

# Addictovigilance

Numéro 23, novembre 2024

Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance www.addictovigilance.fr

Rédigé par le centre d'Addictovigilance de Lyon

## LES NITAZÈNES, NOUVEAUX OPIOÏDES DE SYNTHESE

#### Messages clés





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

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

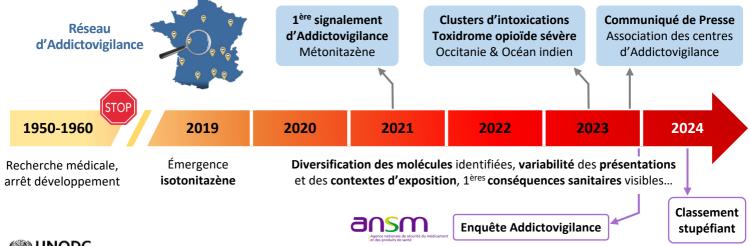
Agonistes particulièrement puissants et sélectifs des récepteurs opioïdes mu. Toxidrome opioïde avec triade typique associant myosis, dépression centrale et respiratoire.

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.





 $R = R_1 = Cy$ ,  $R_2 = OEt$ , (N-piperidinyl etonitazene)

 $\begin{aligned} R &= R_1 = Et, \ R_2 = OMe \ (metonitazene) \\ R &= R_1 = Et, \ R_2 = {}^nPr \ (protonitazene) \\ R &= R_1 = Et, \ R_2 = {}^iPr \ (isotonitazene) \\ R &= R_1 = Et, \ R_2 = {}^iPr \ (isotonitazene) \\ R &= R_1 = Et, \ R_2 = {}^nBu \ (butonitazene) \\ R &= R_1 = C_2H_4, \ R_2 = OEt \ (etonitazepyne) \\ R &= R_1 = C_2H_4, \ R_2 = OPr \ (protonitazepyne) \\ R &= H, \ R_1 = Et, \ R_2 = {}^iPr, \ (N-desethyl \ etonitazene) \\ R &= H, \ R_1 = Et, \ R_2 = {}^iPr, \ (N-desethyl \ etonitazene) \end{aligned}$ 

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

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



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

 $(2) \ d'après \ \underline{https://www.wedinos.org/} \ (3) \ d'après \ \underline{https://doi.org/10.1080/15563650.2024.2383692}$ 

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





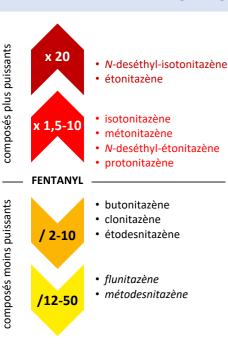


Criblage toxicologique de 1ère intention : peut manquer de spécificité et de sensibilité



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

#### Pharmacotoxicologie expérimentale & clinique



Nitazènes *in vitro* : superagonistes μ 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





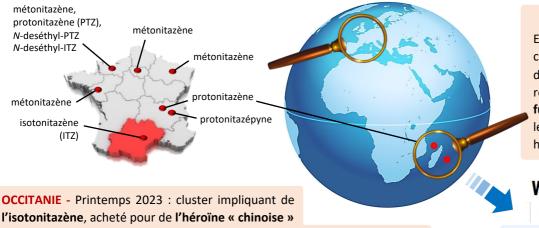
#### Et la naloxone?

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**.



9 signalements avec identification d'isotonitazène dans 4 cas : 2 après

analyse du produit (SINTES), 1 via analyse urinaire chez un usager hospitalisé

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

World Drug Report 2024

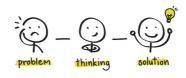
**New threat from nitazenes** 

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

QUAND PENSER AUX NITAZENES ? En cas
de discordance entre clinique évocatrice et

en réanimation et 1 post-mortem

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

Centre d'addictovigilance de Bordeaux (Aquitaine & DOM) Service de pharmacologie médicale, Hôpital Pellegrin, CHU, 33076 Bordeaux Cedex

Tel: 05 57 57 46 58, Fax: 05 57 57 46 60 E-mail: ceip.addictovigilance@u-bordeaux.fr

Bulletin disponible sur www.addictovigilance.fr

Crédits : illustrations Freepik.com

