rêve vécu/onirisme (K-hole)
- Entraîne en aigu une rupture de la mémoire (verbale, spatiale) et des capacités d'apprentissage (Chan et al., 2013; Morgan et al., 2010); aussi sur les mécanismes cognitifs associés au suicide (Price et al., 2014; Solé et al., 2015)

Quels effets Psy? En chronique:

- Hallucinations, délires, froideur des affects, troubles cognitifs, etC..
des symptômes positifs et négatifs schizophrenic like
- Important, souvent sont rapportées à haute dose des hallucinations
auditives (Powers lii et al., 2015)
- Trouble addictif via son action dopaminergique

Quels effets Somatiques?

- Palpitations, tachycardie, douleur thoracique en aigu
- Douleurs abdominales et urinaires (inflammation de l'uretère, de la vessie...)
- Atteinte de l'épithélium et fibrose
- On a vu des réaction emphysemateuse globale, emphysème cutané, emphysème pulmonaire, des atteintes hépatiques

A l'arrêt

- Dysphorie, craving, anxiété, troubles du sommeil puis une fatigue, une perte d'appétit et une somnolence (Chen et al., 2014)
- Traitement de l'arrêt chez les abuseurs ayant des atteintes périphériques:
- Pas de traitement spécifique mais, antibiotiques, anti-inflammatoires et des anticholinergiques
- Sur le plan de l'abus, la lamotrigine pourrait être aidante (Huang et al., 2016) mais rien de clair

Nouveaux Opioïdes de Synthèse

Les NOS

- agonistes μ non utilisés en thérapeutique humaine apparus 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)
- coûts faibles, responsables de nombreux décès (les NOS ont largement participé à la crise des opioïdes aux USA).
- 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 μg est actif chez l'homme), le carfentanil est un agoniste μ très sélectif (10 000 fois plus puissant/morphine et 100 fois/fentanyl)

Les NOS

- 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 (Pink; 7,5X plus puissant que la morphine) 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.
- En France, une vingtaine de décès ont été répertoriés jusqu'en 2020 impliquant surtout l'ocfentanil, mais également le carfentanil,

Les NOS

- 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
- L'antidote (naloxone) se fait en titration (obtention d'une fréquence respiratoire $> 15/\text{min}$).
- Sur le plan analytique, les tests immunochimiques de dépistage urinaire des opiacés ne croisent pas avec les NOS.

Les Nitazènes

- Famille des nitazènes appartient aux Nouveaux Opioïdes Benzimidazolés.
- Agonistes particulièrement puissants et sélectifs des récepteurs opioïdes mu.
- Toxidrome opioïde avec triade typique associant myosis, dépression centrale et respiratoire.
- Risque accru d'overdose sévère, avec mise en jeu du pronostic vital voire décès.
- Naloxone efficace, garder à l'esprit la possible nécessité d'administrations répétées et de posologie plus élevée que celle requise avec héroïne ou morphine.

Les Nitazènes

- synthétisés à la fin des années 50 comme potentiels médicaments antalgiques, leur développement fut interrompu du fait d'un
- rapport bénéfice/risque défavorable. Oubliés pendant plusieurs décennies, ils refont surface en 2019 avec l'isotonitazène. Depuis
- on observe une diversification et un renouvellement régulier des nitazènes détectés, au niveau mondial comme en France.

Risque d'Overdose

- Les intoxications au nitazène ont été documentées en milieu hospitalier
- Les difficultés étaient liées à la nécessité de prolonger de hautes doses de naloxone IV du fait de l'imprédictibilité de la puissance de ces substances

GBL/GHB

GHB/GBL

- Le GHB (gamma-hydroxybutyrate) comme le GBL (gamma-butyrolactone) sont des composés chimiques dilués dans des solvants liquides, détournés de leurs usages médical ou industriel à des fins récréatives.
- Troubles de la coordination motrice plus ou moins intenses et durables, parfois suivies de troubles de la perception puis une somnolence allant parfois jusqu'à la perte de conscience.

GHB

- Le GHB (gamma-hydroxybutyrate) est une molécule de synthèse utilisée en médecine pour le traitement de la narcolepsie et comme anesthésiant, qui agit sur les récepteurs GABA comme l'alcool ou les benzodiazépines.
- Ses effets attendus sont l'ébriété, la désinhibition, l'augmentation de la libido, la sédation et l'euphorie. Il se présente généralement sous la forme d'un liquide incolore et inodore, plus rarement sous forme de poudre blanche. Il est classé dans la liste des stupéfiants en France en 1999.
- A partir des années 1990, le GHB est un produit impliqué dans des cas d'agression sexuelle, étant parfois ajouté à la dérobée dans les verres dans un objectif de soumission chimique de la victime facilitant une agression.

GBL

- Le GBL (gamma-butyrolactone, couramment appelé « G ») est un solvant industriel liquide, précurseur chimique du GHB, qui, une fois ingéré, est rapidement métabolisé dans l'organisme en GHB après absorption.
- Effets identiques à une consommation de GHB, quoique plus rapide et d'une durée plus courte (une à deux heures contre trois à quatre heures).
- A la fin des années 2000, il y a une intensification des consommations de GHB/GBL en espace privé liée au développement du chemsex

Ados

- Enquête EnCLASS: chez les lycéens, le niveau d'expérimentation du GHB maintient un niveau stable entre 2018 et 2022: 1,5 % déclarent avoir expérimenté le GHB en 2022 et 1,1 % en 2018.

Chez les adultes

- La consommation de GHB ou GBL a été de nouveau mesurée lors de l'enquête EROPP 2023. Ainsi, 0,7 % des personnes de 18 à 64 ans déclarent en avoir consommé au cours de leur vie.
- Les estimations nationales de la prévalence de la consommation du GHB dans les populations adultes et scolaires sont faibles.

Effets négatifs

- Bad trips, des malaises « à tonalité cauchemardesque »
- A forte dose, le GHB et le GBL ont des propriétés amnésiantes et hypnotiques.
- Le GBL exige un dosage extrêmement précis pour avoir les effets positifs (ml): l'intoxication aiguë qui peut entraîner des convulsions, une perte de conscience (appelée « G-hole » par les usagers familiers de ce produit) et une dépression respiratoire, avec un risque de décès.
- Consommation chronique : dépendance, avec un effet de tolérance particulièrement marqué.
- A long terme neurotoxicité, maladies cardiaques, problèmes respiratoires.