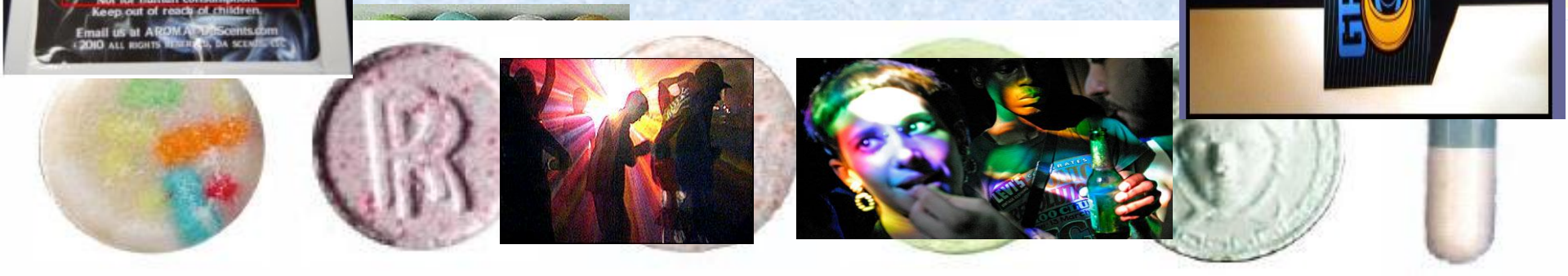
Nouveaux Produits de Synthèse (NPS)
Pourquoi ? Comment ? Que faire ?

Dr Michel MALLARET
Addictovigilance
mmallaret@chu-grenoble.fr
Grenoble

Marseille Décembre 2014

3ème rencontre d'addictovigilance



«Anciennes» et nouvelles substances psychoactives synthétisées par labos clandestins : N. P. S.

Anciennes substances synthétisées par labos clandestins

- Kétamine
- Fentanyl…

«Nouveaux Produits de synthèse» :

- Méthoxétamine
- Cannabinoïdes
- Cathinoïdes (Méphédrone,…)
- Pipérazines :mCPP

Sous-diagnostic des N.P.S.

- Diagnostic très peu fait
- NPS ↗ à l'étranger (et probablement en France)
- **Tout** concourt à ce sous-diagnostic :

  - Labos clandestins

  - Usagers en parlent peu

  - Analystes toxicologues (coût ; chronophage)

  - Cliniciens débordés, pas toujours convaincus intérêt de détection substance

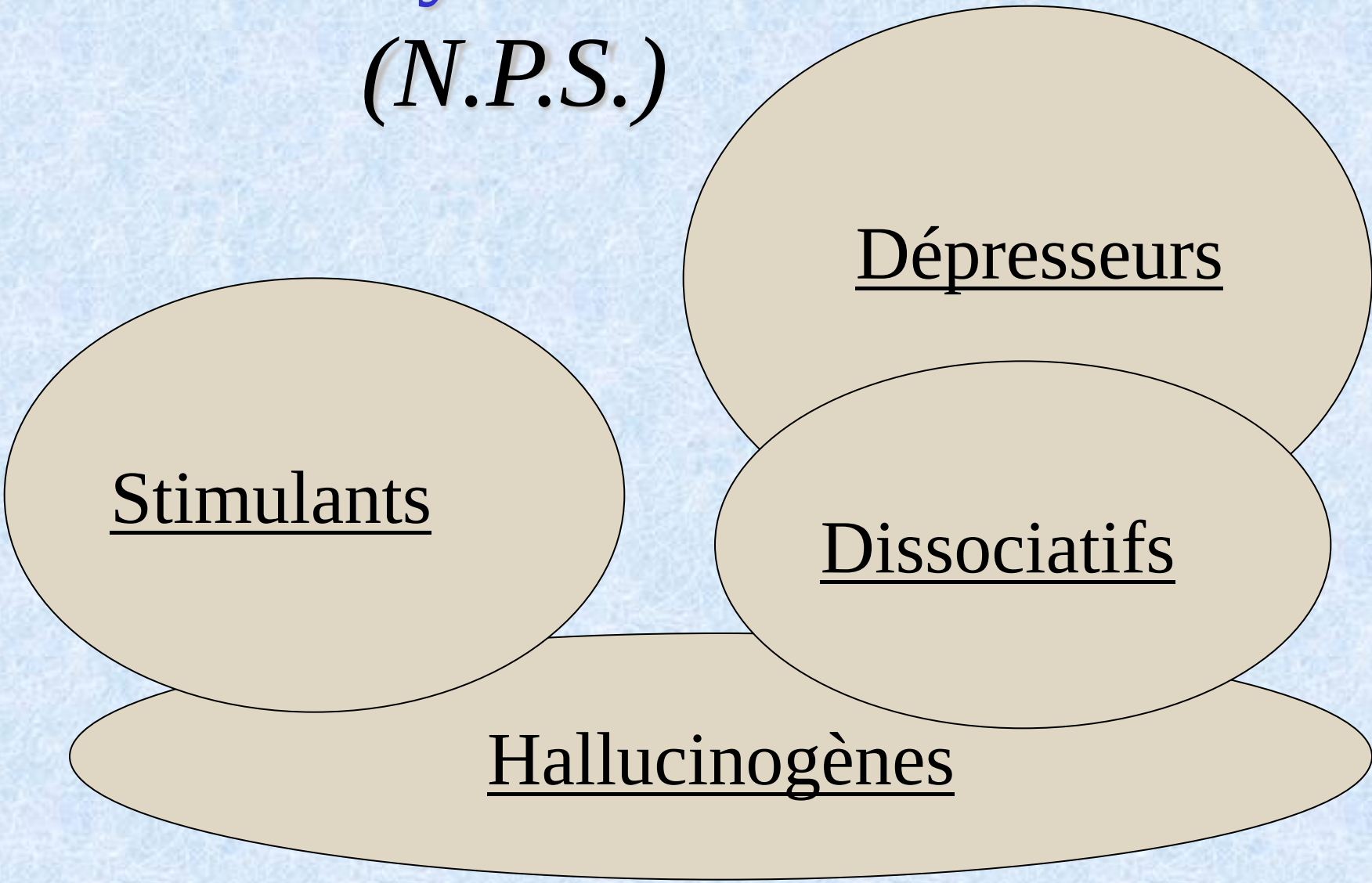
  - Travail recherche universitaire peu «rentable» si abus

NPS : des substances puissantes

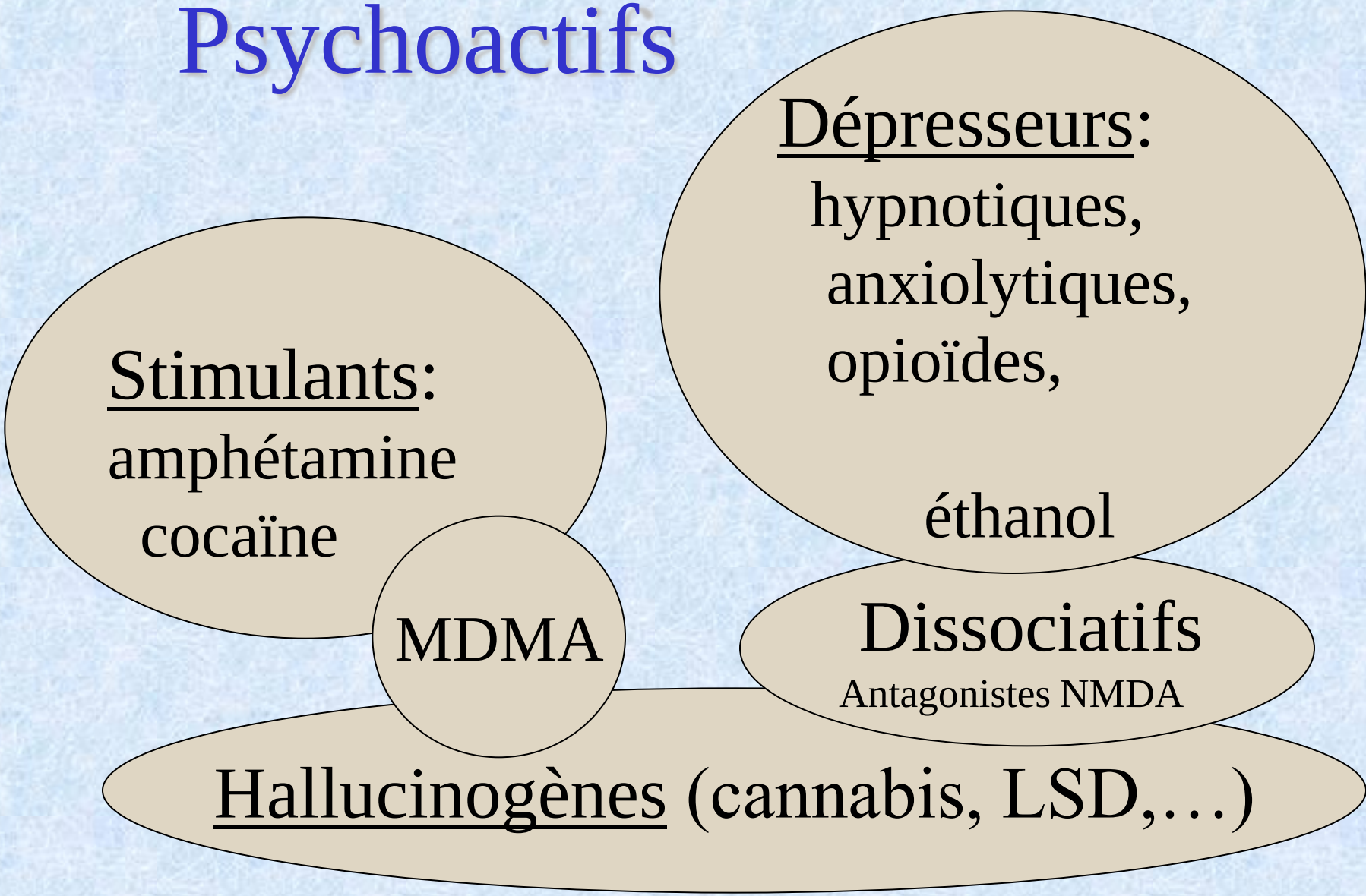
- Agonistes complets
- Plus «sélectifs» sur UN récepteur
- →Agissant à plus faible concentration
- « Escalade » pharmacologique / personne et population
- Déconnectées des aléas des cultures et acheminement

Effets des Nouveaux Produits de Synthèse

(N.P.S.)



Les Psychoactifs



Qui sont les *N.P.S.* ?

Dépresseurs:

« Vieux »opioïdes

Opioïdes de synthèse

Stimulants:

amphétamines

Cathinoïdes

pipérazines

MDMA

DMA

Antagonistes NMDA:

Méthoxétamine

Hallucinogènes:*cannabinoïdes*,

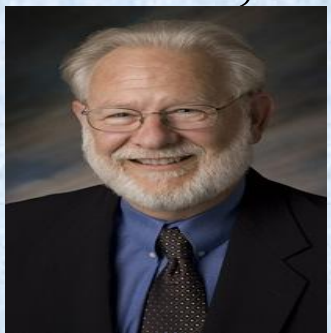
Phénéthylamines : NBOMe,…

Quel est « l'objectif » des N.P.S. pour les **vrais** laboratoires de recherche ?

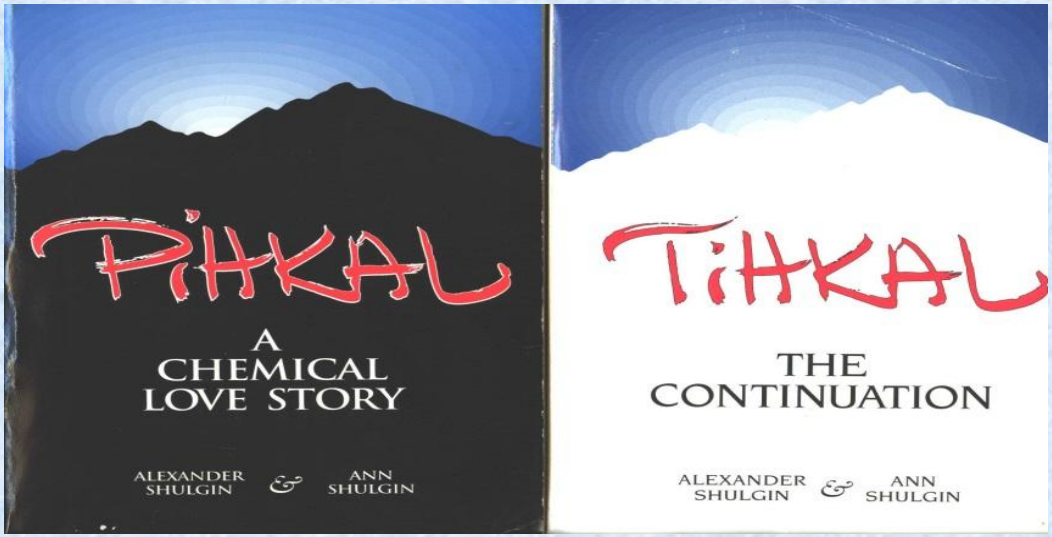
Recherche d'un agoniste complet (ou partiel), sélectif ou d'un antagoniste

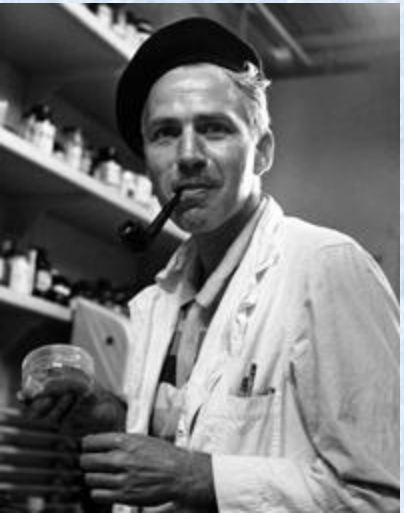
Recherche :

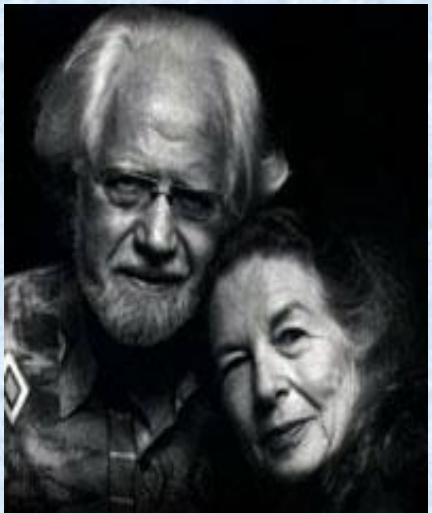
- Mécanismes action endocannabinoïdes, sérotonine,…
- Effets thérapeutiques éventuels sur fibrose, athérome et ses complications, dépression,…
- d'agonistes 5HT2A,…

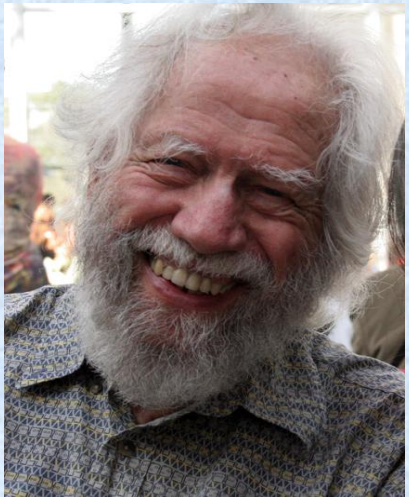
D. Nichols  « élève » de…

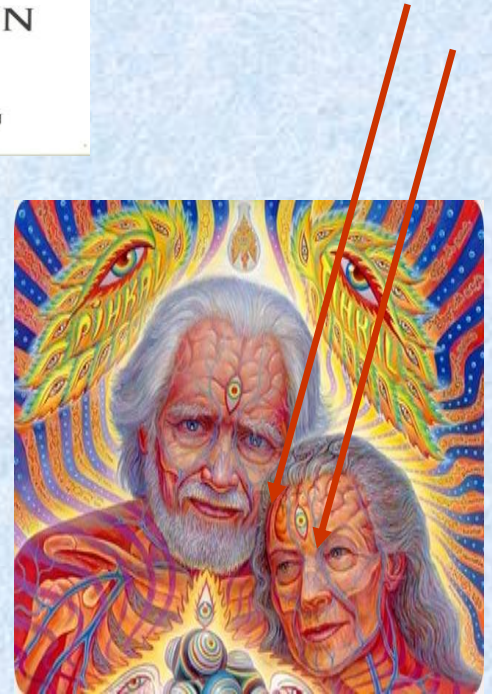
Nichols…élève de Shulgin!
Shulgin : un vrai chimiste qui a « dérapé »











Quel est « l'objectif » des N.P.S. ?

« hors recherche officielle » :

<u>Echapper</u> :

- Au «classement stupéfiant» («legal highs»), aux sanctions
- à détection par les labos d'analyse toxicologique

<u>«Facilité» d'approvisionnement</u> / H ou Khat (feuille fraîche)

Mais aussi **<u>recherche</u>-<u>escalade</u>** de :

- Nouveauté, « d'expériences »
- Effets multiples avec 1 substance :

Stimulant (+hallucinogène). Dépresseur (+hallucinogène)

- Effet pic + effet prolongé (métabolite)
- Faciliter nouvelles modalités (e-cigarettes)

Intérêt de connaissance des NPS

- La clinique des NPS
- Pharmacologie, effets indésirables et risque dépendance ?
- Mieux connaître les « anciens » : amphétamine, THC,…
- Adapter prévention, information et traitement

- Vous les avez déjà « rencontrés » !
- Vous en verrez davantage !

Un cas clinique «banal», (en diapo1)

Octobre 2014

Un homme de 31 ans, substitué (méthadone) vient à l'unité de soins en Addictologie, au CHU, en relais d'un autre Centre, proche :

- Courrier médecin : suivi conforme aux prescriptions médicales
- Achat méthadone de rue (30 mg/j) pendant les 8 jours passés
- Anamnèse : « classique » : cannabis 16 ans ; héroïne (sniff) ; MTD
- Pas de trouble psychiatrique majeur associé
- Examen clinique normal ; ECG normal
- Examen urinaire (Immunochimie) effectué 2 jours avant :

  méthadone + ; autres « drogues» : -
- TTT en cours : méthadone, Xéroquel
- Avant la prescription de méthadone : ….

Un cas clinique « banal » (2)

« Et si on remplissait le questionnaire anonyme OPPIDUM ? »

Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

Un cas clinique vraiment « banal » (3) ?

Cet homme de 31 ans, substitué (méthadone) signale :

- il y a 5 jours, outre le traitement signalé, :

- «prise» (avec 10 autres personnes), d'une goutte nasale de « **NBOMe** », un **NPS** hallucinogène, donné par un des dix
- Hallucinations très intenses, pénibles, durables
- malaise sans recours à hospitalisation
- Evolution favorable

- Examen urinaire immunochimique n'a pas détecté cette substance.

Les tableaux cliniques de « découverte » des NPS :

- Hallucinations ; agitation ; … aux Urgences
- AVP ; contrôle routier
- Décès (DRAMES)

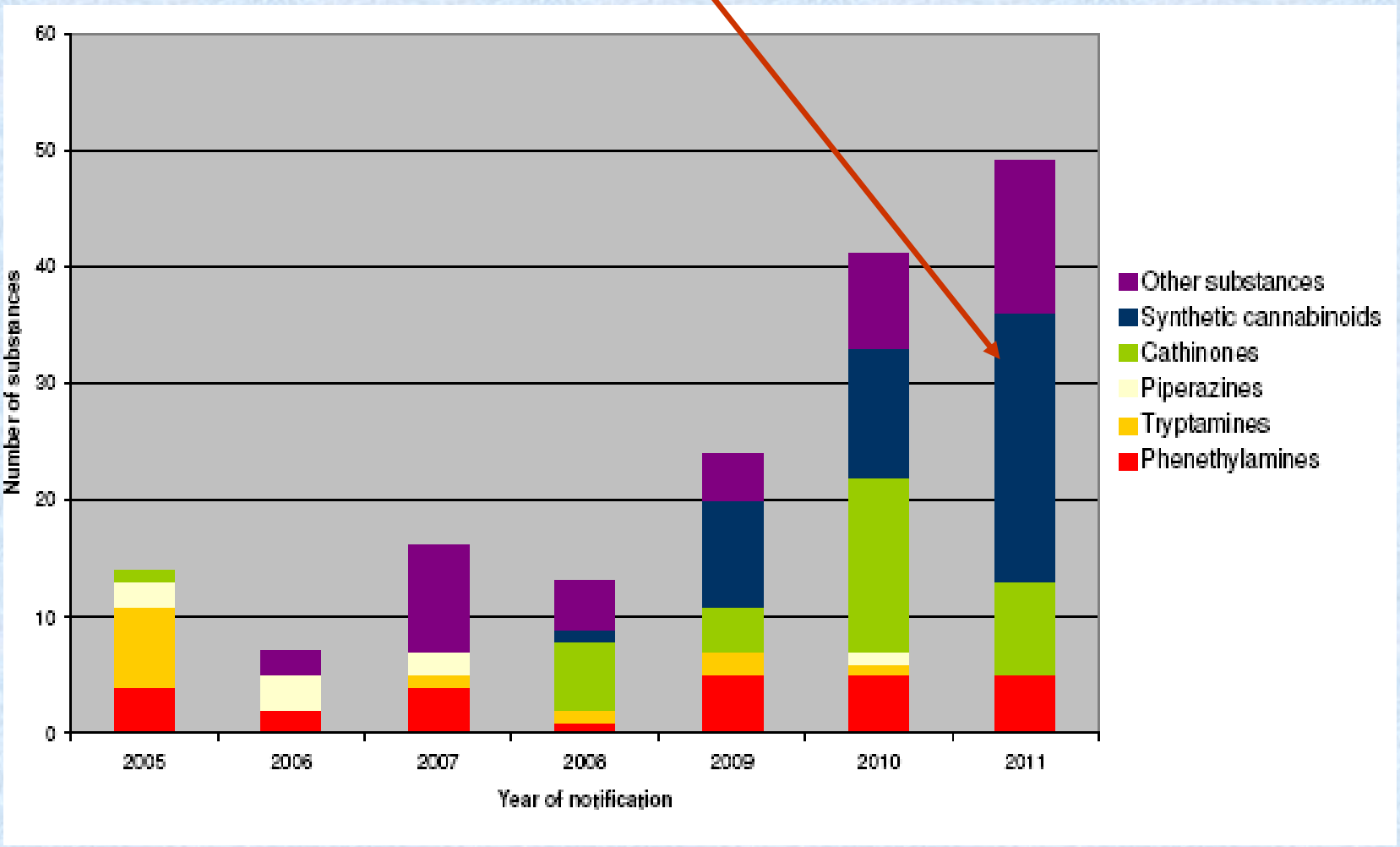
et…RIEN à l'analyse toxicologique «standard » (urines,..)

Sous-diagnostic

- Consultation après (quel risque ?); demande parentale
- Demande de conseils
- Détection dans poudre ou dans humeurs par labo spécialisé
- SINTES : Système Identification Toxiques Et Substances

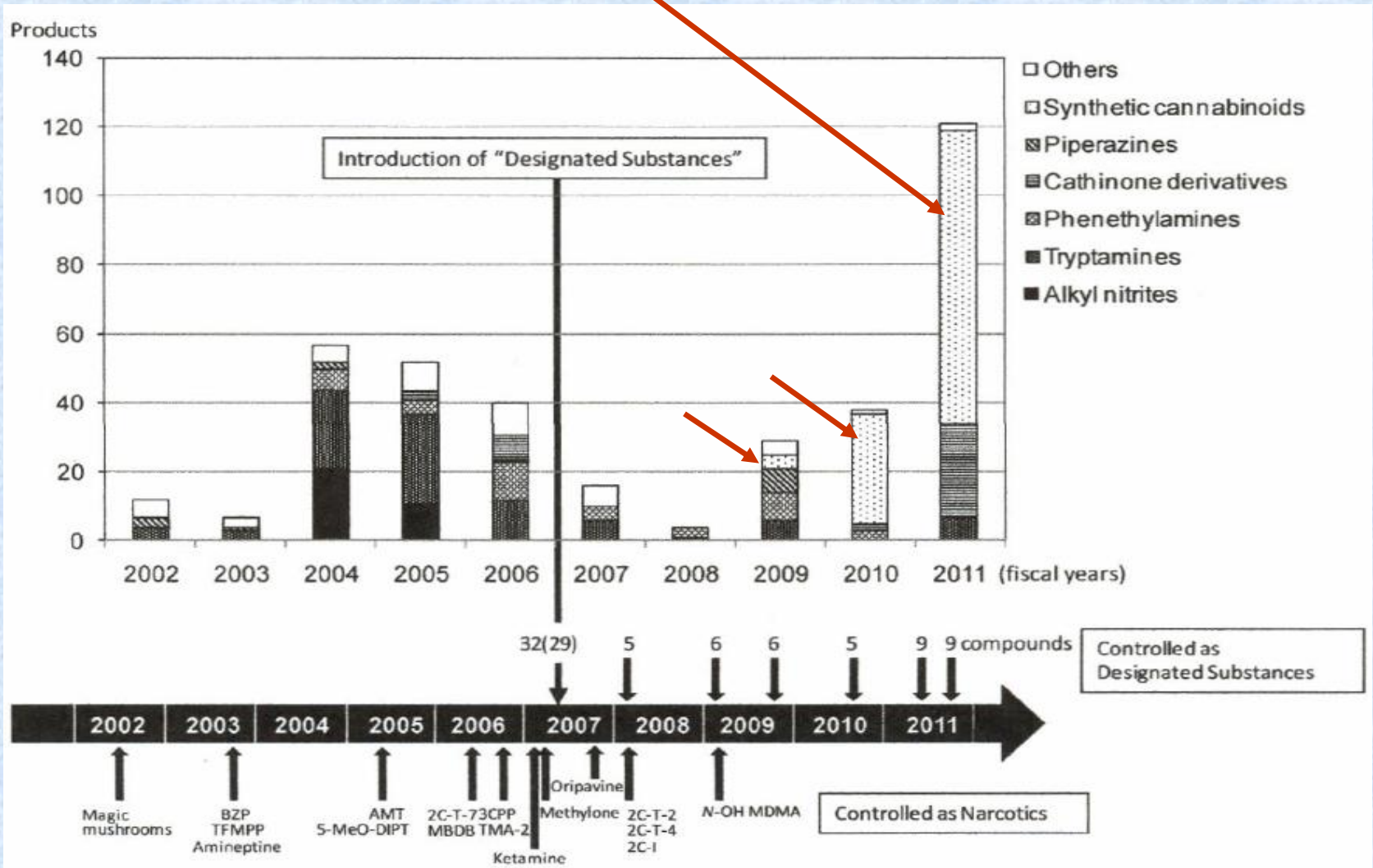
La « production folle » des N.P.S.

- En Europe (OEDT): «inflation» des cannabinoïdes

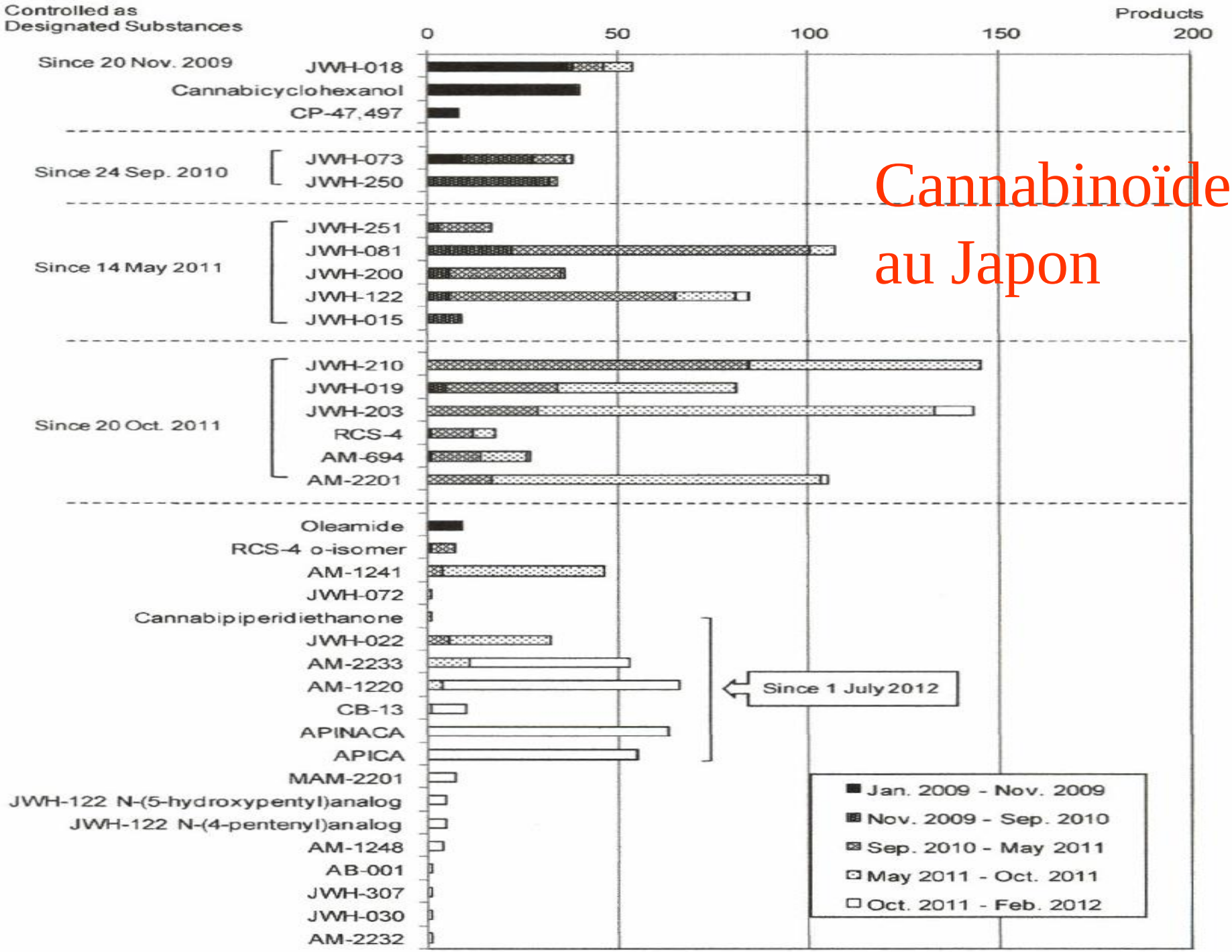


La « production folle » des N.P.S.

- Idem au Japon : «inflation» des cannabinoïdes



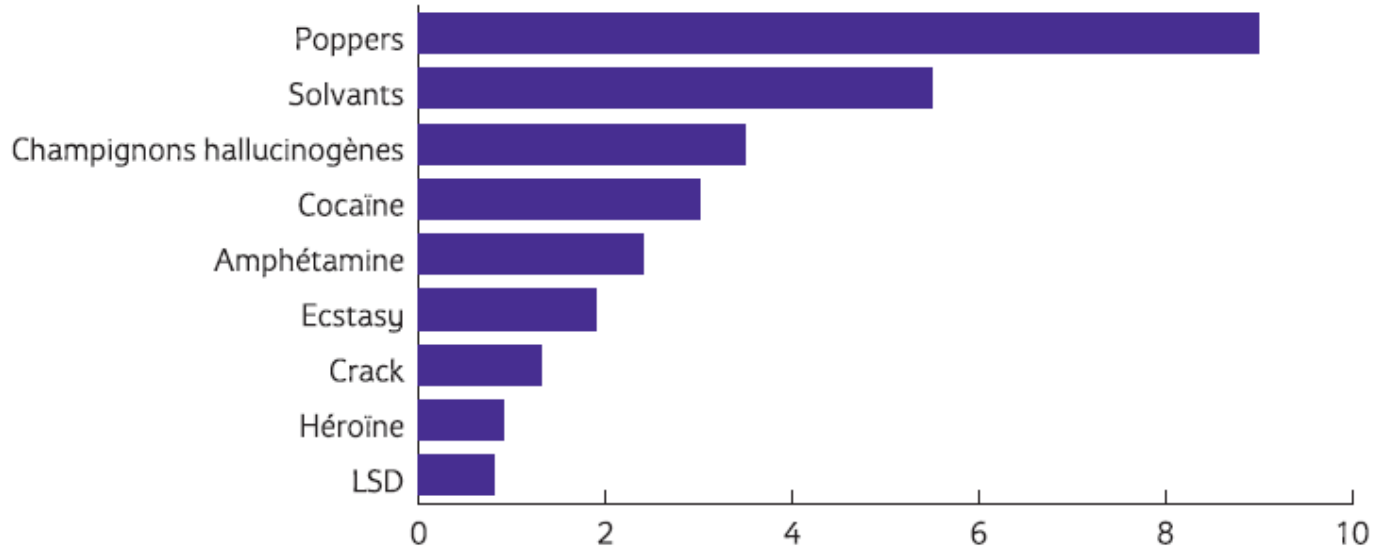
Cannabinoïdes au Japon



Un «phénomène» émergent ?

- Enquête ESCAPAD 2011 France

Fréquence de l'expérimentation de drogues illicites autres que le cannabis à 17 ans, 2011 (en %)



Source : ESCAPAD 2011 (OFDT)

Un «phénomène» en cours d'exploration

- UK : Winstock, Barratt, 2013
- 17% usagers (/14.966) ont pris cannabinoïdes
- Effet plus rapide et moins durable
- « moins agréable » que cannabis
- Davantage d'EI, de dépendance et de paranoïa

- Australie :Barratt et coll., 2013
- Age médian de prise de cannabinoïdes : 27 ans
- 68% ont un effet indésirable

Quelle est la « part » des nouvelles substances / drogues «classiques» aux Urgences à l'étranger ?

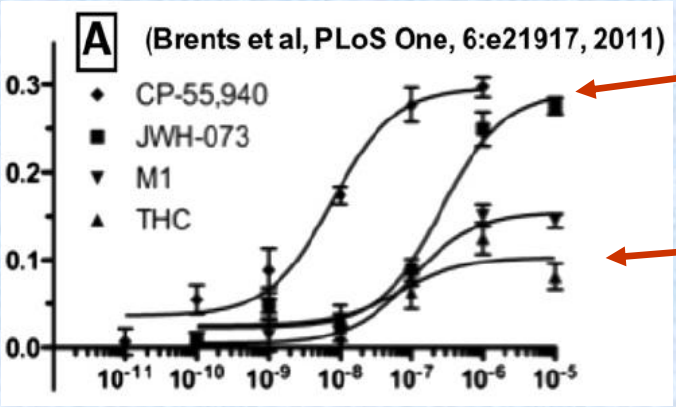
Ré-analyse de cheveux (2009-10) + à MDMA ou A (Rust et al., 2012)

«Nouvelles» substances : 37% (120 cas)

- Kétamine : 14%
- mCPP : 10,5%
- Méthylphénidate : 5%
- Fluoro-amphétamine : 4%
- Méphédrone (4-MMC) : 3%

NPS : des substances puissantes

- Agonistes complets (sans « effet plafond »)



NPS

THC (cannabis)

- Plus «sélectifs»: sur UN SEUL récepteur (→effet recherché)

Ex. : le seul CB_1

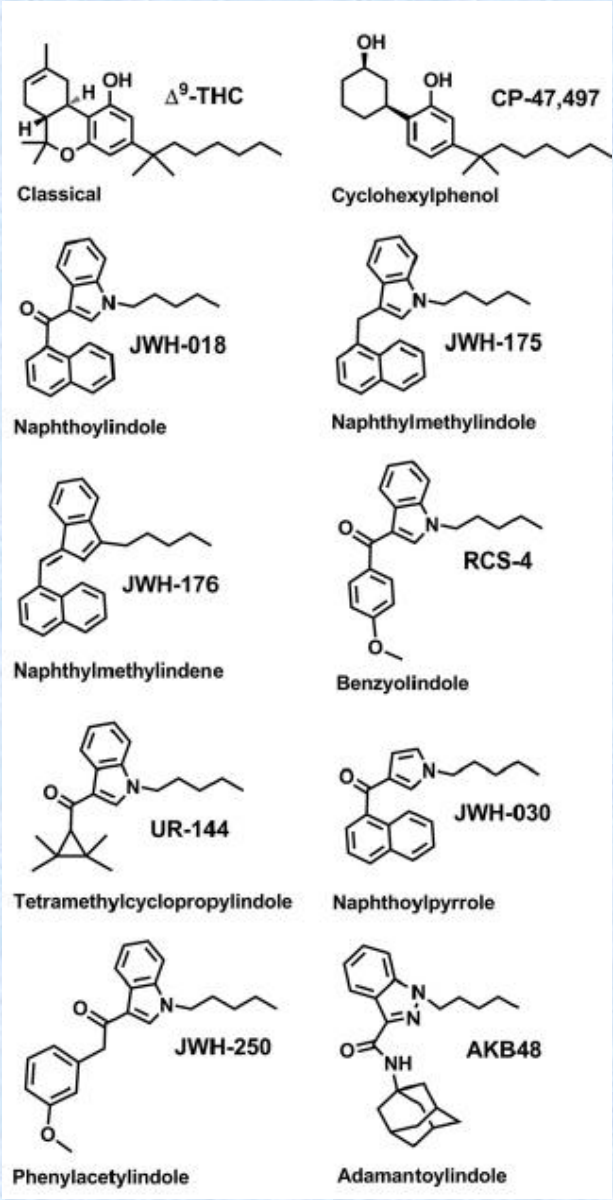
(THC agit sur CB_1 et CB_2)

- Parfois, évolution vers un effet davantage recherché (↘ recapture)

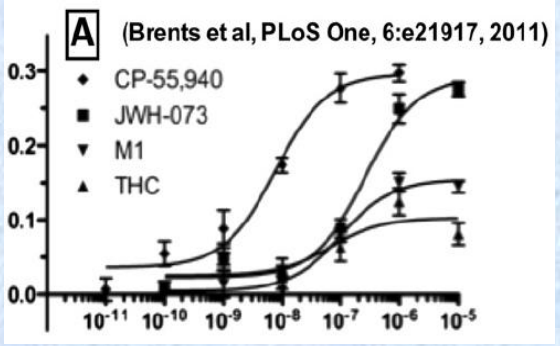
- ↘«épuisement d'effet» (↘ tolérance pharmacodynamique)

Les cannabinoïdes (1) :

- Phytocannabinoïdes (THC,..)
- Endocannabinoïdes (anandamide,..)
- Agonistes CB1CB2 (CP-55-940)
- Agoniste CB1 (AM-411)
- Agoniste CB2 (HU-308)
- Inhibiteur recapture (AM-404)
- Inhibiteur métabolisme (URB-532)

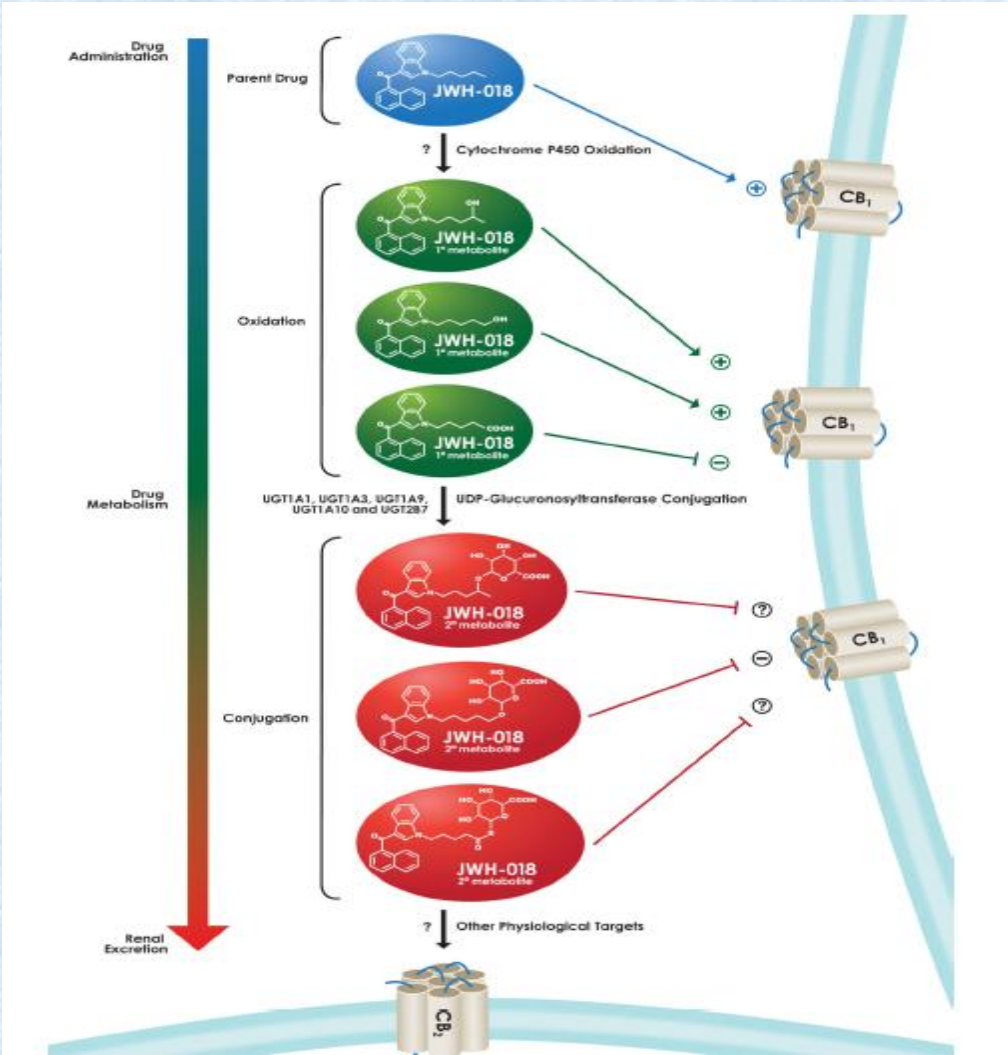


Les cannabinoïdes (2) :



- Agonistes complets

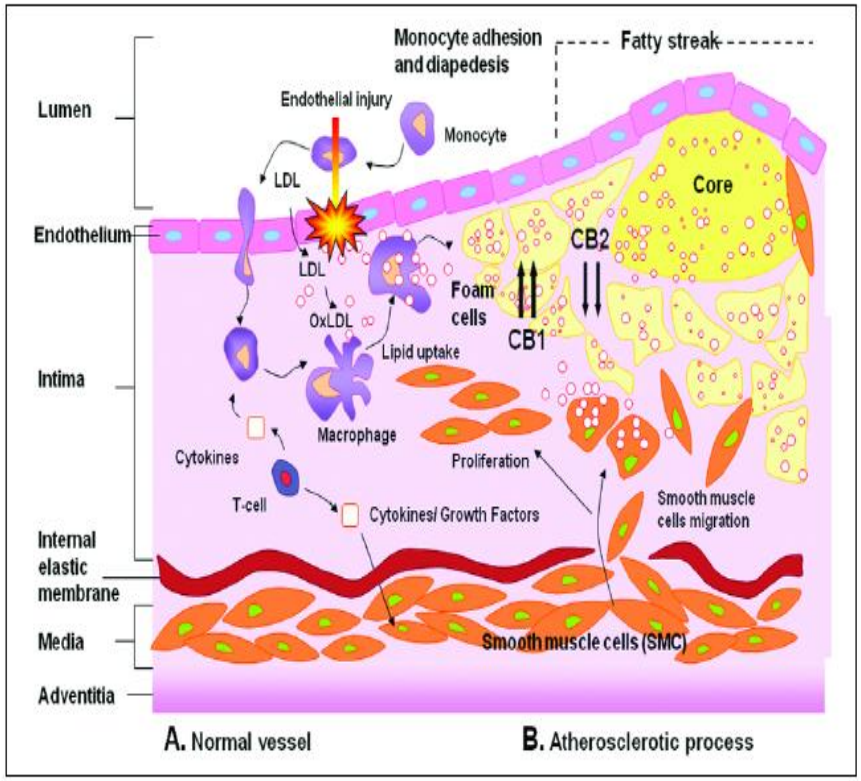
- Plus «sélectifs»:
  CB1 →hallucinations
- Métabolites actifs sur CB1

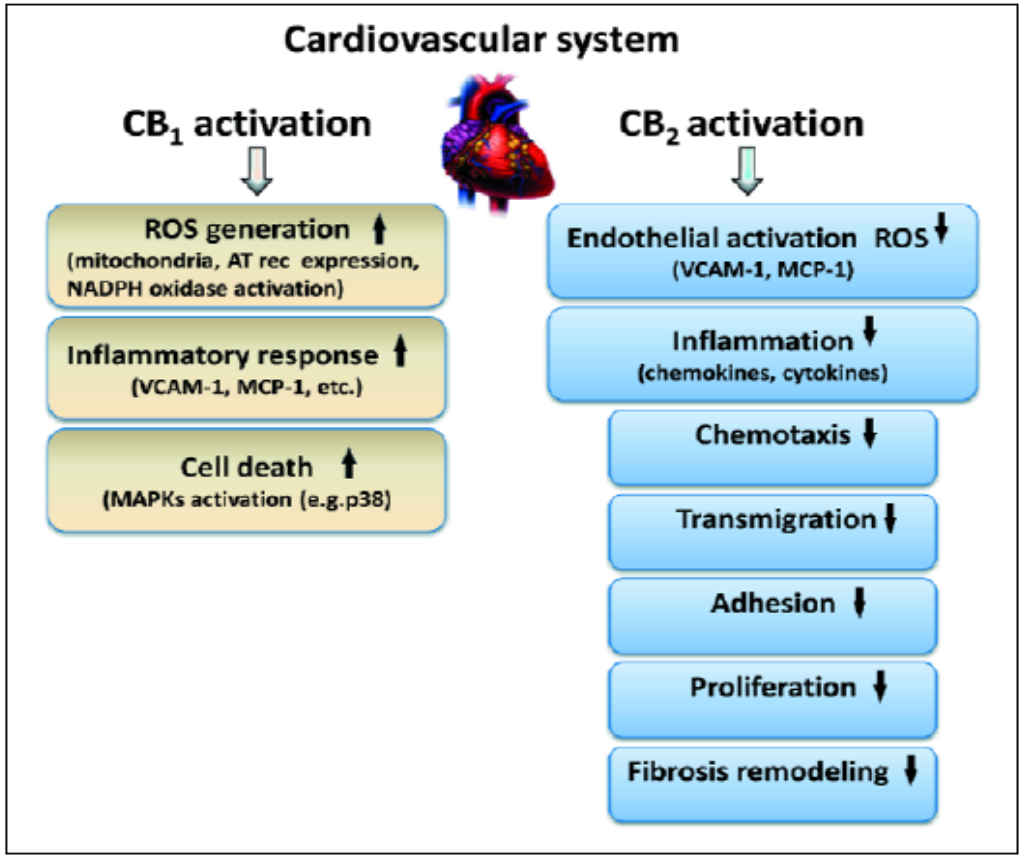


Les cannabinoïdes et athérome (3) :

- Modulateurs du processus athérosclérotique

- CB 1 : effets délétères : ↗ inflammation



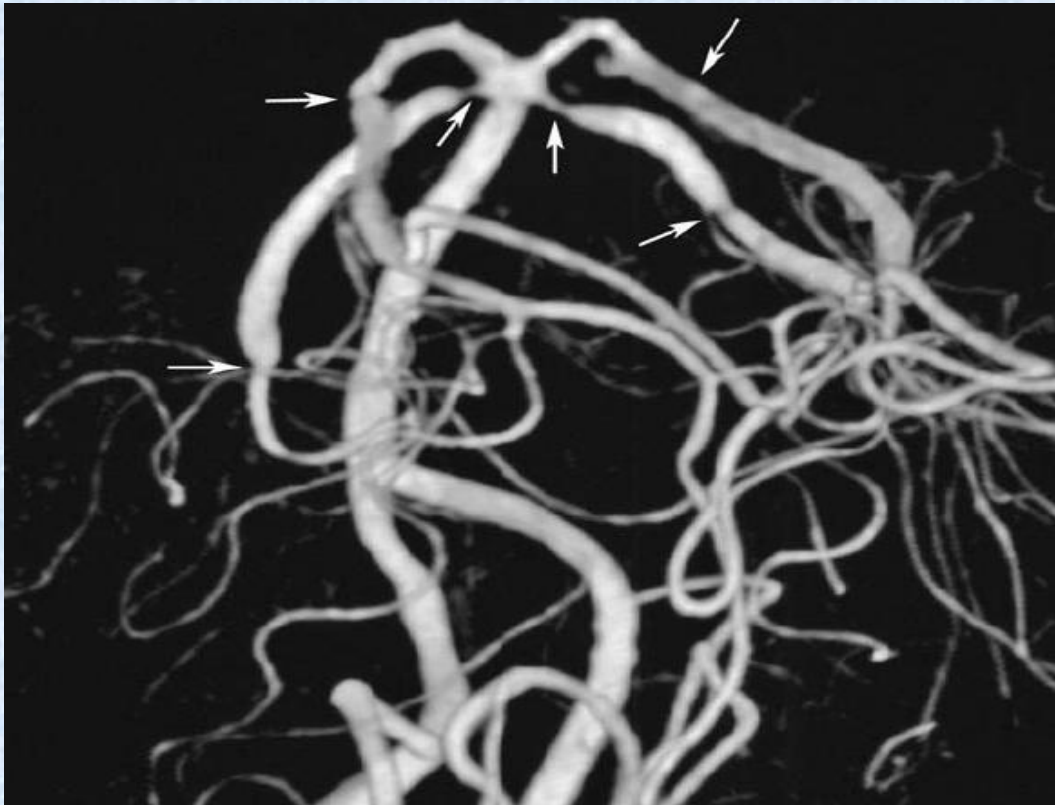


- CB2 : ↘ athérosclérose

Les cannabinoïdes et complications cardio-vasculaires du THC (4) :

- THC (agoniste partiel CB1 CB2) :

- AVC : sténoses multiples
- Infarctus myocardique



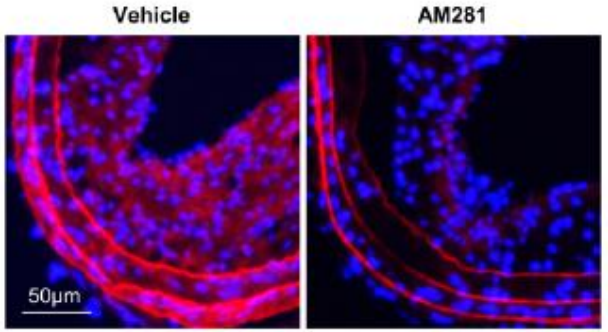
Cannabis Use: Signal of Increasing Risk of Serious Cardiovascular Disorders

Emilie Jouanjus, PharmD, PhD; Maryse Lapeyre-Mestre, MD, PhD; Joelle Micallef, MD, PhD; The French Association of the Regional Abuse and Dependence Monitoring Centres (CEIP-A) Working Group on Cannabis Complications*

Les cannabinoïdes et complications cardio-vasculaires (5) :

- Cannabinoïdes: ↗ effets cardio-vasculaires néfastes / THC ?

(Agonistes CB1) : davantage d'infarctus / THC ?



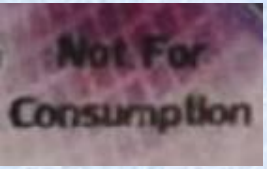
Endogenous cannabinoid receptor CB_1 activation promotes vascular smooth-muscle cell proliferation and neointima formation

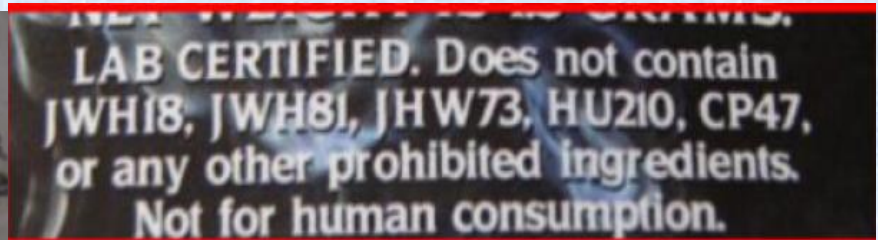
Filippo Molica,* Fabienne Burger,* Aurélien Thomas,† Christian Staub,† Anne Tailleux,§ Bart Staels,§ Graziano Pelli,* Andreas Zimmer,** Benjamin Cravatt,†† Christian M. Matter,§§ Pal Pacher,*** and Sabine Steffens[1,*,†††]

K2 : cannabinoïde

- Infarctus myocardique chez

3 jeunes de 16 ans (Mir, et al., 2014)

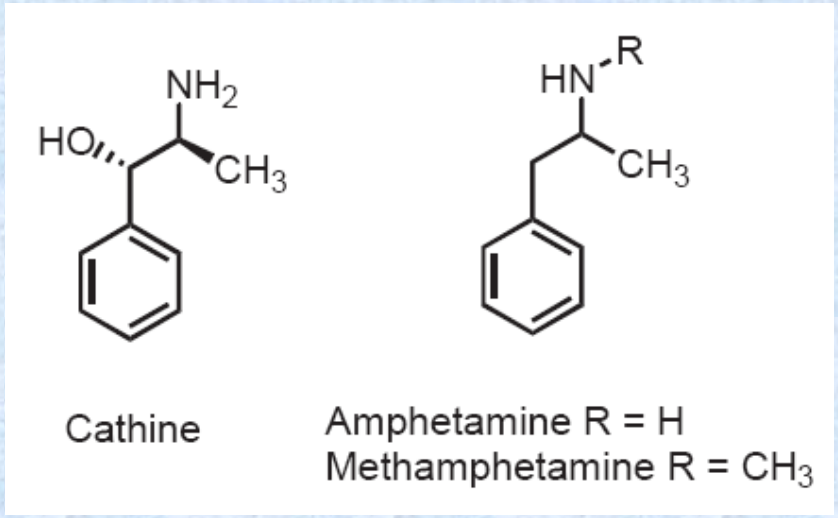




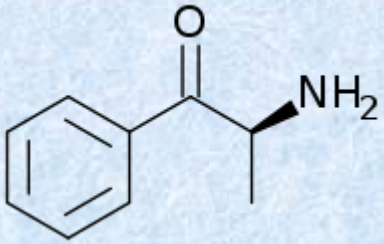
Les stimulants :

- Khat et Cathine

Amphétamine



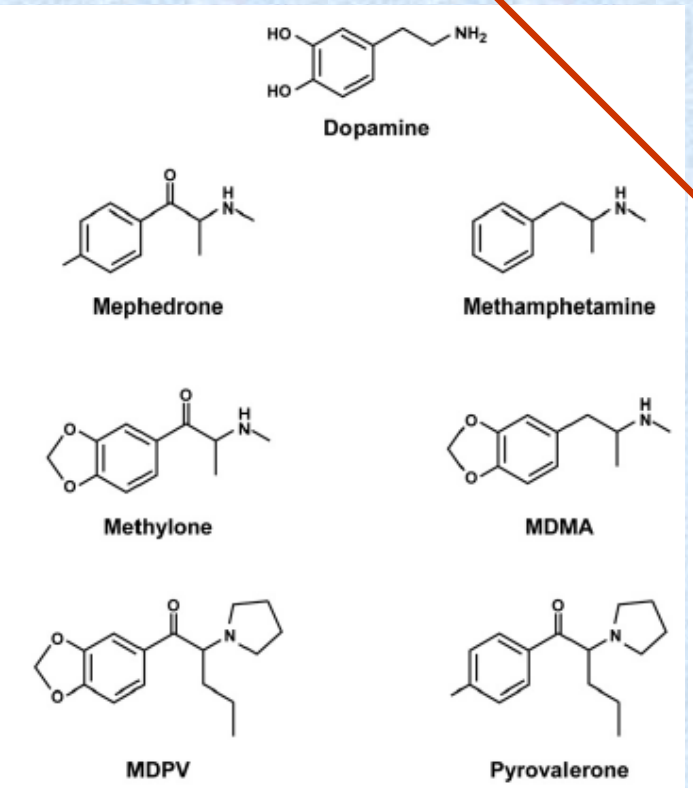
- Cathinone puis les…cathinoïdes

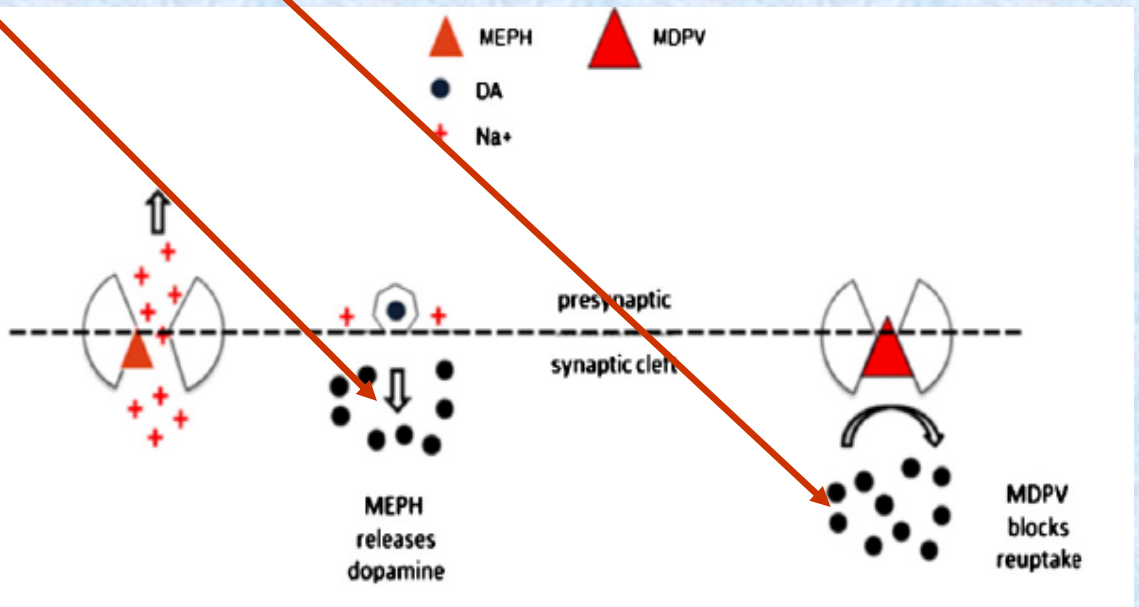


Y a-t-il des différences de mécanisme d'effet entre les cathinoïdes ?

La méphédrone et la méthamphétamine libèrent dopamine

MDPV et cocaïne inhibent recapture dopamine



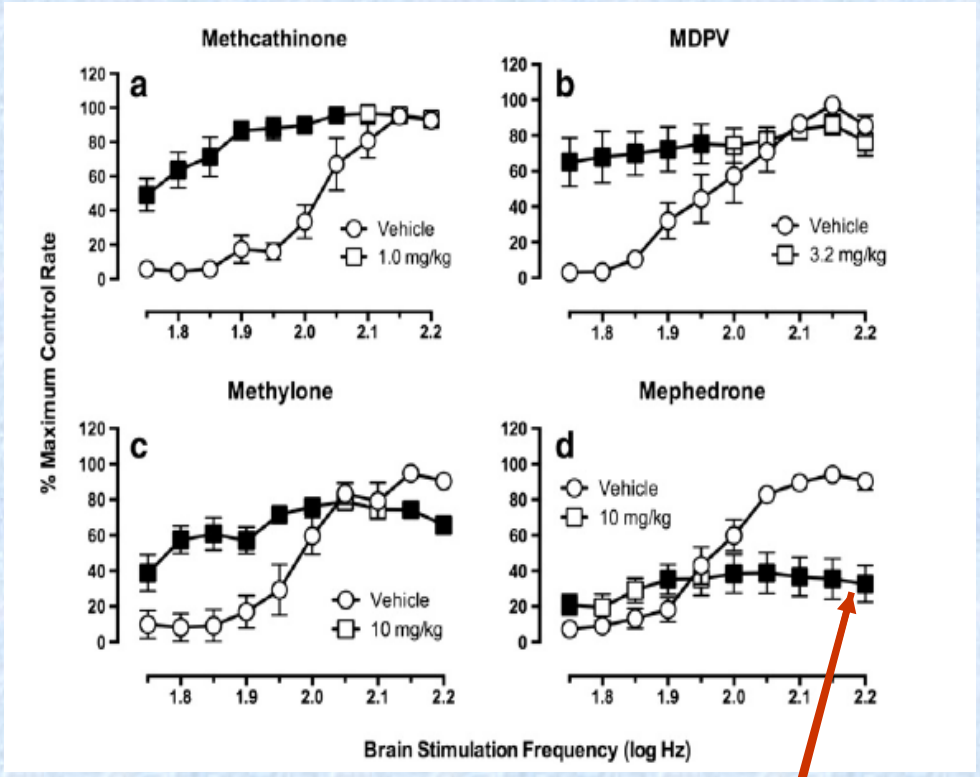


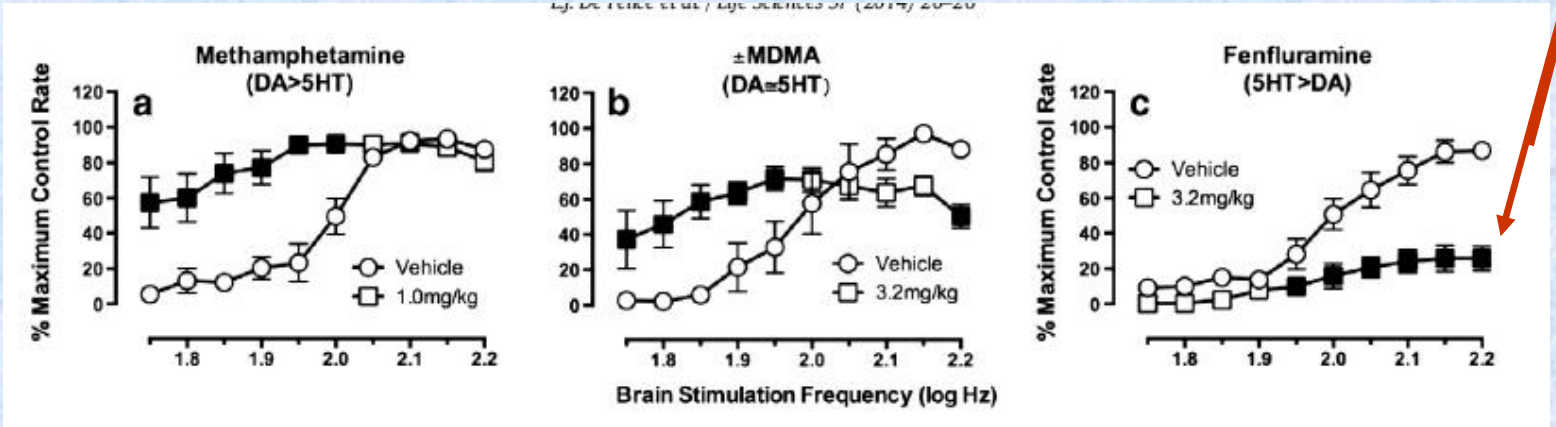
Potentiel de dépendance des cathinoïdes ?

ICSS : auto-stimulation intra-cranienne

- Methcathinone et MDPV «comme» méthamphétamine

- Méphédrone moindre ICSS «comme» fenfluramine





Prévention, information, traitement pour cannabinoïdes

- Des décès
- Psychoses : «bouffée délirante aiguë ou à long terme ? alentir la course aux inhibiteurs recapture dopamine (cocaïne, cathinoïdes,..)
- Suivi psychiatrique (manie, paranoïa), cardiologique
- Antipsychotiques
- traitement symptômatique
- (Re)commercialiser antidote : rimonabant (Acomplia) ?

Prévention, information, traitement pour cathinoïdes

- Ralentir la course aux inhibiteurs recapture dopamine (cocaïne, cathinoïdes,..)
- Suivi psychiatrique (manie, paranoïa), cardiologique
- Antipsychotiques
- Pas ou peu de traitement de cette dépendance

Prévention, information, traitement pour dissociatifs (anti-NMDA)

- Risques de décès, psychoses prolongées
- Tableau d'agitation clastique (aux Urgences): prise en charge adaptée ; « parler à voix basse »
- Atteinte des voies néphro-urinaires : « ketamine urinary insult ». 25% des usagers asiatiques :

  cystectomie ; urétérostomie

  décrite avec la méthoxétamine (effet de classe ?)
- Formation adaptée des soignants pour le traitement

Conclusion

- Les N.P.S. augmentent dans le monde
- Symptomatologie grave et méconnue
- Diagnostic souvent non fait par manque d'anamnèse et de diagnostic analytique toxicologique
- Occasion de prise en charge médicale et addictologique
- Prévention primaire et secondaire d'usage et de la dépendance et de ses conséquences
- Même en cas de décès, il faut signaler ces cas