



## LES NITAZÈNES, NOUVEAUX OPIOÏDES DE SYNTHÈSE

### Messages clés



Famille des **nitazènes** comprenant de **nombreuses molécules** et faisant partie des **Nouveaux Opioides Benzimidazolés**.

Présentations, contextes et modalités de consommation variés, avec **possible exposition des usagers à leur insu**.

**Agonistes** particulièrement **puissants et sélectifs** des récepteurs opioïdes mu.

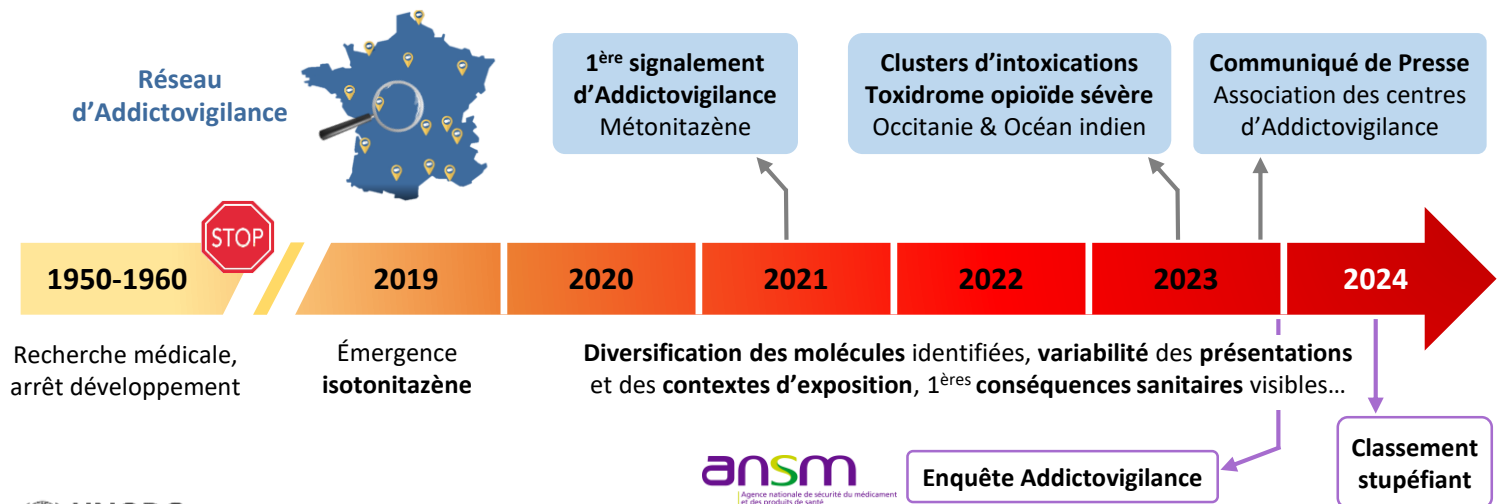
**Toxidrome opioïde** avec triade typique associant **myosis, dépression centrale et respiratoire**.

Risque accru **d'overdose sévère**, avec mise en jeu du pronostic vital voire **décès**.

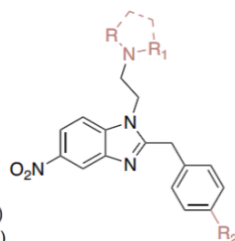
**Naloxone efficace**, garder à l'esprit la possible nécessité **d'administrations répétées** et de posologie plus élevée que celle requise avec héroïne ou morphine.

### Nitazènes ? État des lieux

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.



- R = R<sub>1</sub> = Et, R<sub>2</sub> = OMe (metonitazène)
- R = R<sub>1</sub> = Et, R<sub>2</sub> = <sup>n</sup>Pr (protonitazène)
- R = R<sub>1</sub> = Et, R<sub>2</sub> = <sup>i</sup>Pr (isotonitazène)
- R = R<sub>1</sub> = Et, R<sub>2</sub> = <sup>n</sup>Bu (butonitazène)
- R = R<sub>1</sub> = Et, R<sub>2</sub> = F (fluonitazène)
- R = R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> = OEt (etonitazépyne)
- R = R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub> (metonitazépyne)
- R = R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> = OPr (protonitazépyne)
- R = H, R<sub>1</sub> = Et, R<sub>2</sub> = OEt, (N-desethyl etonitazène)
- R = H, R<sub>1</sub> = Et, R<sub>2</sub> = <sup>i</sup>Pr, (N-desethyl isotonitazène)
- R = R<sub>1</sub> = Cy, R<sub>2</sub> = OEt, (N-piperidinyl etonitazène)



Existence de **plusieurs molécules dérivées d'une même structure** commune et qui ne diffèrent que par quelques groupements chimiques <sup>(1)</sup>

**Circulation sous diverses présentations** : par exemple, poudres, médicaments contrefaits, e-liquides <sup>(2,3)</sup> ou mélangés à du tabac



(1) d'après *The challenge of New Psychoactive Substances - A technical update 2024*

(2) d'après <https://www.wedinos.org/> (3) d'après <https://doi.org/10.1080/15563650.2024.2383692>

Dépistage "opiacé" immunochimique : ne détecte pas les nitazènes mais peut être positif si l'échantillon contient aussi de l'héroïne ou de la morphine => source d'interprétation erronée, méthode non adaptée



Criblage toxicologique de 1<sup>ère</sup> intention : peut manquer de spécificité et de sensibilité

Nécessité de **méthodes plus spécifiques et plus sensibles**, avec recours à des **laboratoires spécialisés** dans cette recherche

# Pharmacotoxicologie expérimentale & clinique

composés plus puissants

x 20

- N-deséthyl-isotonitazène
- étonitazène

x 1,5-10

- isotonitazène
- métonitazène
- N-deséthyl-étonitazène
- protonitazène

FENTANYL

composés moins puissants

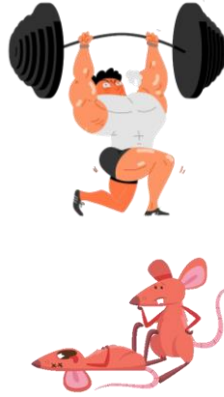
/ 2-10

- butonitazène
- clonitazène
- étodesnitazène

/12-50

- flunitazène
- métodesnitazène

**Nitazènes *in vitro* : superagonistes  $\mu$**   
Activation des récepteurs  $\mu$  opioïdes.  
Sélectivité, affinité et puissance élevées.



**Nitazènes *in vivo* : action opioïde**  
Effets dose-dépendants.  
Puissants dépresseurs respiratoires.



**Nitazènes chez l'homme**  
Dépression centrale (avec somnolence, sédation et coma) & respiratoire.  
Risque élevé d'overdose sévère avec mise en jeu du pronostic vital



Données concordantes

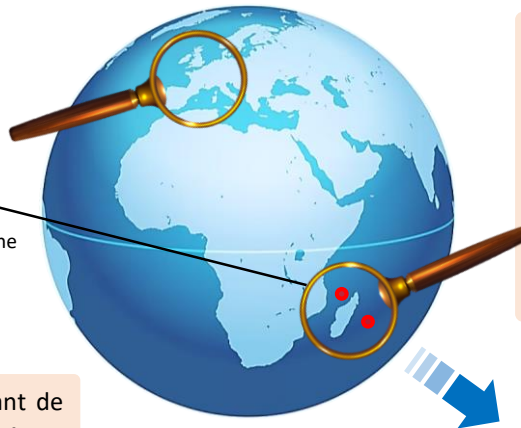
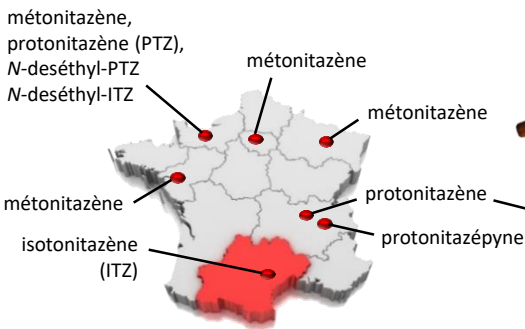


**Et la naloxone ?**  
Antidote efficace, mais possible nécessité de bolus répétés et de posologie élevée avant de réverser les effets.

**Nitazènes *in vivo* :** études animales comportementales évocatrices d'un potentiel addictogène ; premières données humaines en accord

## Nitazènes & réseau français d'Addictovigilance

Après 1 signalement isolé en 2021, la présence de divers nitazènes sur le territoire métropolitain comme ultra-marin est, depuis 2023, rapportée par 7 centres d'addictovigilance. Deux clusters d'intoxications graves ont par ailleurs fait l'objet d'une attention particulière en Occitanie et dans les îles de l'océan indien. Les centres d'addictovigilance de **Montpellier** (Occitanie) et de **Bordeaux** (Aquitaine & départements/régions d'outre-mer) ont ainsi été confrontés à plusieurs cas d'intoxications sévères – y compris des décès – chez des usagers aux profils variés, allant du patient injecteur d'héroïne au fumeur de « Chimique ». Cette diversité des contextes d'exposition augmente le risque de consommation à l'insu.



### LA RÉUNION ET MAYOTTE

Entre juin 2023 et janvier 2024 : cluster impliquant vraisemblablement du **protonitazène**, consommé par voie respiratoire par des usagers **pensant fumer de la Chimique** : 20 cas, parmi lesquels 6 décès et au moins 7 hospitalisations en Réanimation

**OCCITANIE** - Printemps 2023 : cluster impliquant de l'**isotonitazène**, acheté pour de l'héroïne « chinoise »

9 signalements avec identification d'isotonitazène dans 4 cas : 2 après analyse du produit (SINTES), 1 via analyse urinaire chez un usager hospitalisé en réanimation et 1 *post-mortem*

### World Drug Report 2024 New threat from nitazenes

Nombreux décès en Amérique du Nord et Europe septentrionale, notamment Royaume-Uni ou Pays Baltes

**QUAND PENSER AUX NITAZENES ?** En cas de discordance entre clinique évocatrice et analyses toxicologiques initiales négatives et/ou réponse inhabituelle à la naloxone



**QUE FAIRE ?** Si possible, récupérer le produit consommé pour analyse et/ou réaliser des prélèvements conservatoires (sang & urine) qui pourront être exploités dans un 2<sup>nd</sup> temps

**& CONTACTEZ VOTRE CENTRE D'ADDICTOVIGILANCE**  
à visée de veille sanitaire et d'aide dans la marche à suivre



**Addictovigilance**  
Bulletin de l'Association  
des Centres d'Addictovigilance

Retrouvez les coordonnées de votre centre sur notre site internet à la rubrique <https://addictovigilance.fr/centres/>

Crédits : illustrations Freepik.com