

# TROUBLES LIÉS AUX NOUVEAUX PRODUITS DE SYNTHÈSE

DESC d'Addictologie - Module 5  
Nantes, 21 Mars 2018

Dr C. Victorri-Vigneau  
Dr J. Cholet

# PLAN

1. Mise en évidence de phénomènes émergents: les NPS
2. Données épidémiologiques
3. Les NPS
4. Le CHEMSEX et le SLAM
5. En clinique, ça donne quoi ?
6. En pratique, on fait quoi?
7. Conclusion

# SURVEILLANCE NATIONALE: ADDICTOVIGILANCE

- Réseau national d'addictovigilance
  - 13 centres coordonnés par l'ANSM
  - Triple mission de vigilance sanitaire
  - Réseau de pharmacologue
- Outils particuliers
  - Cliniques
  - Enquêtes épidémiologiques: OSIAP, OPPIDUM, Soumission chimique, SINTES
- Tout a commencé en 2000.....

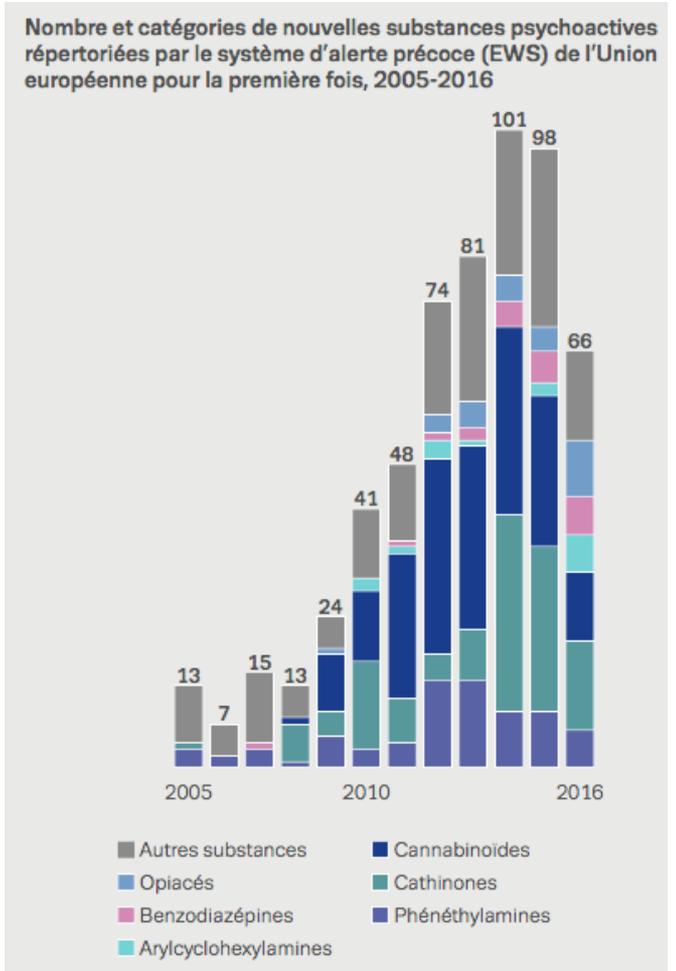
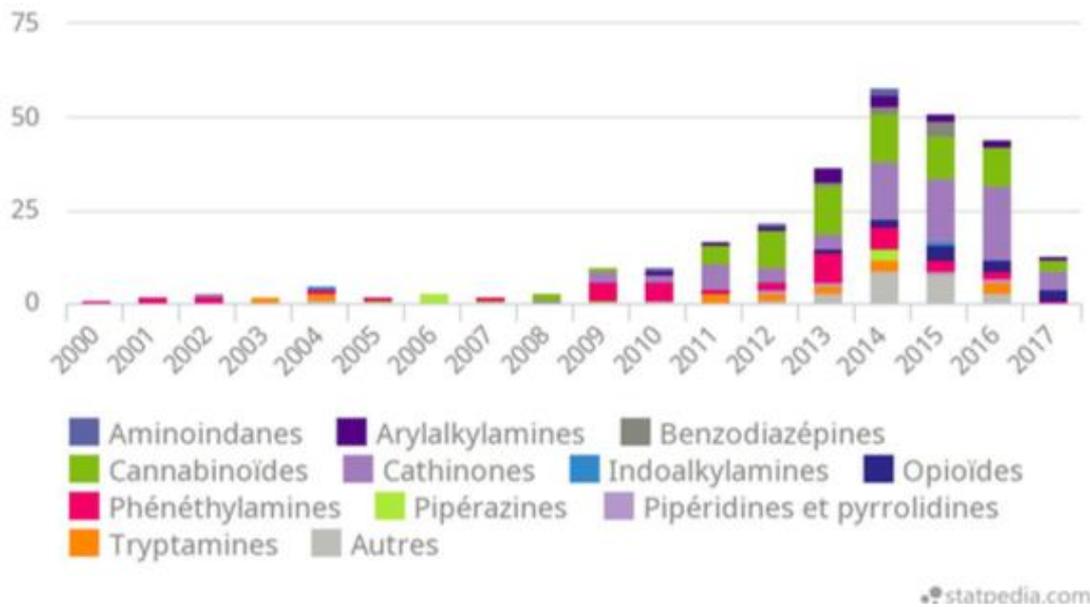
# NOUVEAUX PRODUITS DE SYNTHÈSE NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES-NPS

- Drogues de synthèse créées pour contourner les lois existantes
- Correspondent à des analogues ou dérivés de médicaments ou drogues existants
- Obtenues en modifiant les structures chimiques à des degrés variables
  
- Premières identifications en France datent de 2008
- Grand public: 2010 avec la méphédrone

# NOMBRE D'IDENTIFICATIONS de NPS

## Entre 2000 et 2017

### En France et en Europe



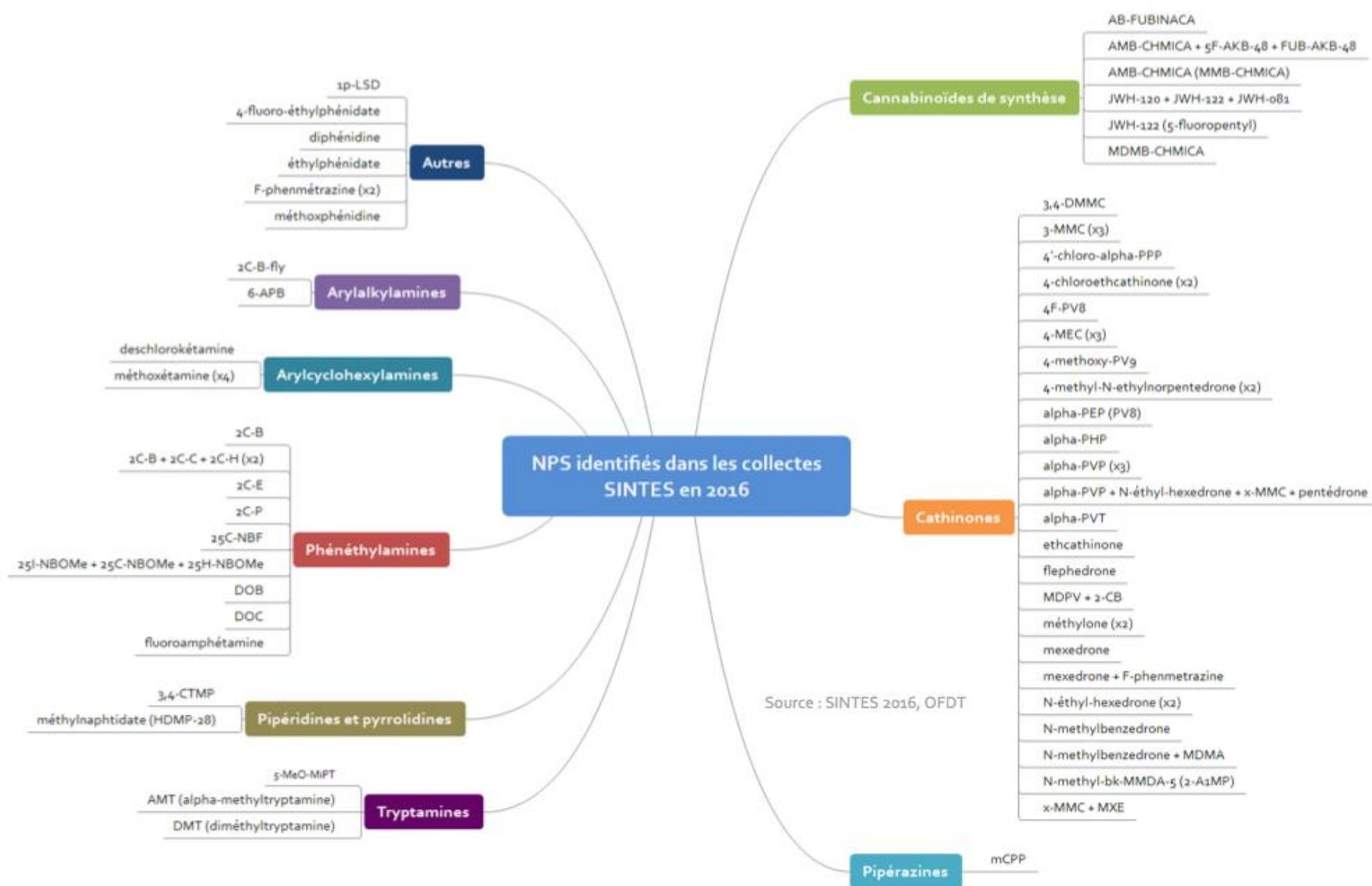


Figure 6 : Nouveaux produits de synthèse (NPS) identifiés dans les collectes SINTES ( Système d'identification nationale des toxiques et substances) entre janvier et juillet 2016, classés par famille et par échantillon.

# RÉPERTOIRE DES NPS EN France

OFDT

Juin 2017

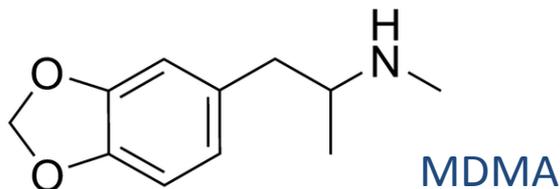
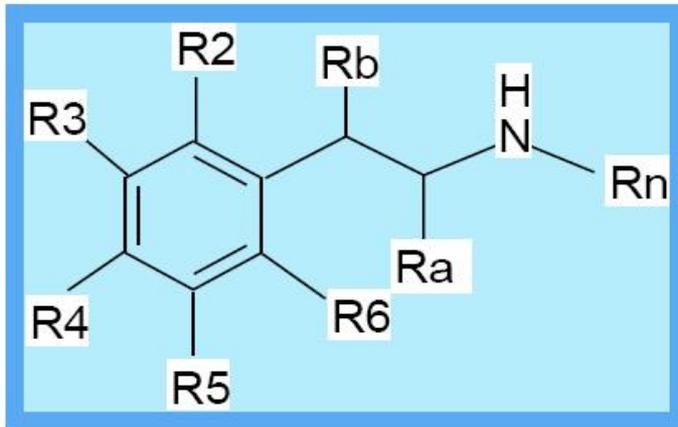
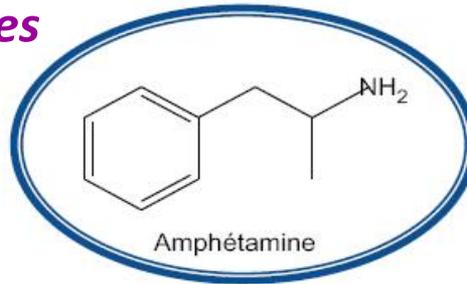
Cathinones	Pipérazines	Arylkylamines & Arylcyclohexilamines	Phénéthylamines	Tryptamines	Cannabinoides	Opioides	Autres
<b>2002</b>	<b>2005</b>	<b>2005</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2008</b>	<b>2013</b>	<b>2004</b>
Bupropion	mCPP	Tiletamine*	4-MTA*	AMT	CP47,497 (CB+C10)*	AH-7921	Asarone
<b>2006</b>	<b>2006</b>	<b>2010</b>	<b>2001</b>	<b>2001</b>	<b>2008</b>	<b>2014</b>	<b>2005</b>
Meghedrone*	SZP	x-APB	2C-B*	DMT	JWH-018*	Acetylferfentanyl	Tiletamine*
<b>2009</b>	<b>2009</b>	<b>2011</b>	<b>2011</b>	<b>2004</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2010</b>
3-FMC*	pCPP	4-MeO-PCP	2C-T-1*	5-MeO-DIPT	JWH-073	Despropionyl-2-fluoro fentanyl	MDAI
4-fluoroethylcathinone*	<b>2007</b>	<b>2007</b>	<b>2011</b>	<b>2011</b>	<b>2011</b>	<b>2015</b>	p/HT
Methylone*	DBZP	Methoxetamine*	2C-T-2*	4-ACO-DMT	AM-2201	Ocfentanil	x-APB
<b>2010</b>	<b>2009</b>	<b>2012</b>	<b>2004</b>	<b>2004</b>	<b>2011</b>	<b>2011</b>	<b>2011</b>
4-MEC*	pPPP	MPA / methylthienylpropamine	TMA-1*	4-ACO-MIPT	JWH-019	p-desmethyltramadol	U-47,700
Ethylcathinone	<b>2014</b>	<b>2012</b>	<b>2005</b>	<b>2012</b>	<b>2012</b>	<b>2012</b>	<b>2012</b>
<b>2011</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>	<b>2005</b>	<b>2012</b>	<b>2012</b>	<b>2015</b>	<b>2015</b>
alpha-PVP*	MBZP	MDHOET	5-APDB	5-MeO-DALT	JWH-250	Furanylfentanyl	MPA / methylthienylpropamine
BMDB*	Methoxy Piperamide	2-MeO-Ketamine	5-MAPB	5-MeO-MIPT	5F-UR-144	Metafluorofentanyl	2-Aminoindan
Butylone*		N methyl PEA	x-APDB	4-NO-MIPT	HU-331	W-15	5-APDB
Ethylone*		1-PEA	x-EAPB	5-MeO-Tryptamine	JWH-081		Etacualone
MDPV*		4-FMP* ou 4-FA*	x-MAPB	4-IMP*	JWH-122 (5-fluoropentyl)		Ethylphenidate
Pentedrone*		DOB		4-ACO-DIPT	JWH-122 N(4-penteryl)		<b>2013</b>
Pentylone*		2C-B-FLY		4-NO-DET	JWH-200		2-DPMP
<b>2012</b>		3-MeO-PCP		4-HO-MET	Methanandamide		2-MeO-Ketamine
bk-MDMA*		bk-MPA		4-HO-MET	RCS-4		5-MAPB
Isoethylcathinone*		<b>2015</b>			UR-144		Flubromazepam
MOPPPP*		2C-D			UR-144 (2H)		Methoxyphenidine
N-ethylbuphedrone*		5-APB			<b>2013</b>		N-ethylorketamine
<b>2013</b>		Benocyclidine			5F-AB-PINACA		Phenibut
alpha-PBB*		Deschloro-N-ethyl ketamine			5F-AKB-48		x-APDB
alpha-PVJ*		Methamphetamine			5F-PS2		x-EAPB
MDPP*					AB-FUBINACA		x-MAPB
NPHIP*		<b>2016</b>			APICA		<b>2014</b>
<b>2014</b>		3,4-DMMMA			Aginaca		2-MeO-Diphenidine
2-FMC*		5-EAPB			BB-22		3-MeO-PCP
3-CMC/Clophedrone*		Deschloroketamine			JWH-303		4,4'-DMAR
3-MeO-MC*		Thiopropamine			JWH-307		5-IAI
3-MMC*					PB-22		bk-MPA
4-EEC*					RH-34		D2PM
4-EMC*					STS-135		Diclazepam
4F-alpha-PVP*					<b>2014</b>		Dimethocaine
4F-Pentedrone					5-CI-UR-144		Diphenidine
4-MeO-alpha-PEP*					5F-AMB		Etizolam
4-methyl-N,N-diethylcathinone*					5F-MN-24		LSZ
4-methyl-N-ethylorpentedrone*					AB-CHMINACA		Meghtetramine
alpha-PEP / PVB*					AM-1220		Methylphenidate
Brepredrone / 4-BMC*					AM-2201 indazole analogue		(HMP-28)
MBDB*					AM-2232		N-methyl-2AI
N-methyl-bk-MMDA-2*					FUB-PB-22		3,4-CTMP /
<b>2015</b>					JWH-018 adamantyl carboxamide		3,4-dichlorométhylphénidate
1-naphyrone*					/ APICA		Framiracetam
2-MMC*					JWH-018 indazole analogue		<b>2015</b>
3,4-DMMC*					JWH-018 quinolinecarboxylate		1p-LSD
4-CMC / clophedrone*					analogue (PB-22)		2-AMPH
5-BPDI*					SDB-006		3F-Phenmetrazine
alpha-PHP*					THU-2201		4-methylpentan-2-amine / DMBA
alpha-PNP*					<b>2015</b>		5-HTP
Buphedrone*					5F-AB-FURPPYCA		ALD-52
Dipentylone*					5F-MDMB-PINACA		Benocyclidine
Ethylhexedrone (NEH)*					5F-PY-PICA		Clonazepam
Hexedrone					ADB-CHMINACA		Deschloro-N-ethyl-ketamine
MalphaPPPP*					AM-6527		Ephedrine / NEDPA
MDPBP*					AMB-FUBINACA		Flubromazolam
Mexedrone*					CUMYL-THPINACA		isopropylphenidate
nor-Meghedrone (4-MC)*					FUB-JWH 018		LSA
tBuONE*					MDMB-CHMICA		Nifoxipam
TH-PVP*					MDMB-FUBINACA		Pyrazolam
<b>2016</b>					NM-2201		<b>2016</b>
3-MEC*					<b>2016</b>		4f-ethylphénidate
4-chloroethylcathinone*					SC-AKB-48		4-fluorométhylphénidate
4-CI-α-PNP*					5F-MDMB-PICA		(4f-MPH)
4-CI-α-PPP*					ADB-FUBINACA		5-EAPB
4-CI-α-PVP*					AM-2201 indazolecarboxamide		Deschloroketamine
4F-α-PEP					analogue		Noopept
4F-α-PHP					AMB-CHMICA		xF-phenmetrazine
4-MeO-alpha-PVB					CUMYL-5F-PINACA		
4-méthyl-buphedrone*					EG-018		
4-méthyl-buphedrone,					FUB-AKBAB		
N-benzyl derivative*					MDMB-CHMCZCA		
5-DBFPV					MDMB-FUBICA		
alpha-PPP					NM-2201		
Dibutylone / bk-MMBDB					<b>2017</b>		
Dimethylone					CUMYL-4CN-BINACA		
Ephylone							
MDPHP*							
Naphyrone							
N-methylbenzodrone							
N-methyl-bk-MMDA-5							
x,x-DMMC							
xF-α-PHP							
<b>2017</b>							
DL-4662							
N-ethylorpentedrone							

# PHÉNYLÉTHYLAMINES

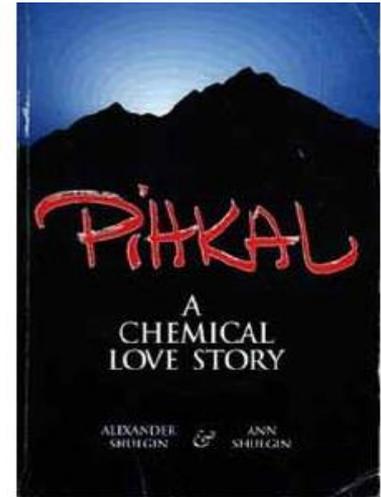
TMA-2  
2,4-DMA  
2C-I  
2C-T-2  
2C-T-7  
2CD  
MDHOET  
DOI  
NMPEA  
DOC  
4-MTA  
MBDB  
2C-T-4  
2C-E  
DPIA  
2c-H  
2C-P  
2C-B  
Et d'autres

*Stimulantes*

*Empathogènes*



1991



Dans le livre d'Alexander Shulgin, 179 substances *psychédéliques* synthétisées

# CATHINONES



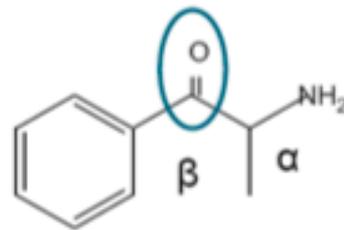
- Cathinone: substance naturelle psychoactive contenue dans la feuille de khat
- Utilisée depuis longtemps dans les communautés originaires de la Corne de l'Afrique
- Fins récréatives
- Famille qui regroupe plus de la moitié des NPS aux effets stimulants repérés depuis 2008



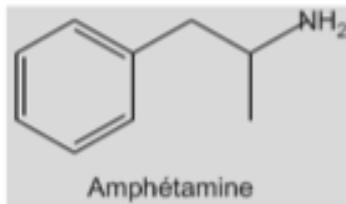
# UNE MULTITUDE DE COMBINAISONS POSSIBLES

## Exemple des cathinones

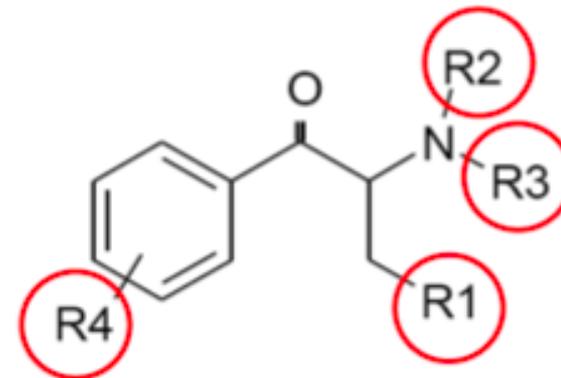
- Chef de file, la cathinone: analogue de l'amphétamine avec une fonction cétone en position bêta par rapport à la fonction amine



Cathinone



Amphétamine



Structure des cathinones substituées

# CATHINONES

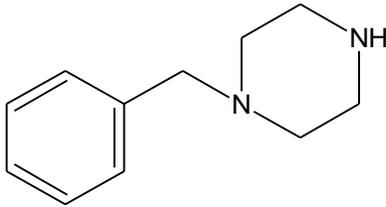
*Une grande quantité de dérivés à l'intérieur de chaque classe, avec plusieurs dénominations*

Amfépranone ou diethylpropion  
Bazedrone ou 4-MBC ou methylbenzylcathinone  
BMDB  
BMDP ou 3,4-MDBC  
Brepheдрone ou 4-bromomethcathinone ou 4-BMC  
Buphedrone  
Bupropion  
Butylone ou bk-MBDB  
Cathinone  
Dibutylone ou methylbutylone ou bk-MBDB  
Dimethylone ou bk-MDDMA  
3,4-DMMC  
4-EMC ou 4-ethylmethcathinone  
Ethylcathinone ou ethylpropion (nom de rue: Subcoca)  
4-Ethylmethcathinone ou 4-MEC  
Ethylone ou bk-MDEA  
Flephedrone ou 4-FMC ou 4-fluoromethcathinone  
3-FMC ou 3-fluoromethcathinone  
Iso-ethcathinone  
Iso-pentedrone

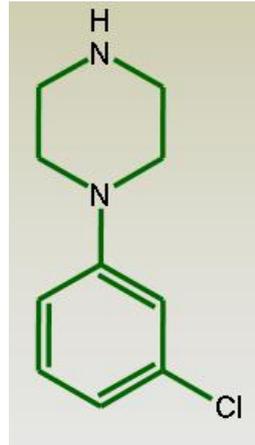
MDMPP  
MDPBP  
MDPPP  
MDPV ou MDPK  
4-MEC ou 4-methylethcathinone (nom de rue: Energy 2, NRG2)  
Mephedrone ou 4MMC ou methylmethcathinone (nom de rue: meow-meow)  
Metamfepramone ou dimethylcathinone  
Methcathinone ou ephedrone  
Methedrone ou PMMC 4-methoxymethcathinone ou bk-PMMA  
4-Methylbuphedrone ou 4-Me-MABP ou bk-N-methyl-4-MAB  
Methylone ou MDMCAT ou bk-MDMA  
MOPPP  
MPBP  
MPHP  
MPPP  
Naphyrone ou naphthylpyrovalerone (noms de rue: Energy 1, NRG1)  
1-Naphyrone  
N-ethyl buphedrone ou NEB  
Pentedrone ou ethyl-methcathinone  
Pentylone ou bk-MBDB  
PPP  
PVP  
Pyrovalérone ...

# PIPÉRAZINES

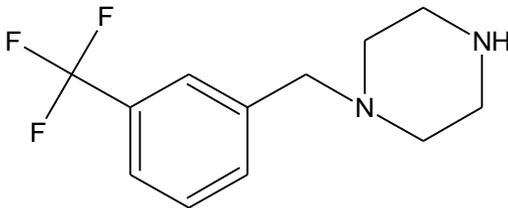
**BZP** (benzylpipérazine)



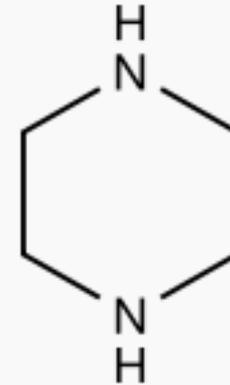
**mCPP**  
(1-(3-chlorophényl)pipérazine)



**TFMPP**  
(trifluorométhylphényl)pipérazine)



**Pipérazine**



*Effets stimulants +++*, hallucinogènes

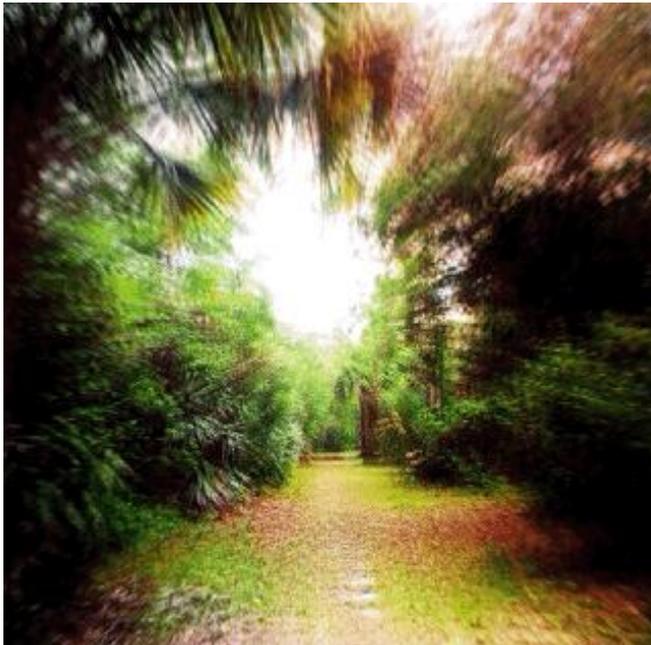


« legal ecstasy »  
« party pills »  
« arc en ciel »  
« arlequin »



# ARYLCYCLOHEXYLAMINES

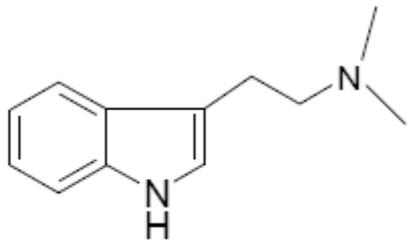
Methoxetamine **MXE** anesthésique dissociatif (même effets que la kétamine)



# TRYPTAMINES

DMT  
 DIPT  
 MIPT  
 4-HO-MIPT  
 AMT  
 4-HO-MET  
 5-MeO-MIPT  
 5-HO-DMT  
 4-AcO-MET  
 4-AcO-DMT  
 5-MeO-DPT  
 Et d'autres.....

4-HO-DET  
 5-MeO-DMT  
 5-MeO-AMT  
 4-HO-DIPT  
 DPT  
 4-AcO-MIPT  
 4-AcO-MIPT  
 5-MeO-DIPT  
 5-MeO-DALT  
 5-MeO-DET  
 5-AcO-DE



DMT (dimethyltryptamine)



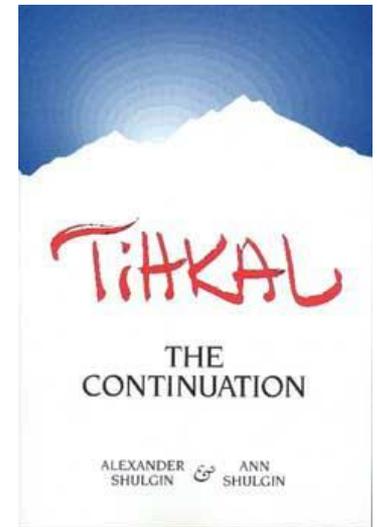
*Psychotria*



*Banisteriopsis*



*Ayahuasca*



1997

Dans le livre d'Alexander Shulgin, 55 substances **hallucinogènes** synthétisées

# CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE

- Molécules synthétiques qui imitent les effets du cannabis en se fixant sur les mêmes récepteurs que le THC
- Représentent près de la moitié des NPS qui apparaissent



# CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE

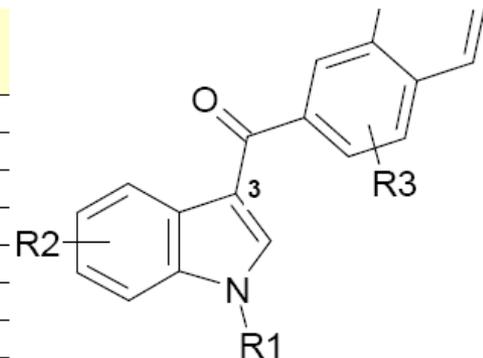
*in vitro* sont des ligands plus ou moins affins des récepteurs CB1 et/ou CB2 mais qui appartiennent à des classes chimiques différentes.

- Les cannabinoïdes classiques (HU-210) synthétisé en 1960 (Hebrew University de Jérusalem)
- Les cyclohexylphénols (CP 47,497) synthétisé par Pfizer dans les années 70
- Les naphthoylindoles (JWH-018) synthétisé par J.W. Huffman USA années 90
- Les phénylacétylindoles (JWH-250)
- Les naphthylméthylindoles
- Les naphthoylpyrroles
- Les naphthylméthylindènes
- Les benzoylindoles
- Les autres

- Dérivés du 3-(1-naphtoyl)indole (non exhaustif)

SUBSTANCE	R1	R2	R3	Ki (nM)
JWH-004	HEXYL	2-METHYL	H	48
JWH-007	PENTYL	2-METHYL	H	2,9
JWH-009	HEPTYL	2-METHYL	H	>1000
JWH-015	PROPYL	2-METHYL	H	165
JWH-016	BUTYL	2-METHYL	H	22
JWH-018	PENTYL	H	H	2,9
JWH-019	HEXYL	H	H	9,8
JWH-020	HEPTYL	H	H	128
JWH-046	PROPYL	2-METHYL	7-METHYL	343
JWH-047	BUTYL	2-METHYL	7-METHYL	59
JWH-048	PENTYL	2-METHYL	7-METHYL	10,7
JWH-049	HEXYL	2-METHYL	7-METHYL	55
JWH-050	HEPTYL	2-METHYL	7-METHYL	342
JWH-070	METHYL	H	H	>1000
JWH-071	ETHYL	H	H	>1000
JWH-072	PROPYL	H	H	>1000
JWH-073	BUTYL	H	H	8,9
JWH-076	PROPYL	H	7-METHYL	214
JWH-079	PROPYL	H	4-METHOXY	63
JWH-080	BUTYL	H	4-METHOXY	7,6
JWH-081	PENTYL	H	4-METHOXY	1,2
JWH-082	HEXYL	H	4-METHOXY	5,3
JWH-094	PROPYL	H	4-METHOXY	476
JWH-096	BUTYL	H	4-METHOXY	34
JWH-098	PENTYL	2-METHYL	4-METHOXY	4,5
JWH-116	PENTYL	2-ETHYL	H	52
JWH-120	PROPYL	H	4-METHYL	>1000
JWH-122	PENTYL	H	4-METHYL	0,69

JWH-180	PROPYL			
JWH-181	PENTYL			
JWH-182	PENTYL			
JWH-189	PROPYL			
JWH-193	2-(4-MORPHOLINYL)ETHYL			
JWH-198	2-(4-MORPHOLINYL)ETHYL			
JWH-200	2-(4-MORPHOLINYL)ETHYL			
JWH-210	PENTYL	H	7-ETHYL	5,70
JWH-211	PROPYL	2-METHYL	4-METHYL	70
JWH-212	PROPYL	H	4-ETHYL	33
JWH-213	PENTYL	2-METHYL	4-ETHYL	1,5
JWH-234	PENTYL	H	7-ETHYL	8,4
JWH-235	PROPYL	H	7-ETHYL	338
JWH-236	PROPYL	2-METHYL	7-ETHYL	>1000
JWH-239	PROPYL	H	4-BUTYL	342
JWH-240	PENTYL	H	4-BUTYL	14
JWH-241	PROPYL	2-METHYL	4-BUTYL	147
JWH-242	PENTYL	2-METHYL	4-BUTYL	42
JWH-262	PENTYL	2-METHYL	7-ETHYL	28
JWH-386	PROPYL	H	4-BR	161
JWH-387	PENTYL	H	4-BR	1,2
JWH-394	PENTYL	2-METHYL	4-BR	2,8
JWH-395	PROPYL	2-METHYL	4-BR	372
JWH-397	PENTYL	2-METHYL	4-CL	8,9
JWH-398	PENTYL	H	4-CL	2,3
JWH-399	PROPYL	2-METHYL	4-CL	187
JWH-400	PROPYL	H	4-CL	93
JWH-412	PENTYL	H	4-F	7,2
JWH-413	PENTYL	2-METHYL	4-F	14
JWH-414	PROPYL	H	4-F	240
JWH-415	PROPYL	2-METHYL	4-F	530



# DÉRIVÉS DES OPIACÉS

AH-7921\*

Acetylfentanyl  
Despropionyl-2-fluoro fentanyl

Ocfentanil  
o-desmethyltramadol  
Methylfentanyl  
U47700  
Valeryl-fentanyl

W-15

Depuis 2013

**Dangerosité +++**



# Designer benzodiazepines: A new challenge

Bjoern Moosmann,<sup>1,2</sup> Leslie A King,<sup>3</sup> and Volker Auwärter<sup>1</sup>

[Author information](#) ► [Copyright and License information](#) ►

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

In the February 2015 issue of *World Psychiatry*, Schifano et al (1) gave an overview of novel psychoactive substances and their potentially harmful effects. They highlighted that in the last couple of years the

## Benzodiazepine

Categories:  
Benzodiazepine

4 article(s) Trier par  ↓ | Montrer  par page

Visualiser comme:

- Etizolam
- Flubromazolam New
- Phenazepam
- Zaleplon New
- Diclazepam
- Deschloroetizolam New



Alprazolam



Zaleplon



Diclazepam



Deschloroetizolam



BENZODIAZÉPINES	
DESCHLOROETIZOLAM 6MG	OUT OF STOCK
DICLAZEPAM 1MG	OUT OF STOCK
FLUBROMAZEPAM 4MG	OUT OF STOCK
FLUBROMAZOLAM .25MG	OUT OF STOCK

# PLAN

1. Mise en évidence de phénomènes émergents: les NPS
- 2. Données épidémiologiques**
3. Les NPS
4. Le CHEMSEX et le SLAM
5. En clinique, ça donne quoi ?
6. En pratique, on fait quoi?
7. Conclusion

# PROBLÉMATIQUE MONDIALE

- **Australie**

- 6.6% des jeunes (18-35 ans)
- Surtout cannabinoïdes de synthèse

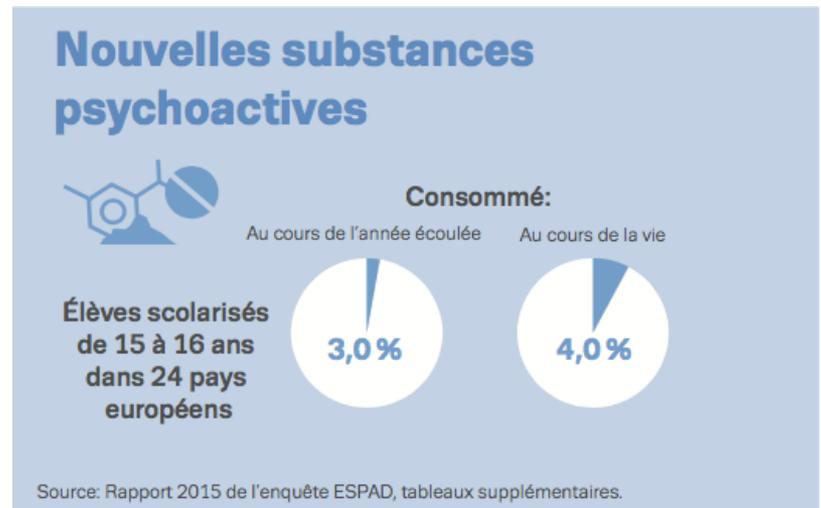
Goggin LS et al. J Psychoactive Drugs. 2015; 47 (2): 140-8

- **Cathinones et USA**

National Institute on Drug Abuse; National Institutes of Health; U.S. Department of Health and Human Services. February 2018.

- **En Europe**

Rapport européen sur les drogues. Tendances et évolutions. OEDT 2017; Hondebrink L et al. Drug Alcohol Depend. 2015; 147: 109-15



# DONNÉES FRANÇAISES

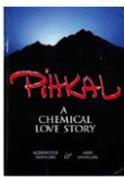
- Consommation de NPS émergente depuis 2008
  - Plusieurs classes chimiques
- Nouvelles molécules pour contourner la législation
  - Cathiniones, cannabinoïdes de synthèse (10% des derniers usages déclarés) , psychédéliques
  - Fentanylloïdes plus récemment
- 1,7% des 18-64 ans et 1,7% des jeunes de 17 ans ont expérimenté les cannabinoïdes de synthèse
  - Plus de 8 usagers de NPS sur 10 ont consommé une autre drogue illicite au cours de l'année écoulée
  - Hommes, moins de 25 ans, milieu urbain, diplômés
- Effets recherchés: « modification des perceptions »(60%), curiosité, défonce (47%)
- Effets indésirables: 4%
- Accès aux soins: 4%



Drogues, chiffres clés. OFDT. Juin 2017; Enquête I-TREND (Internet Tools for Research in Europe on New Drugs, JUST/2012/DPIP/AG/3641, cofinancé par l'Union européenne; Cadet-Tairou, A. (2016). Profils et pratiques des usagers de nouveaux produits de synthèse. Tendances. OFDT (108); Théma TREND. OFDT. Les molécules de type « 25x-NBOMe ». Martinez M, Cadet-Tairou A, Néfau T. Juin 2017

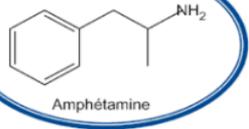
# PLAN

1. Mise en évidence de phénomènes émergents: les NPS
2. Données épidémiologiques
3. **Les NPS: effets recherchés et indésirables par produit**
  1. Les phénéthylamines
  2. Les cathinones
  3. Les cannabinoïdes de synthèse
  4. Les fentanylloïdes
  5. Autres NPS
4. Le CHEMSEX et le SLAM
5. En clinique, ça donne quoi ?
6. En pratique, on fait quoi?
7. Conclusion



# LES PHÉNÉTHYLAMINES

## MDMA, amphétamines, psychédéliques



- **6-APB**

- Mode de consommation: **PO ou VN**
- Effets recherchés: stimulants entactogènes, euphorie, calme/détente, appréciation accrue de la musique, effets psychédéliques
- Effets secondaires
  - Somatiques: N/V; sueurs, trismus, bruxisme, céphalées, tachycardie, HTA, confusion
  - Psychiatriques: hallucinations (A/V), anxiété, AP, insomnie, asthénie, **dysphorie, tolérance, dépendance**
  - Cas de décès rapportés (OD)

- **2,5-DIXÉTHOXY-4-BROMOAMPHÉTAMINE (DOB)**

- Mode de consommation: **PO**
- Effets recherchés: énergie, bien être, sensations visuelles et auditives intenses, distorsions de perceptions sensorielles
- Effets secondaires
  - Somatiques: paresthésies, myalgies, crampes, convulsions, HTA, **spasme artériel**, vomissements, diarrhées, acidose métabolique, **gangrène** et amputations
  - Psychiatriques: agitation, irritabilité, hallucinations (visuelles), flashbacks, dépersonnalisation, état délirant aigu (agité), violence, troubles mnésiques

- **4-METHYLAMPHÉTAMINE (4-MA)/4-FLUOROAMPHÉTAMINE (4-FA)**

- Mode de consommation: **PO, VN, sublinguale, IV, IR**
- Effets recherchés « *MDMA et amphétamine like* »
- Effets secondaires
  - Somatiques: convulsions, tremblements, hypertonies, myoclonies, tachycardie, HTA, palpitations, bruxisme, sueurs, prurit, mydriase, nystagmus, N/V, salivation, anorexie, douleur abdominale, céphalées, vertiges, hyperthermie, acidose métabolique et respiratoire, rhabdomyolyse, néphrotoxicité, insuffisance hépatique, CIVD, œdème pulmonaire, hémorragie cérébrale, défaillance multiviscérale, coma
  - Psychiatriques: trouble de la concentration, distorsions visuelles, hallucinations, agitation, confusion, AP, anxiété, paranoïa, trouble du sommeil

# LES PHÉNÉTHYLAMINES « LSD like »

## Plutôt une spécificité française

### 2C-X (2C-B, 2C-I...)



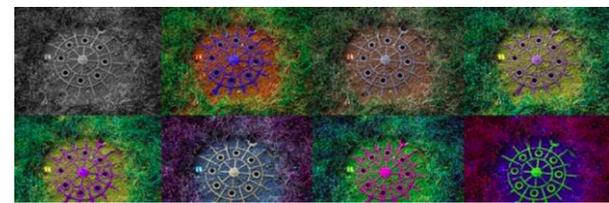
- Mode de consommation: **PO ou VN**
- Effets recherchés
  - Empathie, euphorie, énergie, bien être
  - Exacerbation sensorielle, hallucinations visuelles, distorsion des formes et des surfaces
  - Synesthésies, stimulation sexuelle
- Effets secondaires
  - Somatiques: N/V, diarrhée, déshydratation, hyperthermie, céphalées, tension musculaire, tachycardie, HTA, confusion, **DTS**
  - Psychiatriques: **tolérance, hallucinations effrayantes, AP, BDA**, dépersonnalisation, paranoïa
  - Décès (avec d'autres SPA)

# AUTRES PHÉNÉTHYLAMINES

- **4-METHYLAMPHÉTAMINE (4-MA)/4-FLUOROAMPHÉTAMINE (4-FA)**
  - Mode de consommation: **PO, VN, sublinguale, IV, IR**
  - Effets recherchés « MDMA et amphétamine *like* »
  - Effets secondaires
    - Somatiques: convulsions, tremblements, hypertonies, myoclonies, tachycardie, HTA, palpitations, bruxisme, sueurs, prurit, mydriase, nystagmus, N/V, salivation, anorexie, douleur abdominale, céphalées, vertiges, hyperthermie, acidose métabolique et respiratoire, rhabdomyolyse, néphrotoxicité, insuffisance hépatique, CIVD, œdème pulmonaire, hémorragie cérébrale, défaillance multiviscérale, coma
    - Psychiatriques: troubles de la concentration, distorsions visuelles, hallucinations, agitation, confusion, AP, anxiété, paranoïa, troubles du sommeil
- **MESCALINE**
  - Mode de consommation: **PO** (inhalée)
  - Effets recherchés: hallucinations psychédéliques, distorsion temps/espace, épisodes mystiques, euphorie, empathie
  - Effets secondaires
    - Somatiques: mydriase, tremblements, tachycardie, HTA, **vomissements (précédant les hallucinations)**, hyperthermie, sueurs
    - Psychiatriques: agitation, hallucinations, risque suicidaire, risque de criminalité, anxiété, AP, états délirants aigus (forte dose de cactus)



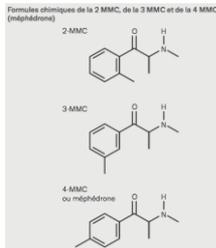
# 25-NBOMe



- 6ème place du classement du dernier NPS consommé
- Modes de consommation:
  - **Buvarde, VN, inhalée, IV**
  - Idées reçues sur la prise PO qui atténuerait les effets = à travailler en RDRD
- **Effet dissociatif important:** plutôt pour les « initiés »
  - *Craving mais peu de risque de dépendance?*
- Effets recherchés
  - Modifier ses perceptions, entactogène, défonce, stimulant, stimuler son activité intellectuelle
- Effets secondaires
  - Somatiques : nausées, vomissements, tachycardie, troubles du rythme cardiaque, HTA, AVC, tachypnée, hypersudation, hyperthermie, acidose métabolique, rhabdomyolyse, insuffisance rénale, défaillance multiviscérale, confusion, convulsions
  - Psychiatriques : délires, agitation, irritabilité, agressivité, violence, paranoïa, hallucinations, pharmaco-psychose, cauchemars, idées suicidaires
  - Cas de décès rapportés

Théma TREND. OFDT. Les molécules de type « 25x-NBOMe ». Martinez M, Cadet-Taïrou A, Néfau T. Juin 2017 Soussan C, Kjellgren A. Int J Drug Policy. 2016; 32: 77-84.

# LES CATHINONES



The effects of cathinone derivatives on <i>in vitro</i> inhibition of monoamine recapture (Kelly, Drug testing and analysis, 2011, 3, 439)			
Drug	Dopamine	Noradrenaline	Serotonin
Cathinone	xxx	xxx	xx
Methcathinone	xxxx	xxxx	x
Methylone	xxx	xxx	xx
Bupropion	xxxx	xxxx	x
Pyrovalerone	xxxx	xxx	x
Amphetamine	xxx	xxxx	x
Methamphetamine	xxxx	xxxx	xx
Cocaïne	xxxx	xxxx	xxxx
MDMA	xxxx	xxxx	xxxx

Results are expressed as relative inhibition using IC50 or Ki values. Experiments involved either the use of rat synaptosomes or cells transfected with the appropriate human transporter. x = 0,3-1 µM ; xx = 1-3 µM ; xxx = 3-10 µM ; xxxx = 10-30 µM

- Mode de consommation: **PO, VN voire IV**
- Effets recherchés « MDMA like »
  - Euphorie, intensification des sensations, stimulation mentale, augmentation de la sociabilité, empathie, excitation sexuelle
- Effets indésirables
  - Somatiques: mydriase, vision floue, tachycardie, HTA, arythmie, hyperthermie, sueurs, nausées, vomissements, déshydratation, bruxisme, perte d'appétit, douleur thoracique, céphalés, crises comitiales, augmentation CPK, infections, rhabdomyolyse, insuffisance rénale, IDM, collapsus, CIVD, œdème cérébral, confusion
  - Psychiatriques: **AGITATION** (50%), attaque de panique, anxiété, insomnie, paranoïa, hallucinations, « psychose », idées suicidaires, auto et hétéro-agressivité
  - Cas de décès rapportés

Romanek K et al. Clin Toxicol (Phila). 2017; 55 (6): 573-578; Stiles BM et al. Perspect Psychiatr Care. 2016; 52 (1): 68-78; Ross EA et al. Am J Med. 2012; 125 (9): 854-8.

# TRYPTAMINES ÉMERGENTES dont DMT

- Modes de consommation:  
**PO, VN, IV, fumée**



- Effets recherchés; euphorie, intensification des sensations corporelles, visuelles et auditives, empathie, améliorer les performances sexuelles
- Effets secondaires
  - Somatiques: confusion, tachycardie, HTA, palpitations, mydriase, tachypnée, sudation, nausées, vomissements, hyperthermie, **paralysie cataleptique**, acidose métabolique, rhabdomyolyse, insuffisance hépatique et rénale, IDM, hémorragie pulmonaire
  - Psychiatriques: agitation, irritabilité, AP, hallucinations, cauchemars, anxiété, amnésie, **écholalie**, idées suicidaires, agitation extrême, **états délirants chroniques** (flashbacks)

# LES CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE

- Agonistes des récepteurs du THC (MDMB-CHMICA)
- **Effets uniquement si fumés**
- Profil des consommateurs (Baromètre Santé et ESCAPAD 2014)
  - Majorité d'hommes (2,3 % vs 1,2 % des femmes)
  - Moins de 35 ans
  - 53 % déclarent avoir déjà expérimenté au moins un autre produit illicite que le cannabis
  - 34 % en avoir consommé au moins deux (Beck *et al.* 2015a).
  - Chez les jeunes de 17 ans: 0.7% ont expérimenté un cannabinoïde de synthèse
  - Chez les jeunes de 16 ans: 5%
- Effets supérieurs au THC (de 2 à 200 fois)
  - Effets recherchés similaires
- Effets secondaires
  - Somatiques: tachycardie, convulsion, perte de connaissance, dépression respiratoire, douleurs diffuses, **SCA**, rhabdomyolyse, insuffisance rénale
  - Psychiatriques: dépression, rêves vifs/non plaisants, hallucinations, anxiété, agitation, paranoïa, troubles mnésiques
    - Psychoses induites ?  
Van Amsterdam J et al. J Psychopharmacol. 2015; 29 (3): 254-63.
  - 45 effets indésirables graves en Europe en 2016 dont 18 décès (OEDT 2017)



# LE SYNDROME CANNABINOÏDE

Drug Alcohol Depend. 2018 Jan 1;182:27-32. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.09.038. Epub 2017 Nov 7.

## Cannabinoid hyperemesis syndrome: Review of the literature and of cases reported to the French addictovigilance network.

Schreck B<sup>1</sup>, Wagneur N<sup>2</sup>, Caillet P<sup>3</sup>, Gérardin M<sup>4</sup>, Cholet J<sup>5</sup>, Spadari M<sup>6</sup>, Authier N<sup>7</sup>, Tournebise J<sup>8</sup>, Gaillard M<sup>9</sup>, Serre A<sup>10</sup>, Carton L<sup>11</sup>, Pain S<sup>12</sup>, Jolliet P<sup>13</sup>, Victorri-Vigneau C<sup>14</sup>.

### ⊕ Author information

#### Abstract

**BACKGROUND:** Cannabinoid hyperemesis syndrome is a variant of cyclical vomiting syndrome in a context of chronic cannabis usage. Our aim was to compare French cases to those identified in the international literature in order to further our knowledge of the clinical criteria, pathophysiology and treatments for cannabinoid hyperemesis syndrome.

**METHODS:** We analysed cases reported in the international literature up to 30 June 2017, obtained from the MEDLINE, PsycINFO and The Cochrane Library databases; we selected relevant articles based on title and abstract. We also analysed cases of cannabinoid hyperemesis syndrome reported to the French addictovigilance network.

**RESULTS:** A systematic search through the three databases enabled us to identify 127 articles. Finally, 55

- Patient type :
  - Plutôt jeune (<50 ans)
  - Souvent des hommes (70% des patients)
- Critères essentiels au diagnostique
  - **Utilisation prolongée de cannabis** : généralement quotidiennement depuis plusieurs années
  - Phases successives: prodromique – **hyperémèse** - récupération
  - Critères majeurs
    - Nausées et vomissements cycliques sévères (multiples venues aux urgences)
    - Amélioration des symptômes avec prise de **douches ou bains chauds** (90% des cas)
    - **Douleur abdominales, épigastrique ou périombilicale**
    - Résolution des symptômes avec l'abstinence
  - Critère mineur
    - Perte de poids rapide (>5 kg)
- Examen clinique & complémentaire
  - **Normal**, hormis parfois une hyperleucocytose

# LES FENTANYLOÏDES



- Plus récents

- Médicament antalgique
- Darknet (opioïdes de synthèse)
- Risque de dépendance (et syndrome de sevrage) et overdose
  - 2013: + 5000 décès par OD aux USA
  - 2012-2017: 2 OD mortelles en France
  - Naloxone à doses supérieures
  - Dosage spécifique nécessaire en cas de doute
- **IV, VN, inhalée, transmuqueuse**

Zawilska JB. Front Psychiatry. 2017; 8:110

# AUTRES NPS

## • KRATOM

- Mode de consommation: **feuilles mâchées, thé**
- Effets recherchés : stimulant et narcotique, euphorie, augmentation de la capacité à travailler, aptitude à l'effort physique, augmentation de la libido et endurance
- Effets secondaires
  - Intoxication aiguë: dépression neurologique centrale, convulsions, **mouvements anormaux**, hyperthermie, **perturbation BH** (cytolyse et cholestase),
  - Effets d'une **consommation chronique**
    - Anorexie, perte de poids, déshydratation, soif intense, hyperpigmentation, constipation,
    - Insomnie, asthénie, troubles cognitifs (concentration, perception visuo-spatiale), dépendance, sevrage
  - Cas de décès rapportés (avec d'autres opioïdes)



## • ETHYLPHENIDATE, DICHLOROMETHYLPHENIDATE

- Mode de consommation: **VN, fumée, IR (plug), IV**
- Effets recherchés « *cocaïne-like* »: stimulation, excitation, éveil prolongé, suppression de la fatigue, améliorer la concentration
- Effets secondaires
  - Somatiques: mydriase, **hyperréflexie**, tremblement, N/V, hyperthermie, troubles vasomoteurs (sudation, sécheresse des muqueuses), convulsions, coma, confusion, léthargie, **dyskinésie** oro-faciale, tachycardie, troubles du rythme, HTA, AVC
  - Psychiatriques: agitation, irritabilité, agressivité, anxiété, hallucinations, délire, paranoïa, cauchemars
  - Décès par mort subite et OD rapportés (polyconsommations pour l'OD)

# AUTRES NPS

- **PIPÉRAZINES N-SUBSTITUÉES**: effets MDMA/amphétamines *like*

- Effets secondaires psychiatriques

- Agitation, confusion, AP, hallucination, anxiété, troubles du sommeil
- **Crises de « fou rire » (mCPP), écholalie, troubles dissociatifs (TFMPP)**

- Potentiellement mortel



- **KÉTAMINE, MÉTHOXÉTAMINE (MXE), TILÉTAMINE**

- Effets recherchés kétamine *like*: euphorie, empathie, intensification des expériences sensorielles, dissociation corps/esprit, hallucinations plaisantes

- Effets secondaires

- Somatiques: nausées, vomissements, tremblements, nystagmus, dysarthrie, **instabilité de la démarche**, agitation ou somnolence, confusion, sens, jugement, coordination altérés, HTA, tachycardie, inflammation des voies urinaires et de la vessie (peut-être moins avec la MXE), insuffisance rénale, arrêt cardiaque
- Psychiatriques: **hallucinations terrifiantes**, perte de mémoire, « **K-hole** » (trou noir), perte d'identité, troubles de l'humeur et du comportement, cauchemars, délires, psychose paranoïde
- Potentiellement mortelle

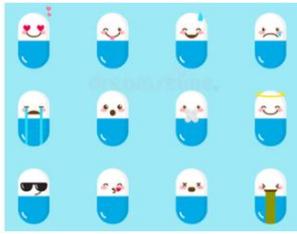


# PLAN

1. Mise en évidence de phénomènes émergents: les NPS
2. Données épidémiologiques
3. Les NPS: effets recherchés et indésirables par produit
- 4. Le CHEMSEX et le SLAM**
5. En clinique, ça donne quoi ?
6. En pratique, on fait quoi?
7. Conclusion



+



# CHEMSEX

- SPA en contexte sexuel (HSH)
- Rapporté depuis 10 ans en France
- Pratique plutôt occasionnelle et minoritaire
  - 5,1 à 1,2% des HSH
    - Plus de 20% des HSH suivis en maladies infectieuses / CDAG
  - 2,9% des HSH séropositifs
  - Forte prévalence du VHC (50% des sujets)
- Hommes de moins de 39 ans
- Apport d'internet et réseaux sociaux (recherche de partenaires et SPA/NPS)
  - Méphédronne (2009) puis cathinones (4-MEC ou 3-MMC)

Glynn RW et al. Int J Drug Policy. 2018; 52: 9-15; Rosinska M et al. Int J Drug Policy 2018.pii:S0955-3959(18)300002-1.  
doi:10.1016/j.drugpo.2018.01.002; Tomkins A et al. Int J STD AIDS. 2018; 29(4):350-356; Sewell J et al. Int J Drug Policy. 2017;43:33-43; OFDT-  
Théma TREND. Milhet M, Néfau T. Juillet 2017; Batisse A et al. Encéphale. 2016; 42 (4): 354-60; Batisse A et al. Therapie. 2016;71(5):447-455.



# SLAM

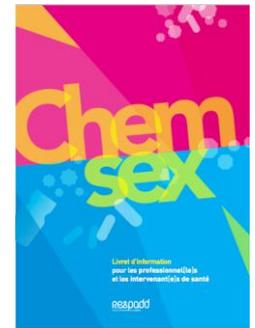
- Évolution vers le SLAM (2007-2009): **SPA par IV**
  - Cocaïne et méthamphétamine puis cathinones (méphédronne, 4-MEC, 3-MMC)
- 2010-2012: 2 profils « *clubbers* » versus « *sexers* »
  - *Clubbers*
    - 25 ans, festif,
    - Poppers, alcool, MDMA/ecstasy, cocaïne, GBL-GHB.
  - *Sexers*
    - Plus âgés, soirées privées,
    - GBL, cathinones (PO, VN, IV), cocaïne, NPS (méthoxétamine MXE).
- A partir de 2014: diffusion (site TREND)
  - MDPV, kétamine
  - Dérivés de la méphédronne (4-MEC, 3-MMC,  $\alpha$ PVP, PV8,  $\alpha$ PHT)
  - SLAM et Cloud (voie inhalée)
  - Bareback (RS non protégés avec partenaire au statut sérologique inconnu, plus d'IV)
  - Risque de décès

Heinsbroek E et al. Int J Drug Policy. 2018. doi:10.1016/j.drugpo.2018.02.017; OFDT-Théma TREND. Milhet M, Néfau T. Juillet 2017; Hockenull J et al. Forensic Sci Int. 2017; 270: 93-97; Hammoud MA et al. Sex Health. 2017.doi:10.1017/SH17146.

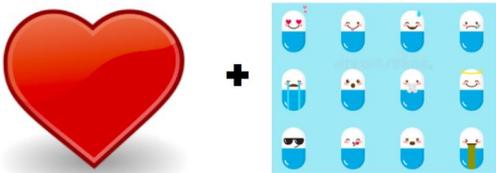


Would you  
let your sister  
do chemsex?

# CHEMSEX, SLAM



- Accès aux soins depuis 2010
  - Centre de santé sexuelle ou addictologie
    - OD (mortelles 3 en 2015, 1 en 2016) et dépendance (cathinones et méthamphétamine)
    - RS et cathinones
  - Maladies infectieuses: endocardites, IST, VHC, trithérapie post AES, interactions tri-thérapies et NPS
    - ⇒ Émergence de « PrEP sauvages » depuis 2015 (prophylaxie pré-exposition par Truvada)
  - Urgences somatiques (RS intenses)
  - Urgences psychiatriques (décompensations délirantes, anxieuses, thymiques): cathinones dont  $\alpha$ PVP
    - Troubles cognitifs (attention, mémoire, prise de décision)? À long terme?
  - Pharmacies, CAARUD, CSAPA: stéribox
- Perspectives ?
  - ⇒ Kit slam
  - ⇒ **Politique de RDRD**
  - ⇒ Stratégie nationale de santé sexuelle (2017-2030)



## CHEMSEX, SLAM



- Risque de dépendance ?
  - NPS et SLAM:
  - Dépendance à la substance (17%)
    - *Craving* pour les NPS > *craving* pour les autres SPA
  - Dépendance à l'IV
  - Dépendance sexuelle?

OFDT-Théma TREND. Milhet M, Néfau T. Juillet 2017; Batisse A et al. Therapie. 2016;71(5):447-455.

# PLAN

1. Mise en évidence de phénomènes émergents: les NPS
2. Données épidémiologiques
3. Les NPS: effets recherchés et indésirables par produit
4. Le CHEMSEX et le SLAM
- 5. En clinique, ça donne quoi ?**
6. En pratique, on fait quoi?
7. Conclusion



# PROFILS DES USAGERS

- Ce sont des **usagers de SPA** « classiques » (97%)
- Hommes, 28 ans, diplômés et urbains
- NPS consommés **PO ou VN ou fumés** principalement
- Contexte privé principalement
- Recherche d'effets hallucinogènes préférentiellement (tous NPS confondus)
- Recherche de sensations et impulsivité > usagers de SPA
- Effets secondaires déclarés: 30% physiques et 35% psychiques

Vreeker A et al. Addict Behav. 2017; 70: 72-78.

Rapport européen sur les drogues. Tendances et évolutions. OEDT. 2017; OFDT. Les NPS. Synthèse des connaissances. Septembre 2017; OFDT. Tendances. Profils et pratiques des usagers de NPS. Cadet-Tairou A. Avril 2016



# PROFILS DE CONSOMMATIONS

- SLAM
- « Connaisseurs »: découvrir, volonté de modifier les perceptions et éviter la tolérance et la dépendance => *trip reports*
  - Plus âgés
- Jeunes adultes, milieu festif techno, usagers de SPA
- Plus jeunes: accès à internet: groupe à risque ++ (méconnaissance des risques associés)

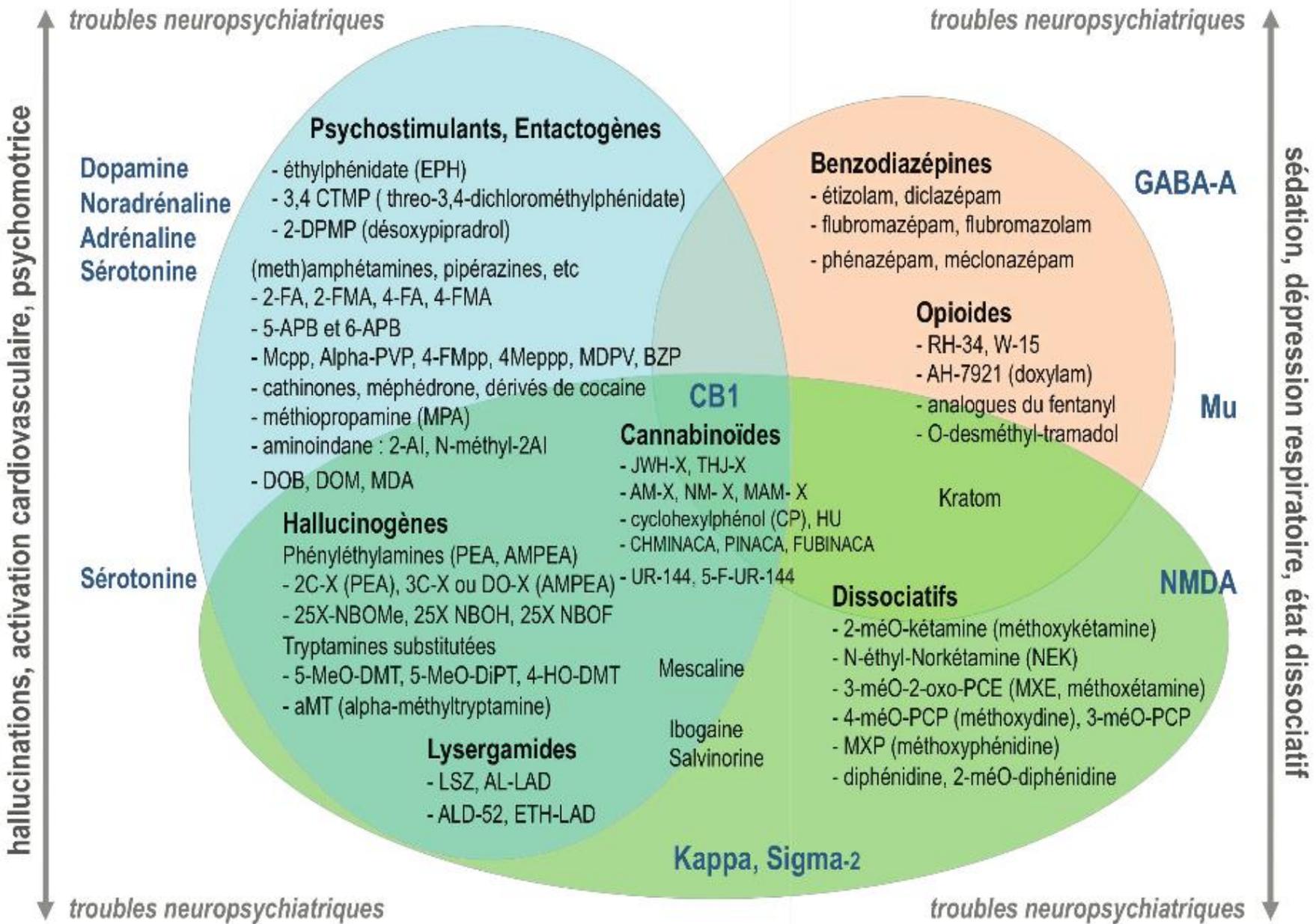
Rapport européen sur les drogues. Tendances et évolutions. OEDT. 2017; OFDT. Les NPS. Synthèse des connaissances. Septembre 2017.; OFDT. Tendances. Profils et pratiques des usagers de NPS. Cadet-Tairou A. Avril 2016



# PROFILS DE CONSOMMATIONS

- Patients sous TSO, insérés: accès à internet
  - Plus âgés
  - Cathinones IV (Europe)  
Kapitany-Fövény M et al. Hum Psychopharmacol. 2017; 32 (3)
- Patients poly-consommateurs: NPS « à défaut » d'autre chose
  - Si opiacés => cathinones IV (Europe)
- Précarité, incarcération et cannabinoïdes de synthèse (Europe)

Rapport européen sur les drogues. Tendances et évolutions. OEDT. 2017; OFDT. Les NPS. Synthèse des connaissances. Septembre 2017.; OFDT. Tendances. Profils et pratiques des usagers de NPS. Cadet-Taïrou A. Avril 2016



# PLAN

1. Mise en évidence de phénomènes émergents: les NPS
2. Données épidémiologiques
3. Les NPS: effets recherchés et indésirables par produit
4. Le CHEMSEX et le SLAM
5. En clinique, ça donne quoi ?
- 6. En pratique, on fait quoi?**
7. Conclusion

# PROBLÉMATIQUES LIÉES AUX NPS



- Usagers plus « savants » que les soignants
  - Développement frénétique qui entrave la recherche (délai protocole / nouvelle molécule)
- Pas de recul sur les effets à moyen et longs termes
- Pas de contrôle (dosages, produits associés)
  - Variabilité des effets selon les produits (quantités nécessaires, délai et durée d'action)
  - Risque cumulatif si poly-consommations, en particulier avec l'alcool



# PROBLÉMATIQUES LIÉES AUX NPS

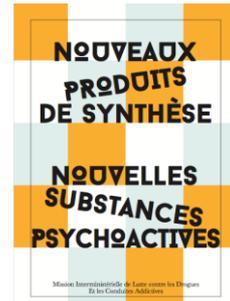
- Plus de passages (× 3) aux urgences que pour les autres SPA
  - 9% des passages aux urgences en Europe sont liés à un NPS (cathinones, cannabinoïdes de synthèse)
  - 3.5% des usagers de cannabinoïdes de synthèse (18 décès en Europe en 2016)
  - Décompensations psychotiques quel que soit le NPS (surtout tryptamines, MDPV (methylenedioxypropylvalerone) et cannabinoïdes de synthèse)
- Risque de dépendance ?
  - Avéré pour la méphédrone
  - Syndrome de sevrage (50%) pour les cannabinoïdes de synthèse (si + 50 fois dans l'année)
  - MDPV et cathinones chez les rongeurs
- Risques liés aux injections / modes d'usage

Nguyen JD et al. *Addict Biol.* 2017; 22(5):1160-1168; Rapport européen sur les drogues. Tendances et évolutions. OEDT. 2017; Miliano C et al. *Front Neurosci.* 2016; 10: 153; Vanderwater SA et al. *Neuropharmacology.* 2015; 99: 538-45; Creehan KM et al. *Neuropsychopharmacology.* 2015; 92: 90-7; Dines AM et al. *Clin Toxicol (Phila).* 2015; 53 (9): 893-900; Watterson LR, Olive MF. *Adv Neurosci (Hindwawi).* 2014:209875; Cottencin O et al. *Curr Pharm Des.* 2014; 20 (25):4106-11; Grund JP et al. *Int J Drug Policy.* 2013; 24(4):265-74; Gunderson EW et al. *J Addict Med.* 2013; 7(3):163-8; Aarde SM et al. *Neuropharmacology.* 2013 ; 71 : 130-40 ; Watterson LR et al. *J Addict Res Ther.* 2012; 1(9):pii:002.



# PROGRAMME DE SOINS

- **Identifier le plus possible**
  - Flyer pour les ELSA
  - Nouvelles méthodes (prélèvements d'urines, sang, cheveux)



Barcelo B et al. Int J Legal Med. 2017; 131 (6): 1543-1553

- Traiter les symptômes « urgents »
- Traiter les comorbidités psychiatriques / somatiques
- Amorcer des soins addictologiques
- **Réduction des risques et des dommages**

# AMORCER DES SOINS ADDICTOLOGIQUES

- Consommateurs de SPA « classiques » = porte d'entrée possible
- Ne pas rentrer dans la fascination
- Ne pas se focaliser sur
  - Les molécules et les effets recherchés par substance
  - Mais plus sur les effets recherchés par la conduite addictive et les dommages occasionnés (approche psychothérapique selon les besoins et attentes du patient)
- Prioriser les soins
  - Quelle SPA/NPS en 1<sup>er</sup> ?
  - Quel comportement peut-on changer?
  - Quels objectifs de soins?
- Discours de réduction des risques et des dommages

# RÉDUCTION DES RISQUES ET DES DOMMAGES

- *Testing* si possible (savoir précisément ce qui est consommé pour le signaler si besoin aux urgentistes)
- Ne pas consommer seul (surtout si c'est la 1<sup>ère</sup> fois)
- Adapter les doses selon la voie utilisée
- Éviter les poly-consommations
- Prévention du risque infectieux (notamment pour le CHEMSEX et le SLAM)
- Travailler avec les associations

Kassai S et al. Harm reduct J. 2017; 14 (1): 9.



# PLAN

1. Mise en évidence de phénomènes émergents: les NPS
2. Données épidémiologiques
3. Les NPS: effets recherchés et indésirables par produit
4. Le CHEMSEX et le SLAM
5. En clinique, ça donne quoi ?
6. En pratique, on fait quoi?
7. **Conclusion**

# CONCLUSION

- NPS = flux continu de nouvelles substances....
- Effets secondaires peu spécifiques mais importants (recours aux urgences)
- Risques somatiques (décès, IST, VHC) et psychiatriques (troubles anxieux et psychotiques) réels
- Accès aux soins encore difficile
- Travail de prévention et de RDRD à développer

**MERCI DE VOTRE ATTENTION**