

7^{ème} Journées Francophones de Biologie Médicale

Actualités sur les Nouvelles Drogues de Synthèse

Romain Magny

Laboratoire de Toxicologie Biologique, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris, France
INSERM UMRS-1144, Université Paris Cité, Paris, France

11.10.2024

1

Définition et principales classes

→ Qu'est-ce-que les Nouveaux Produits de Synthèse, « drogues de synthèse » ou « legal highs » ?

- Substances psychoactives non ou mal régulées imitant les effets de molécules connues
 - ⇒ Drogues illégales : amphétamines, cannabis, arylcyclohexylamines...
 - ⇒ Médicaments : benzodiazépines et autres psychotropes
- Achat directement sur internet (clear web)
- Inclus des composés légaux et illégaux
- Généralement plus actifs que les composés dont ils dérivent
- Pas d'études sur les effets à long termes



Composés appartenant aux familles des **stimulants**, des **cannabinoïdes**, des **opioïdes de synthèse**, des **hallucinogènes** et des **psychotropes**



PRODUITS CHIMIQUES DE RE...
Morceaux de cristal 3CEC
★★★★★ (39)
12,95 € - 159,95 €



PRODUITS CHIMIQUES DE RE...
Cristaux O-PCE
★★★★★ (38)
17,95 € - 539,95 €



POPULAIRE
Poudre SMAPB
★★★★★ (34)
27,95 € - 449,95 €



PRODUITS CHIMIQUES DE RE...
Buvards 1P-LSD (20 mcg)
★★★★★ (14)
17,95 € - 55,95 €



POPULAIRE
Cristaux 4-MPD
★★★★★ (36)
18,95 € - 3.099,95 €



PRODUITS CHIMIQUES DE RE...
DeschloroKétamine (DCK)
Pastilles 20mg
★★★★★
5,95 € - 244,95 €

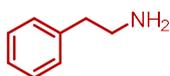
2

2

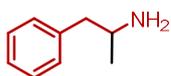
Un exemple de classe de NPS

→ L'exemple des NPS dérivés des phényléthylamines : les amphétamines et les cathinones

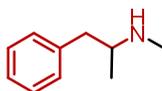
Phényléthylamine



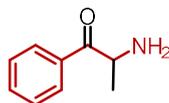
Amphétamine



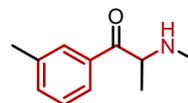
Méthamphétamine



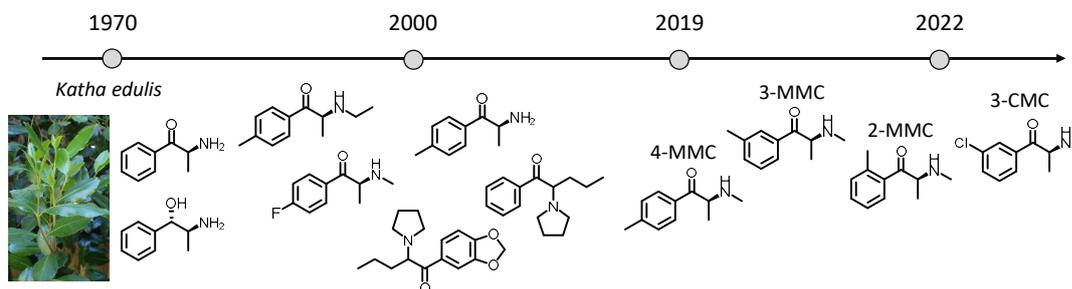
Cathinone



Méthylmethcathinone (MMC)



→ Les cathinones : évolution et diversités structurales



3

3

NPS et molécules non commercialisées

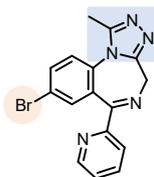
→ Des Nouveaux Produits de Synthèse par toujours si nouveaux... Le cas des benzodiazépines

- Généralement des benzodiazépines non commercialisées
- Synthèse dans des laboratoires clandestins avec une réapparition aléatoire

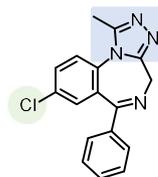
→ Exemple du Pyrazolam, une benzodiazépine synthétisée par Hoffman-La Roche dans les années 1970

- Molécule non commercialisée, vendue à partir de 2012 sur les sites de « research chemicals »
- Molécule apparentée à l'alprazolam (Xanax®) et au bromazéпам (Lexomil®)
- Equivalence : 1 mg pyrazolam ~ 10 mg diazépam*

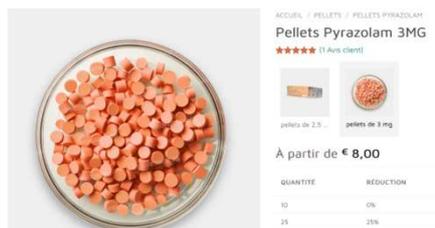
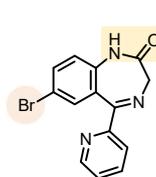
Pyrazolam



Alprazolam



Bromazepam



* Moosmann et al., Forensic Toxicology, 2013

4

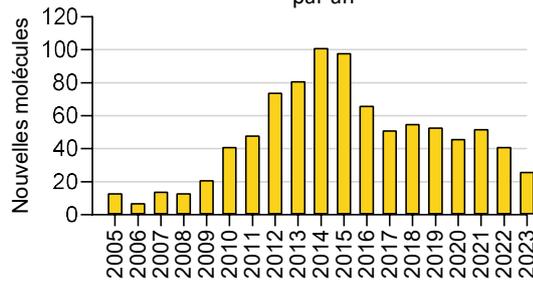
4

Quelques données sur les NPS par l'EMCDDA (1/2)

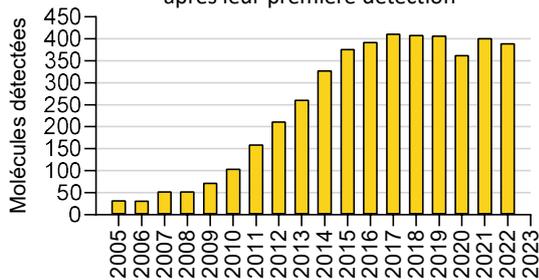
→ Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies ou EMCDDA

- ~ 930 nouveaux produits de synthèse surveillés fin 2022
- 41 nouvelles substances signalées pour la 1^{ère} fois en Europe en 2022
- Cathinones et cannabinoïdes de synthèse : Plus de 400 substances différentes

Nombre de nouvelles molécules détectées par an



Nombre de molécules détectées par an après leur première détection



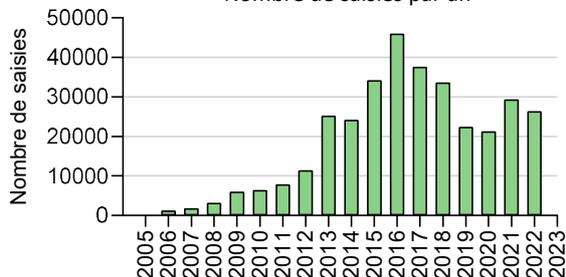
Plus de 250 cannabinoïdes de synthèse, 150 cathinones, 80 opioïdes....

Quelques données sur les NPS par l'EMCDDA (2/2)

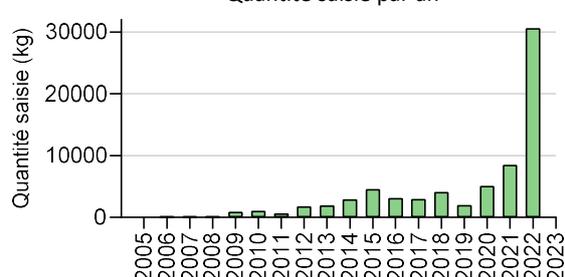
→ Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies ou EMCDDA

- 8,5 tonnes de NPS saisies en 2021 en Europe, plus de 30 tonnes en 2023
- Plus de 50% de la quantité saisie concerne les psychostimulants (cathinones)

Nombre de saisies par an



Quantité saisie par an



Une quantité saisie qui reste inférieure à d'autres drogues telles que la cocaïne (320 tonnes/an) ou les amphétaminiques (31 tonnes/an)

Les défis liés aux Nouveaux Produits de Synthèse

De nombreux défis en lien avec les Nouveaux Produits de synthèse



Structure du composé

Comment identifier un NPS dans un échantillon biologique ?
Quels sont les outils disponibles ?



Métabolisme chez l'homme

Est-ce que le NPS est métabolisé ?
Que rechercher dans des échantillons biologiques ?



Concentration

Quelles sont les concentrations retrouvées chez l'homme en cas d'intoxication ?

Quelles sont les **approches fiables et réalisables en routine** pour **détecter des NPS** dans des **échantillons biologiques** ?

7

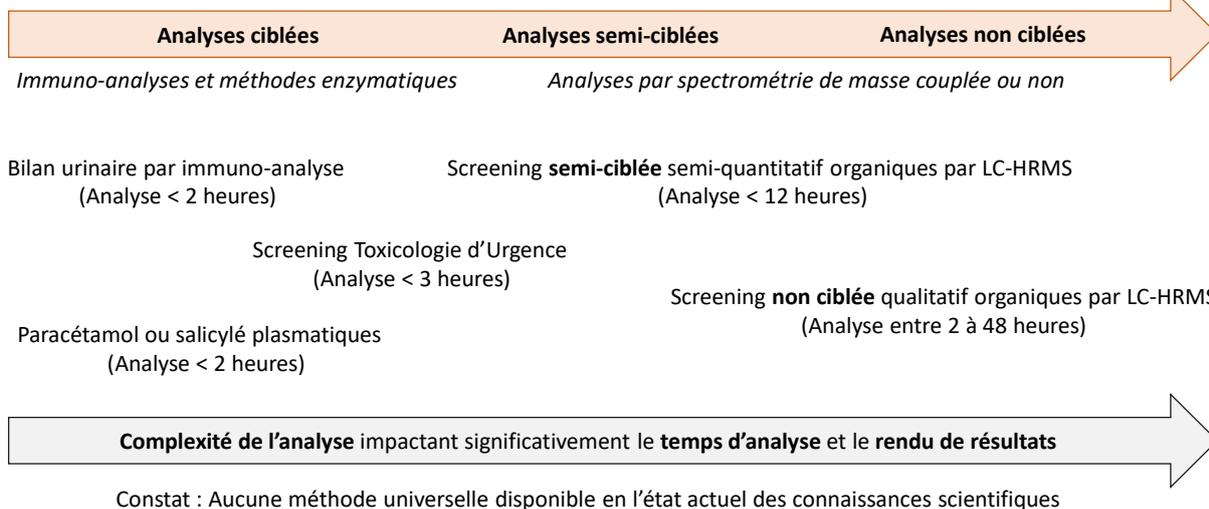
7

La place du laboratoire d'analyse dans le diagnostic d'exposition aux Nouveaux Produits de Synthèse

8

8

Les différents types d'analyses dans un laboratoire de toxicologie



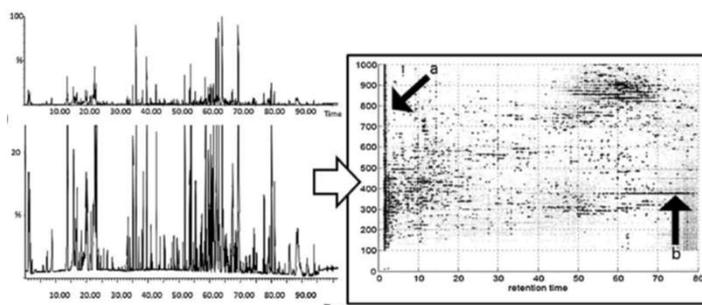
9

9

La spectrométrie de masse à haute résolution

→ Spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS)

- Essor lié à des développements technologiques des analyseurs de masse (Orbitrap® et Temps de Vol)
- Pas de gain de sensibilité mais une augmentation de la spécificité : Accès à la masse exacte d'un ion
- Enregistrement « d'empreintes métaboliques » utiles pour effectuer des *screening* toxicologiques



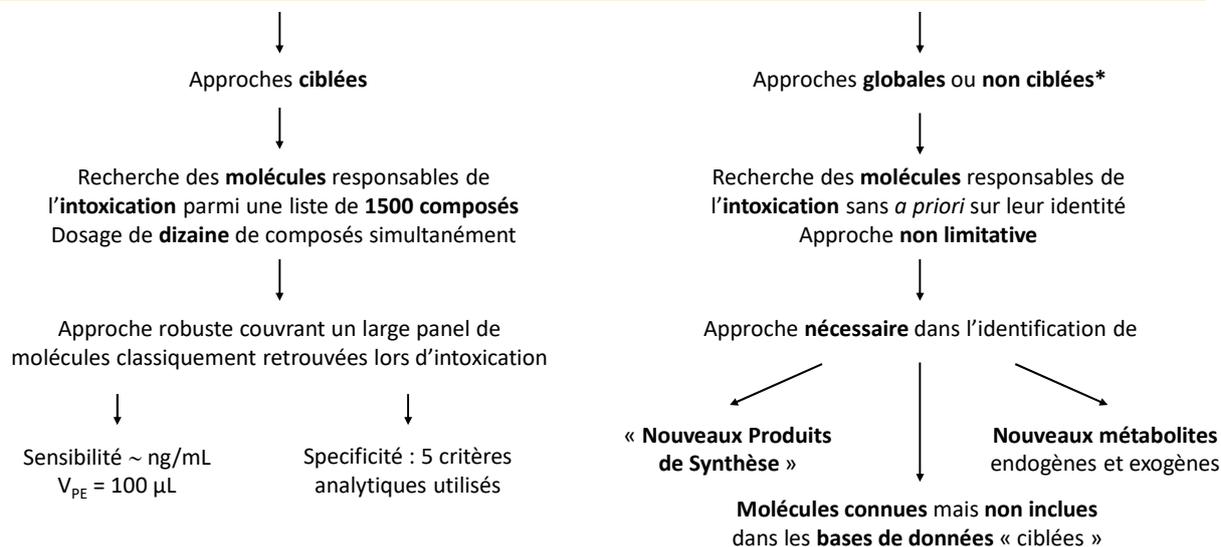
Quelles **approches** utilisant la **spectrométrie de masse à haute résolution** peut-on utiliser pour **caractériser des nouveaux produits de synthèse** ?

10

10

Les approches en LC-ESI-HRMS

Deux approches complémentaires utilisées



11

11

① Dérivés de la kétamine et cathinones

Des Nouveaux Produits de Synthèse consommés en milieu festif

12

12

Un cas de consommation de NPS

Décryptage **Faits divers**

Chemsex : qu'est-ce que cette pratique sexuelle mise en lumière par l'affaire Palmade ?

ALERTE INFO

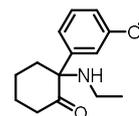
INFO BFMTV. BORDEAUX: DEUX PERSONNES ADEPTES DES SOIRÉES "CHEMSEX" MEURENT APRÈS DES OVERDOSES

Stéphane Solant | 14/03/2024 11:00 | 100% | 100%



→ **M. A. 27 ans**, consommateur de NPS dans un contexte de chemsex, en particulier de la méthoxétamine

- Retrouvé à domicile dans le coma avec un score Glasgow de 3
- **Prise en charge clinique en réanimation** : intubation et ventilation mécanique
- **Pas de signe clinique** notable exceptée une **myorelaxation**
- **Evolution clinique** incluant un **réveil rapide**, une **auto-extubation** et un **syndrome de manque**



Screening toxicologique utilisant une approche non ciblée par LC-HRMS ?

Echantillons plasmatiques

10 échantillons collectés
sur 30 heures

Echantillons urinaires

3 échantillons collectés
sur 30 heures

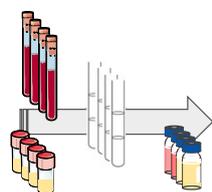
13

13

Analyses d'échantillons plasmatiques et urinaires

→ Screening toxicologique par une approche non ciblée

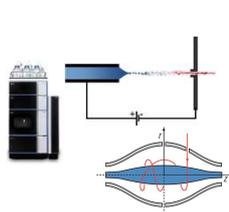
Préparation d'échantillon



Extraction liquide/liquide

H₂O/ACN/IPA
(2/3/3, v/v/v)

Acquisition des données



LC-ESI-HRMS/MS Orbitrap® Exploris 120

Full scan (R = 120 000) + DDA Top 4

MZmine 3

GNPS

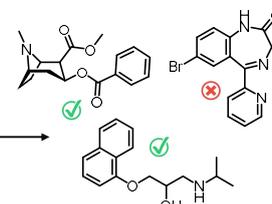
Retraitement



Réseaux moléculaires

MZmine 3 & GNPS/Metgem

Identification



Critères analytiques

t_R, HRMS, spectre de
masse en tandem

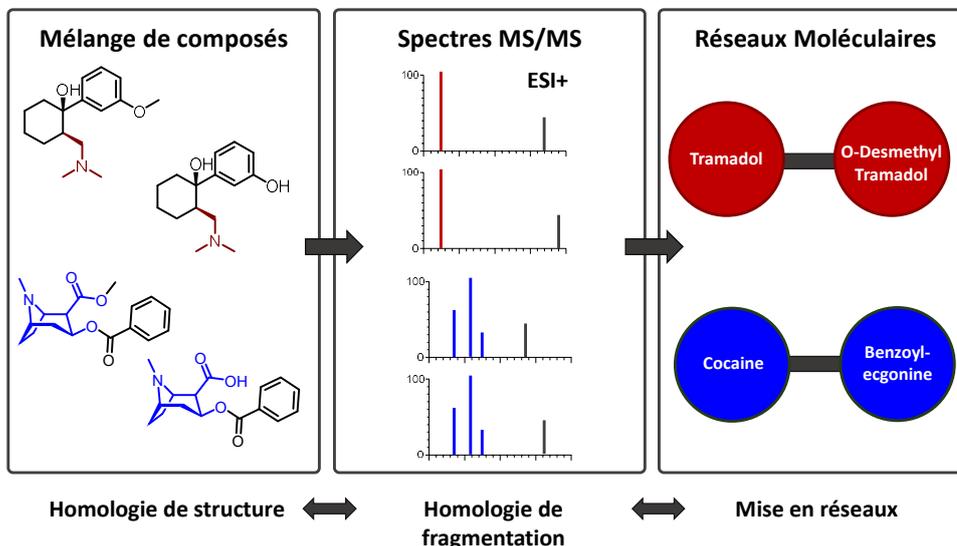
Magny et al., *Metabolites*, 2022 ; Magny et al., *Metabolites*, 2023

14

14

Les réseaux moléculaires, un accès à la diversité structurale

Représentation graphique de la similitude de structures chimiques obtenues à partir de données MS/MS



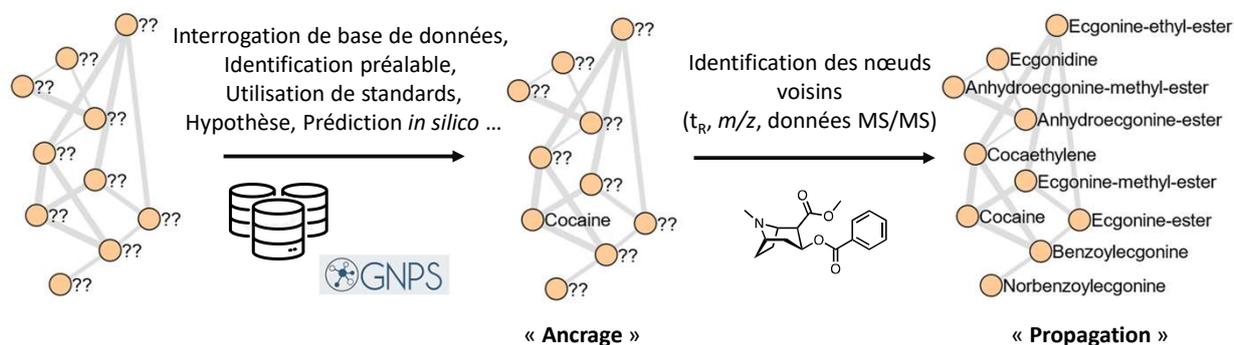
Adaptée de Quinn et al., Cell, 2016

15

15

L'ancrage, une étape clef dans l'approche des réseaux moléculaires

Les réseaux moléculaires, un outil pour organiser les spectres MS/MS sur la base de leur similarité



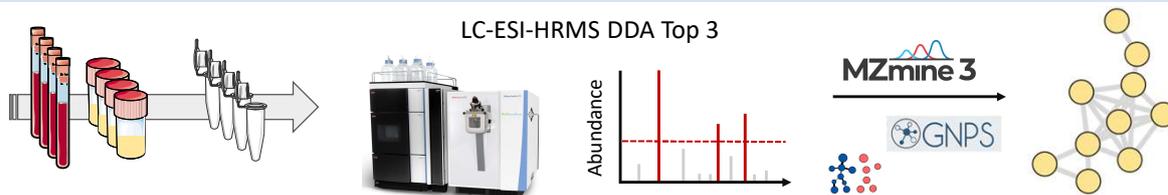
Ancrer une identification dans un réseau moléculaire est une étape nécessaire à la propagation de l'annotation

Magny et al., Metabolites, 2020

16

16

Screening toxicologique non ciblée sur matrices biologiques



Analyse non ciblée par LC-HRMS : Identification de plusieurs composés dont...

① Traitement chronique du patient

Quetiapine
Norquetiapine

Loxapine
Amoxapine

② Traitement anesthésique

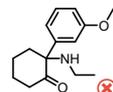
Propofol

Ketamine
Norketamine



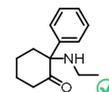
③ Nouveaux Produits de Synthèse

MAPB



Methoxetamine

N-Ethyl-Deschloro-
Ketamine ou O-PCE



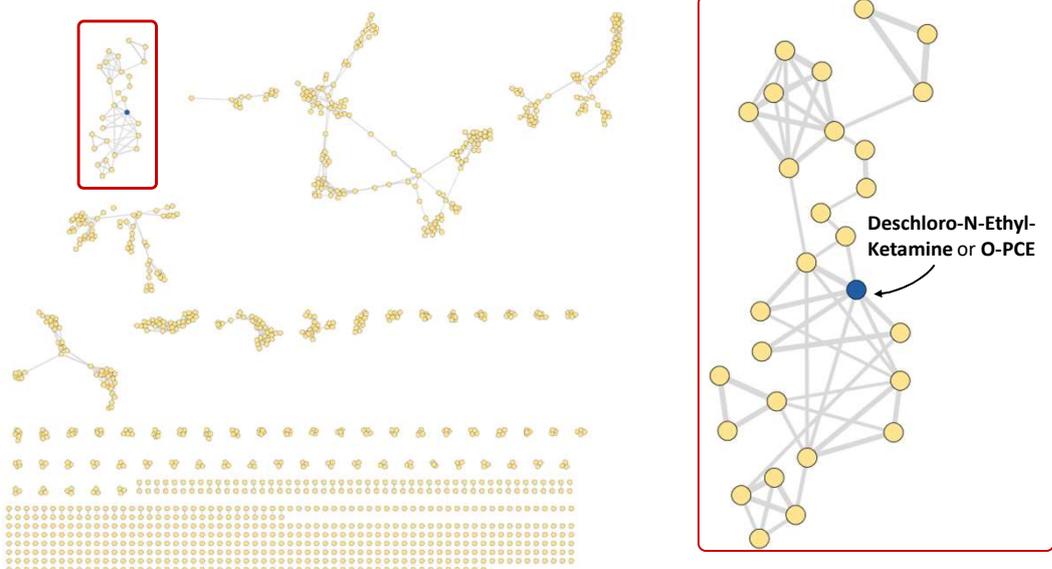
Magny et al., J Pharm Biomed Anal, 2024

17

17

Réseaux moléculaires en LC-HRMS et O-PCE

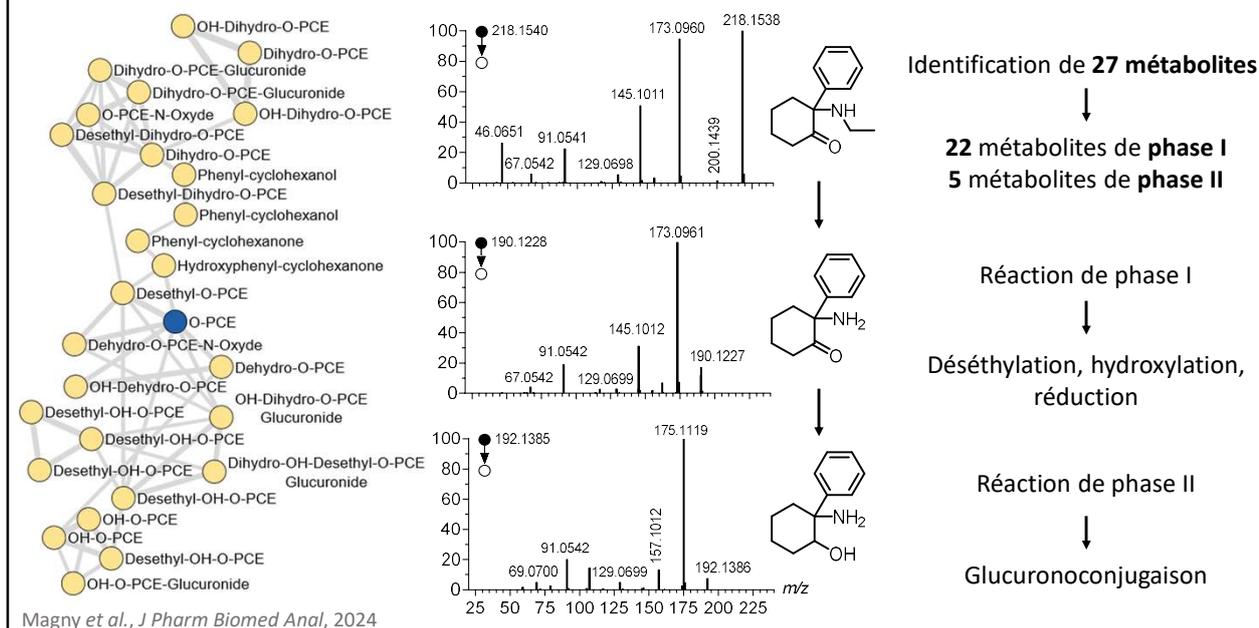
→ Réseau moléculaire construit à partir des données de l'analyse par LC-ESI-HRMS d'un extrait urinaire



18

18

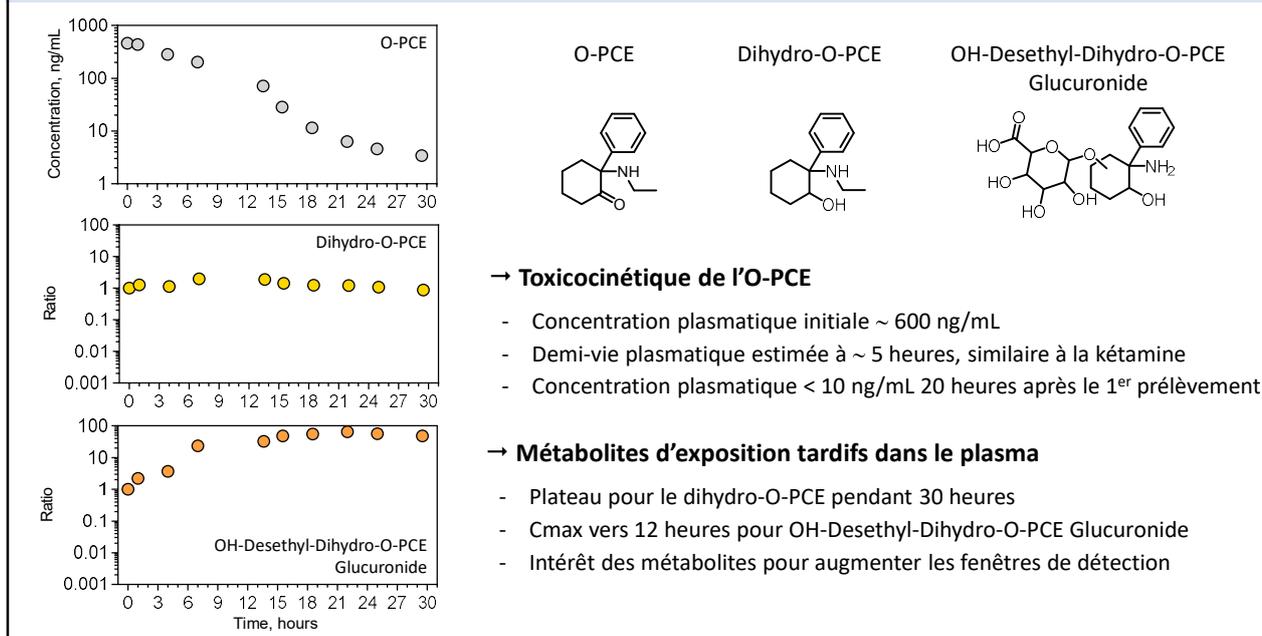
Profilage métabolique de l'O-PCE par réseaux moléculaires



19

19

Identification de métabolites d'exposition tardifs



20

20

② Les cannabinoïdes de synthèse

Des nouveaux modes de consommation

21

21

Nouveaux modes de consommation des cannabinoïdes de synthèse

Bordeaux, décembre 2020

Faits divers

Bordeaux : quatre jeunes hospitalisés après avoir fumé du cannabis de synthèse

Quatre adolescents ont été hospitalisés dans un état grave à Bordeaux après avoir fumé une forme ultra-puissante de cannabinoïde. Un phénomène qui semble s'étendre.

Tournon-Sur-Rhône, septembre 2024

Ardèche : quelle est cette drogue de synthèse vapotée qui a intoxiqué neuf lycéens ?

Neuf lycéens ont été hospitalisés jeudi 12 septembre, en Ardèche. Ils ont été intoxiqués après avoir vapoté du PTC. RTL a questionné le docteur Romain Magny, du laboratoire de toxicologie à l'hôpital Lariboisière à Paris.

Sucy-En-Brie, février 2023

Lycéens hospitalisés après avoir vapoté : ils avaient consommé du « Buddha Blues »

Lecture 1 min
Accueil - France



© La drogue de synthèse peut-être plus mortelle que les médicaments accablés. © Credit photo. Illustration KENDU TRIBOUILLARD/ART

Effets cliniques : Tachycardie, anxiété généralisée, confusion, tremblements, sueurs, attaque de panique...

22

22

Un cas d'empoisonnement aux cannabinoïdes de synthèse

Mr. B., 18 ans

- Hospitalisé pour des **troubles neuro-psychiatriques**
- **Consommateur** de cannabinoïde naturel et de **synthèse**
- Utilisateur de **cigarette électronique**

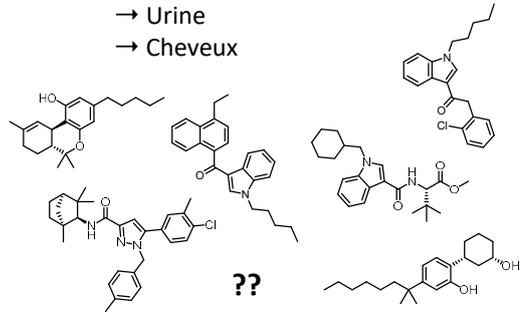
Mésusage de **Buddha blues** ou « Pète ton crâne »?

« Mélange de cannabinoïdes de synthèse » **vendu sur internet**



Echantillons analysables

- e-Liquide (e-Cigarette)
- Urine
- Cheveux



Plus de 250 composés comprenant une grande diversité structurale

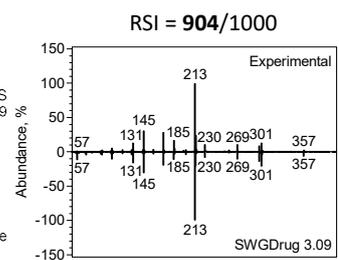
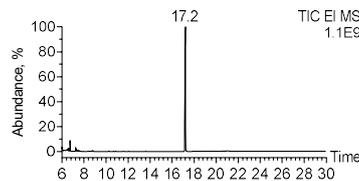
Comment **identifier** les **cannabinoïdes de synthèses** par des **approches non ciblées** utilisant la **spectrométrie de masse à haute résolution** et les **réseaux moléculaires** ?

Magny et al., J Am Soc Mass Spectrom., 2024

23

23

Analyse du liquide de cigarette électronique par GC-EI-MS



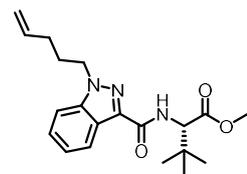
MDMB-4en-PINACA : Cannabinoïde de synthèse de 3^{ème} génération

Affinité récepteur CB₁



EC₅₀ = 2,5 nM
20 fois plus actif que le THC

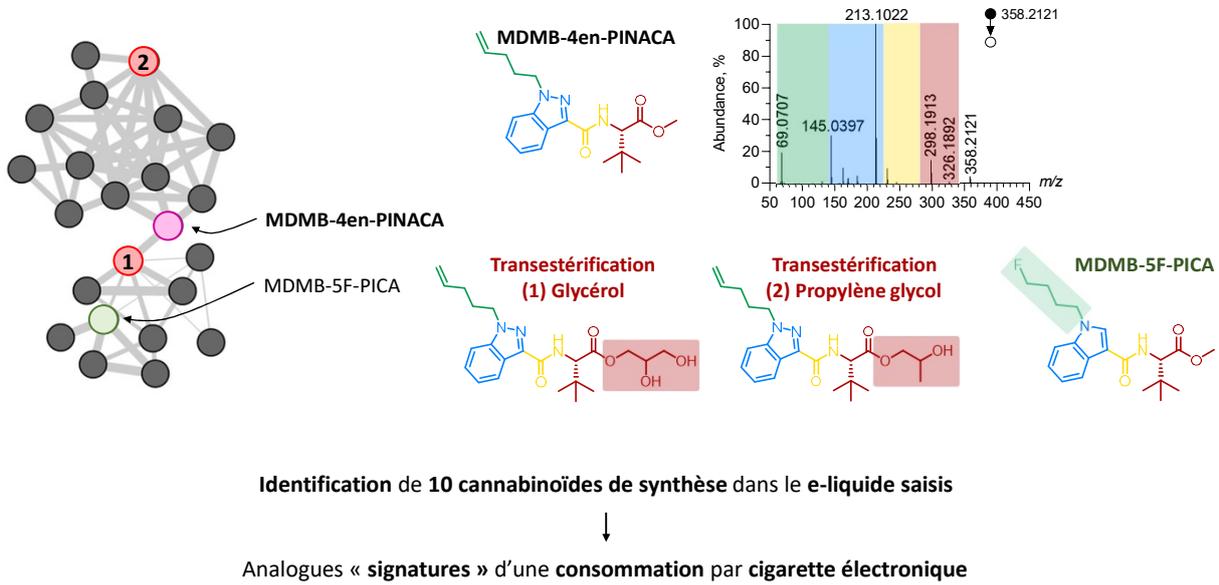
MDMB-4en-PINACA



24

24

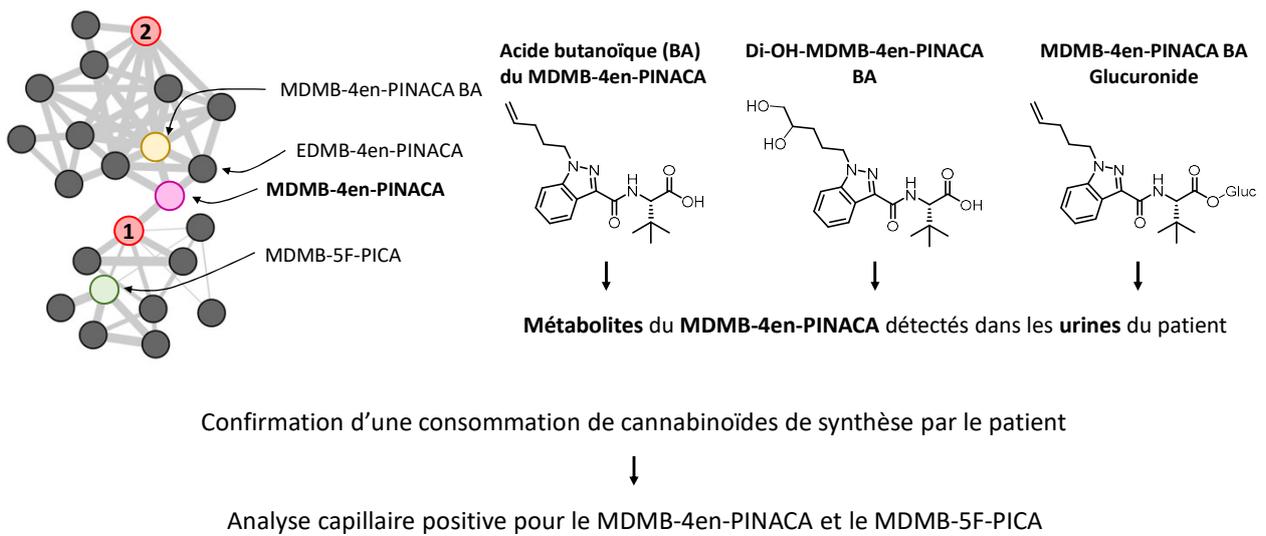
Liquide de cigarette analysée par LC-HRMS et réseaux moléculaires



25

25

Confirmation d'une consommation de cannabinoïdes de synthèse



Magny et al., J Am Soc Mass Spectrom., 2024

26

26

② Les cannabinoïdes de synthèse

Utilisation comme agents d'adultération

27

27

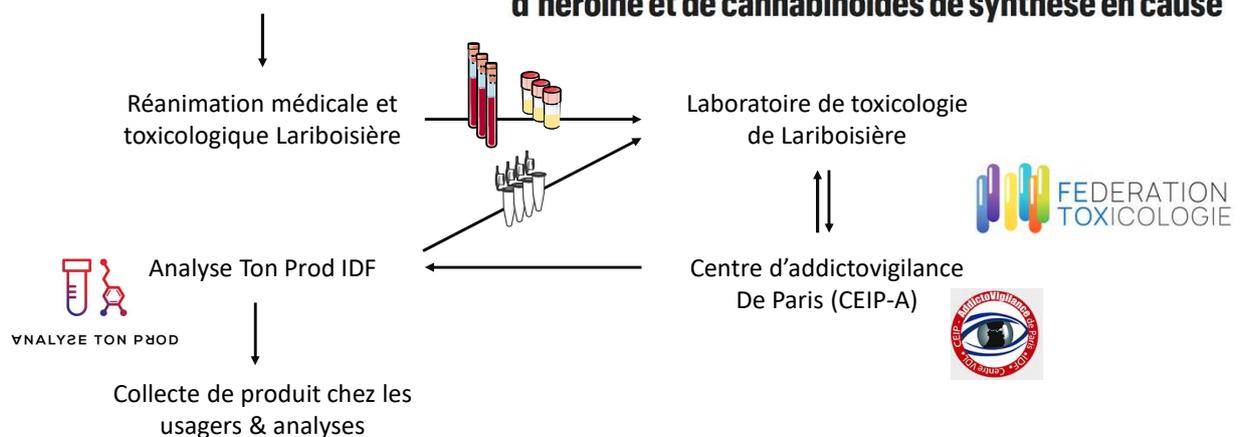
Alerte de cas d'overdose à l'héroïne en Ile de France

→ 16-17 mai 2023 : Hospitalisation de patients avec un tableau d'overdose aux opiacés

- Seine Saint Denis et Haut de Seine
- 25 cas en 2 jours

Seine-Saint-Denis

**Overdoses en Île-de-France : un mélange « jamais vu »
d'héroïne et de cannabinoïdes de synthèse en cause**



28

28

8 cas d'intoxications en lien avec « l'épisode d'overdoses » à l'héroïne

→ Echantillons reçus au laboratoire de Toxicologie de Lariboisière

- Poudres issues de 7 saisies réalisées à Saint Denis et à Colombes (Analyse ton Prod)
- Echantillons sanguins (n = 4) et urinaires (n = 8)



→ **Mr. S.**, 63 ans, admis en **Réanimation Médicale et Toxicologique** suite à la **consommation d'héroïne**

- Score de Glasgow : 6
- Patient incohérent, fréquence respiratoire à 15 avec saturation en oxygène à 85%
- Pupilles en myosis serré
- Patient pris en charge par la BSPP : Mise sous O₂ et administration de Naloxone en IVSE avant transfert

Composition de la poudre d'héroïne et dépistage toxicologique chez ses patients ?

29

29

Approche analytique pour la caractérisation de poudre

Analyse d'échantillons issus de saisies par **une triple approche analytique**

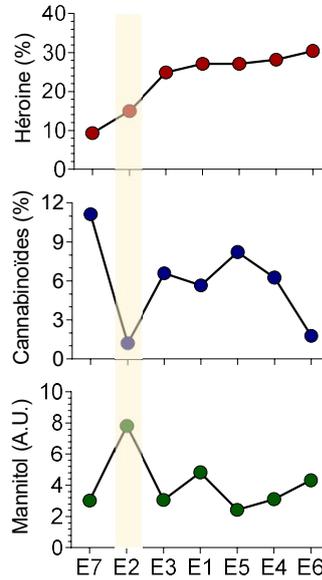
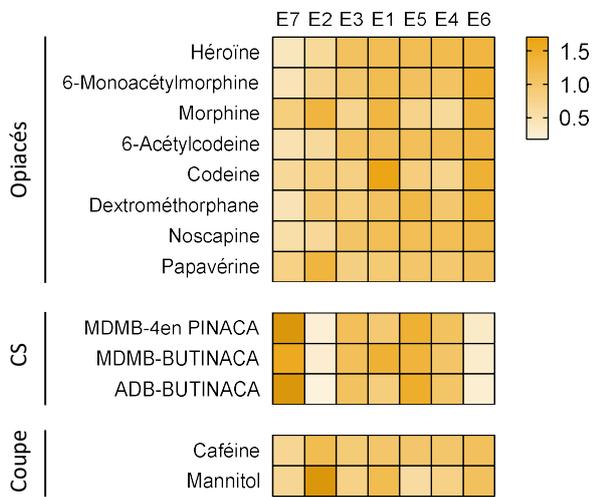


30

30

Analyses qualitatives et comparatives des poudres d'héroïne saisies

→ Analyse de **7 poudres saisies** au moment des faits



Héroïne
 %Moyen = 23
 %Min-%Max = 9.3-30

Cannabinoides
 %Moyen = 5.8
 %Min-%Max = 1.8-11

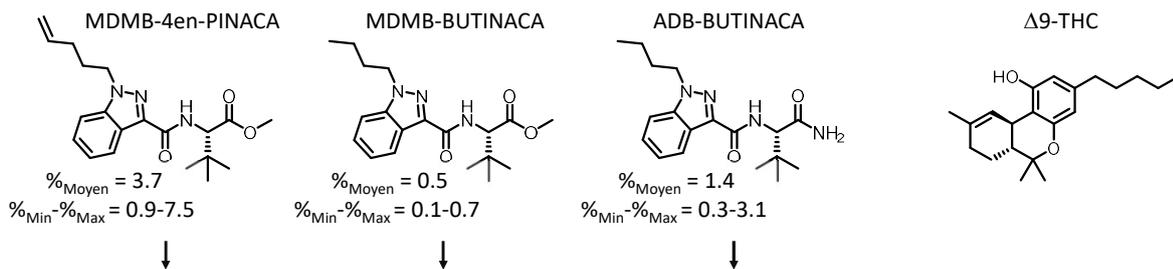
Pureté moyenne de l'héroïne en Europe en 2021 ~ 16-24% (EMCDDA)

CS* : Cannabinoïdes de synthèse

31

31

Adultération avec des cannabinoïdes de synthèse



Cannabinoïdes de synthèse de troisième génération agonistes complets des récepteurs CB1 apparus en 2017

Effets cliniques en lien avec la consommation de cannabinoïdes de synthèse : Hallucination, agitation, tachycardie, convulsion, coma

Dose nécessaire pour produire des effets < 1 mg

32

32

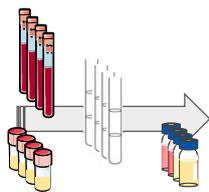
Analyses des échantillons plasmatiques et urinaires

→ **Dépistage toxicologique** par immuno-analyse

- 6-Monoacétylmorphine et opiacés positifs
- Cannabis (THC-COOH) négatif
- Méthadone et EDDP positifs

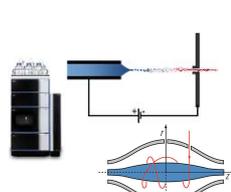
→ **Screening toxicologique** par une **approche non ciblée**

Préparation d'échantillon



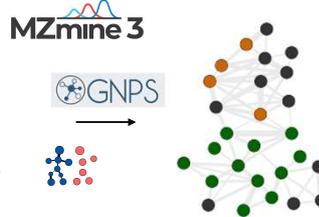
Extraction liquide/liquide
H₂O/ACN/MTBE
(1/2/18, v/v/v)

Acquisition



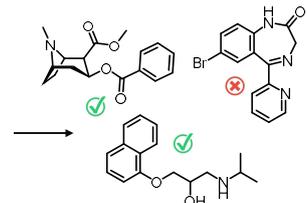
LC-ESI-MS/MS Orbitrap® Exploris 120
Full scan (R = 120 000) + DDA Top 4

Retraitement



Réseaux moléculaires
MZmine 3 & GNPS/Metgem

Identification



Critères analytiques
t_R, HRMS, spectre de masse en tandem

Magny et al., *Metabolites*, 2022

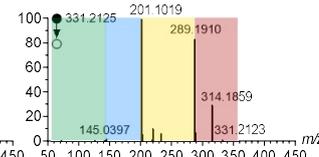
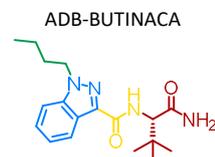
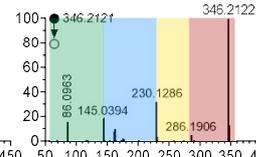
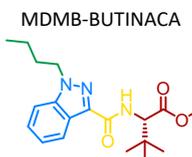
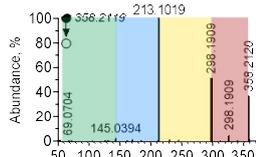
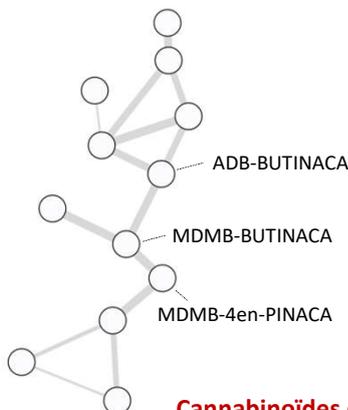
33

33

Dépistage des cannabinoïdes de synthèse

→ **Défis analytiques** liés aux **dépistages de cannabinoïdes de synthèse** dans des **prélèvements biologiques**

- Concentrations plasmatiques de la molécule mère ~ ng/mL
- Métabolisation +++ des cannabinoïdes de synthèse
- Des molécules généralement absentes de toutes bases de données

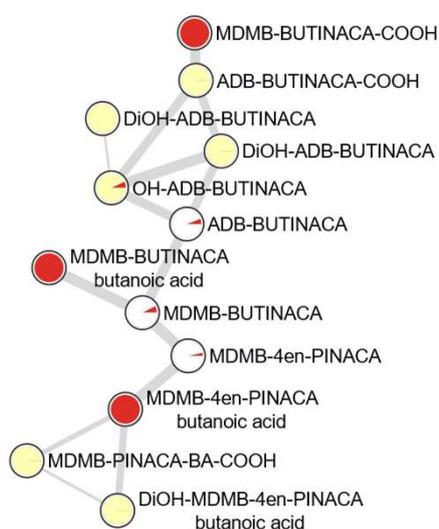


Cannabinoïdes de synthèse et/ou métabolites dans les prélèvements sanguins et urinaires ?

34

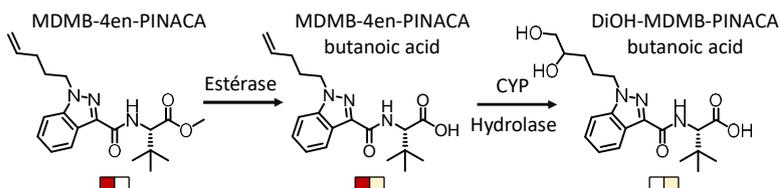
34

Identification de métabolites de cannabinoïdes de synthèse



→ Identification de

- 3 cannabinoïdes de synthèse dans les 4 prélèvements sanguins
- Métabolites dans les prélèvements sanguins et urinaires



9 métabolites du MDMB-4en-PINACA (3), du MDMB-BUTINACA (2) et de l'ADB-BUTINACA (4) dans les prélèvements sanguins et/ou urinaires

↓
Confirme la consommation d'une héroïne adultérée par la présence de trois cannabinoïdes de synthèse chez les 8 patients étudiés

35

35

Adultération d'héroïnes par des cannabinoïdes de synthèse

→ Documentations de cas d'intoxication à l'héroïne et aux cannabinoïdes de synthèse

- Des poudres similaires qualitativement mais aux pourcentages différents en héroïne et en cannabinoïdes
- Pas de décès en lien avec la consommation de ces poudres
- Un seul épisode similaire rapporté dans la littérature, héroïne adultérée avec du MDMB-5F-PINACA*
- Rapport de toxidrome opioïdérique +++ sur les cas documentés

→ Conclusions analytiques

- Méthodologie non ciblée pour l'analyse de produits saisis et d'échantillons biologiques
- Approche par réseaux moléculaires : Identification rapide et fiable des cannabinoïdes de synthèse
- Mise en évidence de marqueurs d'exposition urinaires et plasmatiques aux cannabinoïdes de synthèse
- Importance des analyses non ciblées pour documenter certains cas d'intoxication

* Ershad et al., Clin. Pract. Cases Emerg. Med., 2020

36

36

③ Les opioïdes de synthèse

Les nitazènes, dérivés des benzimidazoles

37

37

Les nitazènes en Europe

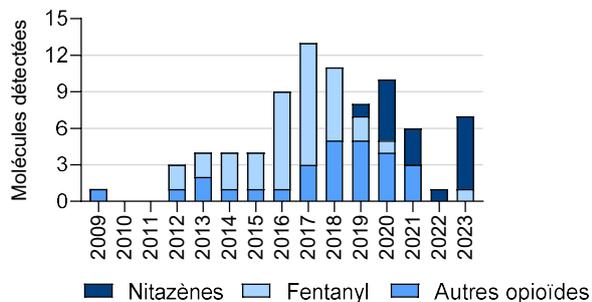
SOCIÉTÉ - DROGUES

Les nitazènes, opioïdes surpuissants, désormais interdits en France

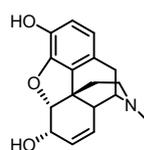
Ce produit de synthèse a été ajouté à la liste des stupéfiants par l'Agence nationale de sécurité du médicament. Sa production, sa vente et son usage sont interdits à partir de mardi.

→ Les opioïdes de synthèse en Europe

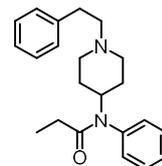
- Peu de fentanylloïdes comparés aux Etats-Unis et au Canada
- Apparition depuis 2019 d'une nouvelle classe : les nitazènes
- Plusieurs cas rapportés ces dernières années



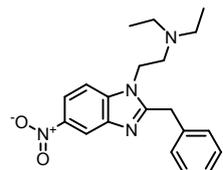
Morphine



Fentanyl



Nitazène



EMCDDA, Rapport 2024

38

38

Un cas d'intoxication en toxicologie clinique au nitazène

→ **M. J, 20 ans**, souffrant d'une **dépression chronique atypique**

- Glasgow 3, pupilles en myosis serré, rigidité musculaire
- Bilan acido-basique : Acidose respiratoire hypercapnique
- Prise en charge clinique en réanimation : administration de naloxone et intubation
- Amélioration des signes cliniques en deux jours puis transfert en psychiatrie

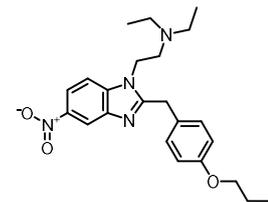
→ **Résultats de l'analyse non ciblée par LC-HRMS**

- Identification d'un opioïde de synthèse, le protonitazène
- Présence dans le plasma et dans l'urine
- NPS et quantification ↔ Achat d'étalon et délai de commande

→ **Les nitazènes, des opioïdes actifs à très faible concentration**

- Quantification *post mortem* dans du sang fémoral : 0,35 et 0,70 ng/mL*
- Quantification *post mortem* dans du sang total < 0,8 ng/mL **

Protonitazène



* Syrjanhen *et al.*, *Clin Tox.*, 2024 ; Maruejols *et al.*, *Int J Leg Med*, 2024

Conclusion et perspectives

Conclusion sur les NPS

Les défis en lien avec les Nouveaux Produits de synthèse

↓	↓	↓
Structure du composé	Métabolisme chez l'homme	Concentration
Comment identifier un NPS dans un échantillon biologique ? Quels sont les outils disponibles ?	Est-ce-que le NPS est métabolisé ? Que rechercher dans des échantillons biologiques ?	Quelles sont les concentrations retrouvées chez l'homme en cas d'intoxication ?
↓	↓	↓
Approches non ciblées de couplage chromatographiques à la spectrométrie de masse à haute résolution +++	Métabolisme des NPS similaires à celui des xénobiotiques Importance +++ des métabolites pour éviter les faux négatifs	Concentration famille-dépendantes O-PCE : 600 ng/mL Protonitazène < 1 ng/mL Cathinone > 100 ng/mL

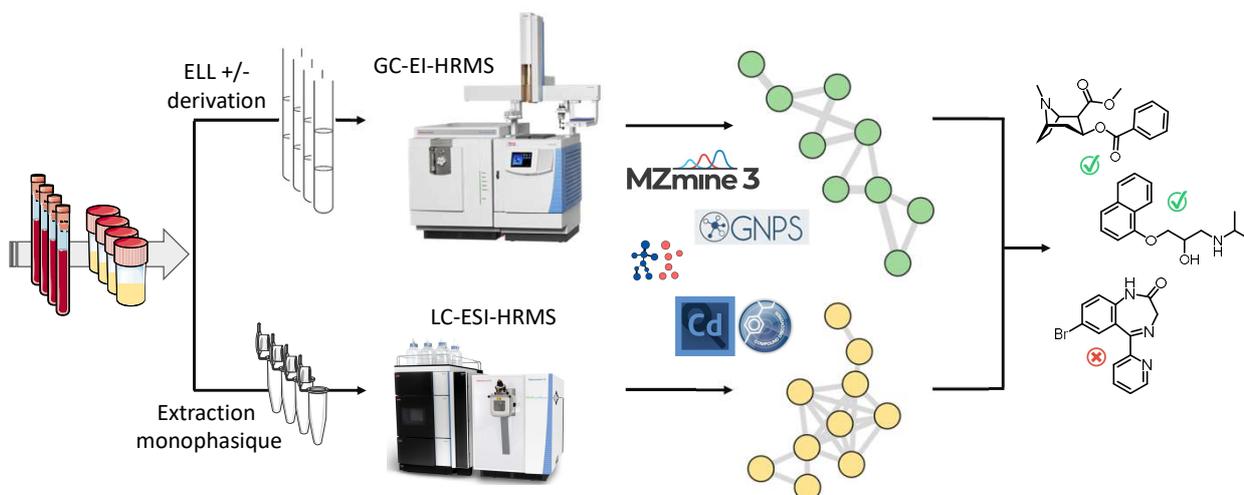
Les approches non ciblées avec des spectromètres de masse à haute résolution de dernière génération et un retraitement de donnée adapté permettent actuellement de dépister un grand nombre de NPS

41

41

Perspectives : Stratégie analytique combinant GC et LC-HRMS

Préparation d'échantillon Acquisition des données Retraitement de donnée et identification de NPS



42

42

Merci de votre attention



43