



HAL
open science

Émergence des nouveaux produits de synthèse et protocole de l'étude SkiTox : consommation des nouveaux produits de synthèse et apparentés chez les patients intoxiqués pendant la saison de sports d'hiver

Pierre-Jean Bouniol, Junélie Lesterlin

► To cite this version:

Pierre-Jean Bouniol, Junélie Lesterlin. Émergence des nouveaux produits de synthèse et protocole de l'étude SkiTox : consommation des nouveaux produits de synthèse et apparentés chez les patients intoxiqués pendant la saison de sports d'hiver. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02365948

HAL Id: dumas-02365948

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02365948>

Submitted on 15 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

Année : 2019

**EMERGENCE DES NOUVEAUX PRODUITS DE SYNTHÈSE ET PROTOCOLE DE
L'ÉTUDE SKITOX : CONSOMMATION DES NOUVEAUX PRODUITS DE SYNTHÈSE ET
APPARENTES CHEZ LES PATIENTS INTOXIQUÉS PENDANT LA SAISON DE SPORTS
D'HIVER**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLÔME D'ÉTAT

Pierre-Jean BOUNIOL

Junélie LESTERLIN

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 13/11/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Madame le Professeur Françoise STANKE-LABESQUE

Membres :

Monsieur le Docteur Maxime MAIGNAN (directeur de thèse)

Monsieur le Docteur Philippe POMMIER

Monsieur le Professeur Nicolas TERZI

Monsieur le Docteur Damien VENCHIARUTTI

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF AssMG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR AssMG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR AssMG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF AssMG	CHAUVET Marion	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINQ Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie, hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Eric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	JOUF Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie-virologie, Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF AssMG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'Urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF AssMG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie, Transfusion
PU-PH	PASSAGIA Jean-Guy	Anatomie
PR AssMG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique, Gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean-Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF AssMG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SAIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie

Mis à jour le 10 septembre 2019

REMERCIEMENTS PIERRE-JEAN

A,

Madame le Professeur Françoise STANKE-LABESQUE

C'est un honneur de vous avoir à la présidence de ce jury de thèse. Soyez assurée de mon respect et de ma gratitude. Merci de m'avoir accueilli dans votre service dès le début du projet SkiTox.

Monsieur le Docteur Maxime MAIGNAN

Pour avoir accepté de diriger ce travail, ton investissement et tes conseils m'ont permis de m'épanouir dans ce projet. Je te suis également reconnaissant de m'avoir transmis la passion de la médecine d'urgence en m'accompagnant durant ces trois années d'internat. C'est une fierté pour moi de devenir médecin urgentiste grenoblois.

Monsieur le Professeur Nicolas TERZI

Je vous exprime ma plus grande reconnaissance pour avoir accepté d'être membre de ce jury. Je vous remercie également pour l'enseignement que vous m'avez donné, votre patience et votre confiance à mon égard.

Monsieur le Docteur Philippe POMMIER

Je te suis reconnaissant d'être parmi ce jury. J'ai un immense respect du médecin que tu es, et je suis honoré de pouvoir apprendre à tes côtés.

Monsieur le Docteur Damien VENCHIARUTTI

Pour l'intérêt que vous avez porté à notre sujet d'étude. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Mes parents,

Pour votre amour et votre soutien permanent tout au long de ces longues années d'études. Je vous dois cette réussite. Merci Maman pour toutes tes attentions du quotidien, et d'avoir fait de nous trois ta priorité. Merci Papa de m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même. Tu m'as transmis ton déterminisme, et la volonté d'y arriver.

Capucine,

Pour ton grand cœur et ta générosité sans limites. Ta force mentale ne me laisse aucun doute quant à la réussite de ton parcours professionnel et sportif. Tu fais de moi le plus fier et le plus heureux des grands frères.

Romain,

Tu m'as toujours soutenu durant ces années et je t'en remercie. J'admire ta réussite dans la voie professionnelle que tu as choisie. Je te souhaite le meilleur pour tes projets, et de belles trajectoires à moto.

Alessandra,

La vie est bien plus belle à tes côtés. Merci de ton amour au quotidien, et de ton soutien durant ces années d'étude. Je suis fier de notre chemin parcouru et de ces bons moments passés ensemble. Le meilleur est à venir.

Mes grands-parents et à Christine,

Pour votre soutien permanent, et votre présence durant ces 6 années à Nîmes. Je me suis un peu éloigné géographiquement mais je pense chaque jour à vous et je vous remercie de m'avoir toujours encouragé.

La famille Perrouse,

Pour avoir cru en moi et pour m'avoir accueilli toutes ces années pendant les vacances scolaires. Il y a tant d'anecdotes à raconter que nous pourrions en faire une thèse.

Nathalie, Florent, Aurélia, Guillaume, et Thiago,

Je vous suis reconnaissant de m'avoir soutenu, encouragé, et d'être présent aujourd'hui pour cette soutenance qui est un moment important pour moi.

Junélie,

Pour avoir accepté de m'accompagner dans ce projet de thèse.

Mes co-externes nîmois,

Pour tous ces moments passés à vos côtés depuis la deuxième année de médecine. Je sais que je pourrai toujours compter sur vous, merci.

Merci à la belle brochette : Bastien, David, Dorian, Edouard, Jean, les deux meilleurs Matthieu, Mourad, Romain, et Vivis. Vous êtes au top. Et dire que tout ce monde va être médecin...

Merci à la bande des nîmoises, c'est toujours avec plaisir que je vous retrouve à notre « Der des ders » chaque année. Et j'espère être cité dans chacune de vos thèses maintenant !

Et comment ne pas te citer Cédric, dans cette liste de médecins nîmois... ! Tu es à des milliers de kilomètres mais tu fais partie des belles rencontres de mon externat, bonne route Maître Bull.

Sofiène,

J'ai toujours admiré ton parcours. Mon grand ami, je te souhaite une belle réussite professionnelle en tant que neurologue, et d'être heureux dans ta vie personnelle.

Mes co-internes grenoblois,

A Hélène, à ton placard à balais de St François et à tes réveils à 6 heures pour aller courir en réveillant tout l'étage. J'ai hâte de travailler à tes cotés.

A Mathieu et ta moustache indémodable, mais surtout à ton hyperactivité et ta bonne humeur.

A Bérangère, merci pour les repas à Thônes après ces journées de DU grenobloises. Je te souhaite une bonne continuation sur Annecy.

A Corentin du coup, qui arrivera même à s'incruster dans une thèse de médecine. Toi alors !

A Grégoire, toi qui as le secret pour refaire faire les ECG aux infirmières, j'attends que tu me le donnes.

A Sylvain, j'ai encore quelques courbatures à cause de tes parcours trails. J'étais meilleur pour descendre les Tripel Karmeliet.

A Camille, parce que tu as fait l'unité Ados à ma place sans le savoir, je t'en remercie et je te souhaite le meilleur.

A Alice, Aurèle, Ayoub, Benoit, Caroline, Fanny, Mathilde, Nico, et tous les internes que j'ai rencontré durant ces trois ans.

A mes co-internes de DESC, vivement le prochain séminaire !

Mes co-internes de Réa méd,

Lucile, Valentine, Arthur, Benoit, Charles, Jules, Stéphane. J'ai eu la chance de vous avoir eu comme collègues de travail et maintenant comme amis. A nos réunions bières-bières hebdomadaires qui sont devenues une tradition.

L'équipe des Urgences et du SAMU de Grenoble,

Pour votre accueil et votre bonne humeur de jour comme de nuit. Je suis enthousiaste de rejoindre l'équipe et progresser à vos côtés.

REMERCIEMENTS JUNELIE

« Rien n'est plus capable d'attirer l'estime et l'approbation des hommes qu'un grand mérite accompagné d'humilité et de modestie. »

Etienne François de Vernage, *Les Maximes et Réflexions*, 1690

Madame le Professeur Françoise STANKE-LABESQUE, je suis honorée que vous ayez accepté de présider ce jury de thèse et vous en remercie sincèrement, en espérant que vous trouviez de la satisfaction dans ce travail effectué.

Monsieur le Docteur Maxime MAIGNAN, tu as été très présent et réactif tout au long de notre travail. La toxicologie est un sujet que tu affectionnes, et tu as su partager cet intérêt avec nous. Que dire, hormis merci et au plaisir de se retrouver aux urgences ultérieurement.

Monsieur le Professeur Nicolas TERZI, soyez assuré de ma reconnaissance quant à votre présence dans ce jury de thèse et de l'intérêt que vous nous portez.

Monsieur le Docteur Philippe POMMIER, je suis emplie de fierté de te compter parmi notre jury. Tes compétences et ton humilité sont un exemple à suivre et ont marqué mon internat. Pouvoir continuer à apprendre à tes côtés par la suite en tant qu'assistante est une grande satisfaction.

Monsieur le Docteur Damien VENCHIARUTTI, vous êtes en grande partie l'initiateur de ce projet et je suis très humblement ravie d'avoir pu prendre part à cette aventure, c'est donc avec joie que nous vous comptons dans ce jury de thèse.

Il est essentiel d'exprimer sa reconnaissance auprès de ses pairs. Certains ont déjà été cités antérieurement, mais j'aimerais exprimer ma profonde sympathie au docteur FRANCONY dont les enseignements ont été précieux. C'est avec plaisir et humilité que j'admire son savoir mais également son intérêt pour la littérature.

Toute l'équipe de la RPC a par ailleurs mon sincère merci, nombreux d'entre vous m'ont aidé à me remettre en question et à progresser dans ma vie professionnelle.

Malgré ses apparitions de plus en plus rares, une petite pensée pour le docteur Cardine dont la dévotion est louable et avec qui je suis enthousiasmée de pouvoir retravailler prochainement.

J'aimerais saluer les docteur Depoisier, Louveau et Allain avec qui nous avons partagé de jolis moments de vie professionnelle mais aussi privée. Je garde pour vous une profonde affection.

L'équipe du SAMU de Voiron ne peut être oubliée, ce dernier semestre aurait été bien terne sans vous !

Merci à tous les autres médecins que j'ai été amenée à côtoyer pendant mon cursus.

Personne n'a ton pareil pour me faire rire et me porter au plus loin de mes limites, ta bienveillance et ton intelligence ont été des piliers essentiels pendant ces quelques années. A celui qui m'offre un bien bel horizon et prochainement son nom, mes mots n'exprimeront jamais assez mon émerveillement et ma gratitude.

Quelle belle transmission que cet amour partagé pour les sciences et les arts et ce goût du perfectionnisme, un soutien discret mais toujours indéfectible ; j'espère un jour être à la hauteur de tout le génie que je te trouve papa. Maman, tu m'as transmis rigueur et curiosité, et même si les mots restent parfois suspendus j'admire la femme que tu es et l'éducation que tu m'as apportée.

Mon très cher frère, les aventures romanesques de ton chat contées téléphoniquement m'ont souvent permis de sortir la tête de ce travail de thèse. Merci de ta légèreté et de ta joie de vivre qui sont un plaisir même à distance.

Ces années d'internat ont été ponctuées par ton intelligence et ta vivacité ma très chère petite cousine, et par la gentillesse de tes parents qui je l'espère s'épanouiront dans leurs nouveaux projets. Une petite pensée personnelle pour ta maman, bien qu'il y ait une ressemblance physique indéniable (ces sacrés Lester !) il me reste beaucoup de chemin pour parvenir à sa hauteur (pas pour la taille bien sûr ça j'ai abandonné depuis longtemps maintenant). Au reste de cette famille bien trop grande pour être citée, merci à ceux qui m'ont accompagnée d'une quelconque manière que ce soit.

Si la bonté et la générosité avaient un visage, ce serait très certainement le vôtre... A ma belle-famille que je trouve incroyable, nul doute que votre fils tienne de vous toutes ses qualités.

Une pensée particulière pour Pierre-Jean dont j'admire l'acharnement et l'intelligence, merci pour ce travail effectué en commun, c'est avec plaisir que je te retrouverai aux urgences en tant que collègue.

Que seraient ces remerciements sans une célébration de mon plus vieil ami ! Toi qui portes le surnom de l'éléphant le plus mignon de Disney et dont l'accent prononcé me ramène chaque fois brutalement à mes origines, je ne sais comment te remercier pour ton soutien sans failles depuis toutes ces années et tous les fous rires partagés.

N'oublions pas la plus belle rencontre de cette année, cette femme d'aspect revêche qui pourtant n'est d'autre que la générosité incarnée. Ma belle Paula, j'apprécie particulièrement nos moments délirants comme nos moments confidences autour d'une bonne pinte, et je te remercie pour tout ce que tu es.

Mon cher Donjon, je crois que nous nous comprenons très facilement. Tu es un ami précieux et un papa formidable et je donne toute mon admiration.

Je garderai toujours un souvenir ému de nos soirées de débats politique et philosophique (souvent sur fond d'alcool et de gastronomie il faut l'avouer), et une grande admiration pour ton intelligence mon petit Flo. Mon plus grand regret sera de ne pas avoir eu le temps de t'offrir et de te voir porter ce magnifique collant de danse tant attendu...

Grande ovation à l'inimitable « Crespy de transport », qui m'a appris beaucoup de choses en réanimation mais est surtout devenu un ami avec qui les danses endiablées se mêlent aux courses effrénées pour mon plus grand plaisir.

Que dire de toi, belle infirmière bientôt en partance pour cette chaleur humide sud-américaine... Nous avons passé de merveilleux moments ensemble, et nous en passerons d'autres à 7000 km de là ! Tu es une femme de caractère mais d'une justesse remarquable.

Un petit mot aussi pour une très belle personne qui me passionne par ses connaissances et ses réflexions, et a toujours répondu présent quand j'en avais besoin. Merci JR.

A tous mes anciens co-internes, je suis ravie d'avoir partagé tant de moments avec vous. Il m'est impossible de citer tout le monde mais le cœur y est. J'aimerais simplement mettre en lumière les copains de la RPC, vous avez été une famille pendant ces 6 mois, mais aussi des mentors pour certains. Diana (une femme accomplie à l'humour ravageur), Rémi (un génie époustouflant), Marvin (l'idole de tous), Zoé (une belle farceuse), Camille (l'aventurière), Chloé (la montagne de bonne humeur), Delphine (mon acolyte nordiste), Paula (encore !), j'espère partager encore des moments singuliers à vos côtés.

Tous mes sentiments vont à la merveilleuse équipe du DESC de médecine d'urgence, avec qui chaque séminaire est toujours un plaisir et que je retrouverai avec joie dans un service d'urgences.

Je clôturerai ces remerciements avec une pensée tendre pour Caïpi, Maxwell et June, adorables boules de poils que je traîne dans mes bagages depuis de nombreuses années...

SOMMAIRE

SOMMAIRE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	20
ABREVIATIONS	21
RESUME.....	24
ABSTRACT	25
I. MISE AU POINT SUR LES NOUVEAUX PRODUITS DE SYNTHÈSE	26
1) INTRODUCTION	27
2) PHARMACOLOGIE ET CLINIQUE.....	30
A. NPS à effet psychostimulant préférentiel	31
a) Cathinones.....	31
b) Composés 2C-X	33
c) Autres phénéthylamines	34
d) Pipérazines	35
e) Arylcyclohexylamines.....	36
f) Phénylpipéridines	36
B. NPS à effet hallucinogène préférentiel.....	37
a) Tryptamines.....	37
b) Cannabinoïdes de synthèse.....	38
C. NPS à effet sédatif préférentiel	39
a) Opioides de synthèse	39
b) Designer benzodiazepines	40
3) TOXICO-EPIDEMIOLOGIE.....	43
A. Approvisionnement	43
B. Systèmes de surveillance.....	44
C. Tendances géographiques	45

D.	Profils des consommateurs	46
4)	EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET PRISE EN CHARGE	47
A.	Examens complémentaires	47
B.	Prise en charge thérapeutique	49
a)	Mesures générales	49
b)	Le syndrome sérotoninergique	51
c)	Syndrome opioïde	51
d)	Intoxication aux designers benzodiazepines.....	52
II.	ETUDE SKITOX : CONSOMMATION DES NOUVEAUX PRODUITS DE	
	SYNTHESE ET APPARENTES CHEZ LES PATIENTS INTOXIQUES PENDANT LA	
	SAISON DE SPORTS D’HIVER	55
1)	CONTEXTE.....	56
2)	ETAT DES CONNAISSANCES	57
3)	ORIGINALITE ET CARACTERE INNOVANT	59
4)	INTERET DE METTRE EN PLACE CETTE ETUDE	59
5)	HYPOTHESE DE RECHERCHE.....	61
6)	RETOMBEES ATTENDUES DE L’ETUDE	61
7)	OBJECTIFS.....	63
A.	Objectif principal	63
B.	Critère de jugement principal	63
C.	Objectifs secondaires.....	64
D.	Critères de jugements secondaires	64
8)	POPULATION ET METHODE	64
A.	Schéma de l’étude	64
B.	Population étudiée.....	65
9)	CRITERES D’INCLUSION ET DE NON-INCLUSION	65

A.	Critères d'inclusion	65
B.	Critères de non-inclusion	67
10)	NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRE.....	67
11)	DEFINITIONS : EXPOSITION, SUIVI ET MALADIE	67
A.	Constitution du groupe exposé.....	67
B.	Suivi dans la cohorte	68
C.	Définition de la maladie	68
12)	DEROULEMENT PRATIQUE DU PROTOCOLE	68
A.	Mode et faisabilité du recrutement.....	68
B.	Visite d'inclusion	69
C.	Organisation du suivi	69
13)	VARIABLES RELEVÉES ET DONNÉES RECUEILLIES	70
A.	Mesures objectives	71
a)	Données recueillies à l'inclusion.....	71
b)	Données recueillies à 30 jours.....	73
B.	Mesures biologiques.....	73
14)	REGISTRE DE NON INCLUSION ET ARRÊT PRÉMATURÉ DE L'ÉTUDE.....	77
15)	CIRCUIT DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE.....	77
16)	TRAITEMENT DES DONNÉES, CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DONNÉES RELATIVES À LA RECHERCHE.....	78
1)	Saisie et traitement des données.....	78
2)	CNIL	78
3)	Archivage	78
4)	Durée de conservation des données.....	79
5)	Confidentialité des données	79
17)	ETHIQUE.....	80
A.	Comité d'éthique.....	80

B.	Information du patient.....	80
18)	AMENDEMENT ET MODIFICATION DU PROTOCOLE.....	81
19)	CALENDRIER PREVISIONNEL	81
20)	COMMUNICATION ET REGLES DE PUBLICATION	82
21)	CAHIER D'OBSERVATION.....	83
	CONCLUSION	96
	BIBLIOGRAPHIE	98

SOMMAIRE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : NPS par classe, et mécanismes d'action	30
Figure 2 : Mécanisme d'action des cathinones au niveau synaptique	33
Figure 3 : Tendances des NPS par famille et par continent	46
Figure 4 : Arbre thérapeutique pour la prise en charge d'une agitation au premier plan.....	53
Figure 5 : Arbre thérapeutique pour la prise en charge d'une sédation au premier plan	54
Figure 6 : Suivi dans l'étude SkiTox.....	70
Tableau 1 : Appellations de rue des NPS	29
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques principales par famille de NPS.....	42
Tableau 3 : Examens complémentaires en cas de suspicion d'intoxication aux NPS	49
Tableau 4 : Liste des stations de ski éligibles	66
Tableau 5 : Grille des examens de biologie et pathologie (EBP) nécessaires à la recherche ..	75
Tableau 6 : Conditions pré-analytiques, en local	75
Tableau 7 : Conditions analytiques, après centralisation	76
Tableau 8 : Liste des NPS et apparentés à rechercher lors des analyses toxicologiques	76

ABREVIATIONS

2-CB : 4-bromo-2,5-diméthoxyphényléthylamine

2C-E : 2,5-Diméthoxy-4-éthyl-phénéthylamine

2C-I : 2,5-diméthoxy-4-iodophénéthylamine

25I-NBOMe : 2-(4-iodo-2,5-diméthoxyphényl)-N-(2-méthoxybenzyl)éthanamine

3-MMC : 3-méthylméthcathinone

4-FA : 4-fluoroamphétamine

4-MA : 4-méthylamphétamine

4-MEC : 4-methylethylcathinone

4-MMC : 4-méthylméthcathinone

4-MTA : 4-méthylthioamphétamine

5-AKB48 : 1-(5-fluoropentyl)-N-(tricyclo[3.3.1.1.3,7]dec-1-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

5-APB : 1-benzofuran-5-ylpropan-2-amine

5-MAPB : 1-(benzofuran-5-yl)-N-methylpropan-2-amine

5-MeO-DALT : N, N-allyl-5-méthoxytryptamine

6-APB : 1-benzofuran-6-ylpropan-2-amine

6-ADPB : 6--2,3-dihydrobenzofurane

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMT : alpha-méthyltryptamine

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

AuRA : Auvergne Rhône Alpes

BSTFA : bis(triméthylsilyl)trifluoroacétamide

BZP : benzylpipérazine

CEIPA : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance

CH : Centre Hospitalier

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPK : Créatine phosphokinase

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF : case report form

eCRF : electronic case report form

DEA : Drug Enforcement Administration

DMT : dimethyltryptamine

DOB : 2,5-diméthoxy-4-bromoamphétamine

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

EBP : examen de biologie et pathologie

EWS : Early Warning System

GABA : acide gamma-aminobutyrique

GCMS : chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

ICMJE : International Committee of Medical Journal Editors

I.M : intramusculaire

I.V : intraveineux

LC-MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

LSA : acide lysergique amide

LSD : diéthyllysergamide

MAO : monoamine oxydase

MDA : 3,4-méthylènedioxyamphétamine

MDMA : méthylènedioxyméthamphétamine

MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives

MRM : multiple reaction monitoring

MXE : méthoxétamine

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

NPS : nouveaux produits de synthèse

OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

ONU : Organisation des Nations Unies

PCS : prise en charge de soin du patient

PMMA : para-méthoxy-N-méthylamphétamine

RASS : Richmond agitation sedation scale

S.C : sous-cutané

SFTA : Société Française de Toxicologie Analytique

SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène

UE : Union Européenne

U+NODC : Office des Nations-Unis Contre la Drogue et le Crime

USA : United States of America

α -PVP : alpha-pyrrolidinovalérophénone

α -PHP : alpha-pyrrolidinohexiophénone

Min : minute - h : heure

mL : millilitre - μ L : microlitre

°C : degrés Celcius

RESUME

Les admissions aux urgences pour intoxication aiguë aux Nouveaux Produits de Synthèse (NPS) se multiplient depuis les années 2000. Ces nouvelles drogues sont synthétisées par des laboratoires clandestins, puis commercialisées par internet. Leurs structures moléculaires ressemblent à celles des drogues classiques mais ne sont pas totalement identiques, avec des puissances d'actions bien supérieures. Certaines de ces substances ont une composante plutôt stimulante, hallucinatoire ou sédatrice. L'utilisateur peut donc commander la substance souhaitée en fonction de l'effet recherché. Les cannabinoïdes de synthèse et les cathinones sont les familles de NPS les plus présentes sur le marché, consommées dans un contexte récréatif. En plus des examens complémentaires habituels (électrocardiogramme, ionogramme et créatininémie, glycémie, hémogramme, bilan de coagulation), il est nécessaire d'effectuer des prélèvements conservatoires. Ces prélèvements pourront être ainsi envoyés dans un laboratoire référent à la recherche de NPS en cas d'évolution atypique d'un patient intoxiqué. La méconnaissance des NPS, de leur puissance d'action et leur toxicité peuvent être à l'origine d'errements thérapeutiques au détriment du patient. Les complications somatiques sont à surveiller, en particulier le syndrome sérotoninergique. Les thérapeutiques à mettre en place concernent des mesures générales comme l'hydratation intraveineuse, la correction des troubles hydroélectrolytiques, d'une hyperthermie, de l'agitation, ou de troubles de conscience. Il n'existe pas d'antidote hormis la possible utilisation ciblée de naloxone et de flumazénil.

MOTS CLES : Nouveaux produits de synthèse, Urgences, Médecine de montagne, Intoxication

ABSTRACT

Since 2000, the frequency of admission to the emergency department following acute intoxication with new psychoactive substances (NPS) has dramatically increased. These new drugs are synthesized by clandestine laboratories and then marketed via Internet. Their molecular structures are similar to classic drugs, with a much higher potency. These new psychoactive substances may have stimulating effects, others provoke hallucination and some are sedatives. Consumers buy the substance according to the desired effect. Synthetic cannabinoids and cathinones are the most common frequently encountered families of NPS on the market, usually consumed in a recreational setting. In addition to the usual medical test performed in the emergency department (electrocardiogram, ionogram and serum creatinine level, blood glucose, blood cell count, coagulation assessment), it is necessary to carry out samples for preservation purposes. Thus, these samples can be sent to a reference laboratory for the identification of NPS in case of atypical evolution of an intoxicated. The lack of knowledge of NPS and their power of action and their toxicity may be responsible of inadequate or suboptimal medical care. Medical complications must be looked for, and physicians should pay particular attention to the diagnostic and treatment of serotonin syndrome. Medical care is based on general symptomatic treatments such as intravenous hydration and the correction of hydroelectrolytic disorders, the management of hyperthermia, agitation, and disorders of consciousness. There is no antidote to NPS except the punctual use of naloxone and flumazenil depending on the supposed ingested substance.

KEY WORDS : New psychoactive substances, Emergency, Mountain medicine, Poisoning

I. MISE AU POINT SUR LES NOUVEAUX PRODUITS DE SYNTHÈSE

1) INTRODUCTION

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) définit les stupéfiants comme des substances psychoactives pouvant, dans le cadre d'un usage détourné, faire l'objet de pharmacodépendance ou d'abus (1). Ils induisent une action sur le système nerveux central entraînant des modifications de la perception, de l'humeur, des sensations et de la conscience (2). L'arrêté du 22 février 1990 du code de la santé publique fixe la liste des substances, préparations et médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants (3), bien que daté celui-ci est régulièrement mis à jour. Néanmoins certaines substances psychoactives synthétiques imitant les effets de la prise de stupéfiants parviennent à échapper temporairement à cette législation : ce sont les Nouveaux Produits de Synthèse (ou New Psychoactive Substances, NPS). Les NPS auraient pour origine une expérience inattendue en 1943 dans laquelle un scientifique suisse, Albert Hoffman, ingère de manière accidentelle de l'ergot de seigle qu'il synthétise dans son laboratoire. Son objectif initial est d'améliorer la capacité utéro-constrictive de la méthylergométrine, contenue dans l'ergot de seigle. Cet accident lui provoque des hallucinations visuelles et un état d'agitation. Il vient de créer le LSD. Initialement ce dernier sera utilisé à but thérapeutique dans le traitement des troubles schizophréniques, en particulier chez les soldats en état de stress post-traumatique. Dans un second temps, son utilisation sera détournée notamment par les intellectuels et les artistes, ce qui amènera à classer le LSD comme stupéfiant en 1971. Aux alentours des années 1990, John William Huffman et son équipe de l'université Clemson de Caroline du Sud aux Etats-Unis sont les premiers à synthétiser des cannabinoïdes synthétiques afin de développer une nouvelle classe de médicaments aux propriétés orexigènes. Ces produits seront rapidement détournés pour un usage récréatif, d'ailleurs la plupart des représentants de cette classe portent un nom dérivé des initiales de John William Huffman (ex : JWH-018 connu sous le nom de « Spice »). Pour l'anecdote nous pouvons également citer Alexander Shulgin,

pharmacologue Californien, qui a publié un recueil en 1991 intitulé *PiHKAL : A Chemical Love Story* (Phenylethylamines I Have Known And Loved) largement diffusé aux Etats-Unis avec des explications détaillées concernant la synthèse des phényléthylamines et leurs effets cliniques.

Ces exemples historiques sont caractéristiques du développement des NPS. Conçus initialement en laboratoire dans un but pharmaceutique, ces substances sont rapidement détournées pour un usage récréatif. Ces substances sont façonnées pour devenir des agonistes complets avec une forte affinité pour les récepteurs, ce qui leur confère des propriétés psychoactives puissantes. La synthèse en laboratoire permet également la genèse de produits novateurs, qui ne sont classés sur la liste des stupéfiants qu'après un intervalle de temps permettant leur large diffusion. De ces caractéristiques en découlent leurs différentes appellations généralistes (legal highs, research chemicals, designers drugs...), ainsi que leurs noms très imagés donnés dans la rue (Tableau 1).

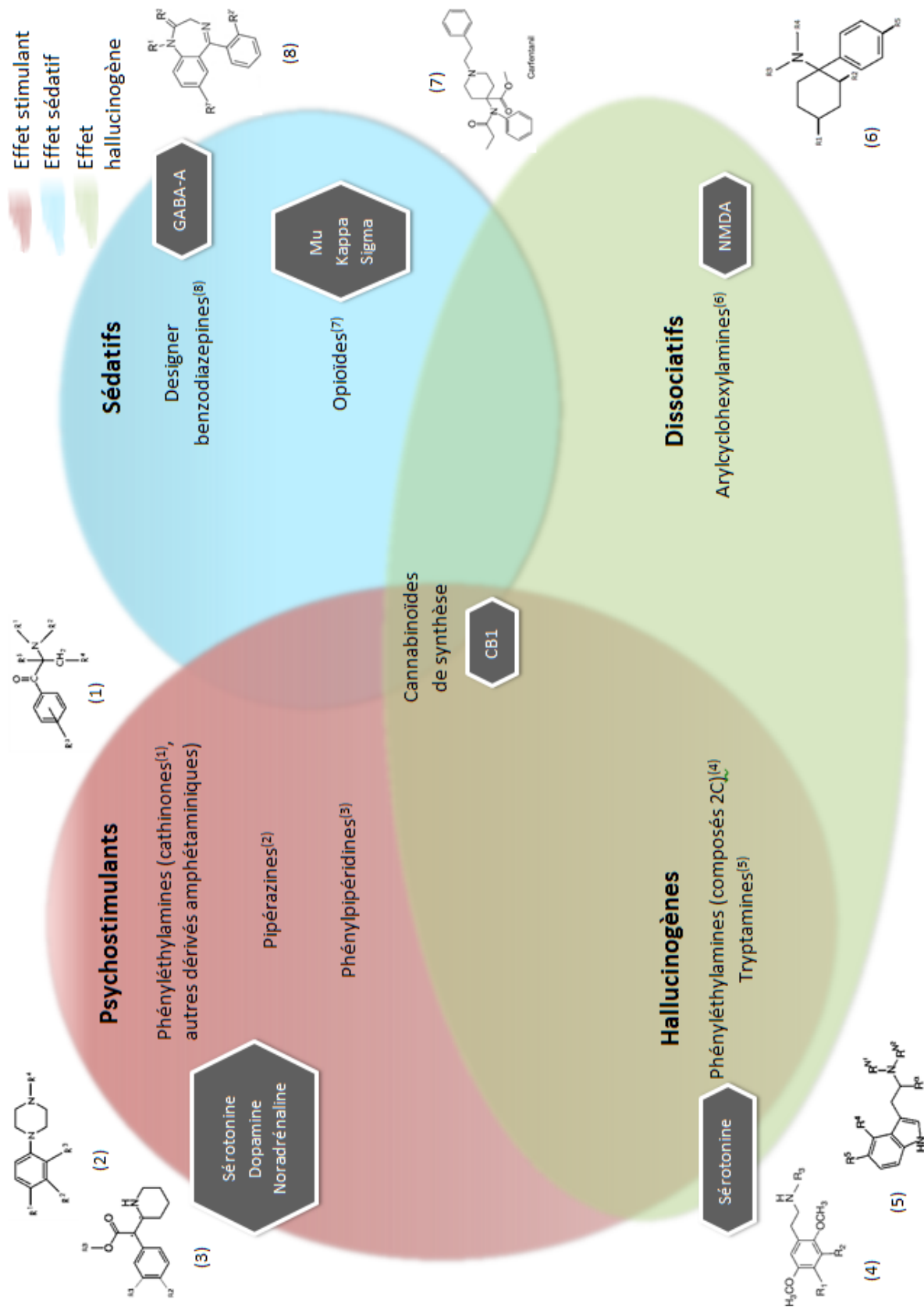
Entre 2008 et 2017, 779 NPS ont été répertoriés dans le monde (4). Ils peuvent être classés en plusieurs familles distinctes en fonction de leurs propriétés pharmacologiques et de leurs effets cliniques (cf. II. 2. Aspects Pharmacologiques). A noter que l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) élargit la définition des NPS en incluant certaines substances hallucinogènes d'origine naturelle (exemple de la mescaline issue d'un cactus appelé *Lophophora williamsi* ou Peyote). L'objectif de cette mise au point est de fournir les informations nécessaires aux médecins urgentistes pour comprendre l'ampleur du phénomène des intoxications au NPS, diagnostiquer au mieux ces intoxications et mettre en place un traitement adapté.

Tableau 1 : Appellations de rue des NPS

CLASSES DE NPS	APPELLATIONS DE RUE	
<u>CATHINONES</u>	Sels de bain Substances fertilisantes Kath Meph	Miaow Meow meow Subcoca-1 Top cat
<u>AUTRES PHENYLETHYLAMINES</u>	2C Doc Dob	25i ou N-Bomb Bromo-dragonfly Benzofurry
<u>PIPERAZINES</u>	Party pills A2	Legal X Pep X
<u>ARYLCYCLOHEXYLAMINES</u>	Special K Mixie, MXE Angel dust	Peace pill Mess
<u>PHENYLPIPERIDINES</u>	Magic Crystals	Nopaine
<u>TRYPTAMINES</u>	Psilacetine AMT, IT-290 Indipan Molécule de l'esprit Changa Dynamite	Dimitri The light Foxy Plant food
<u>CANABINOIDES DE SYNTHES</u>	Encens Désodorisant d'ambiance Spice gold Spice silver Spice diamond Angry birds Yucatan fire Moon rocks Crazy clown Chill X	Algerian blend Genie Gorilla Fake weed Smoking santa Black mamba Ninja Outer space Dr Feel Good Mr Mice Guy
<u>FENTANYLOIDES</u>	China white Serial killer Gray death Pink Drop dead	China girl, China town Dance fever Great bear Tango & cash Lollipops Perc-o-pos

2) PHARMACOLOGIE ET CLINIQUE

Figure 1 : NPS par classe, et mécanismes d'action



A. NPS à effet psychostimulant préférentiel

a) Cathinones

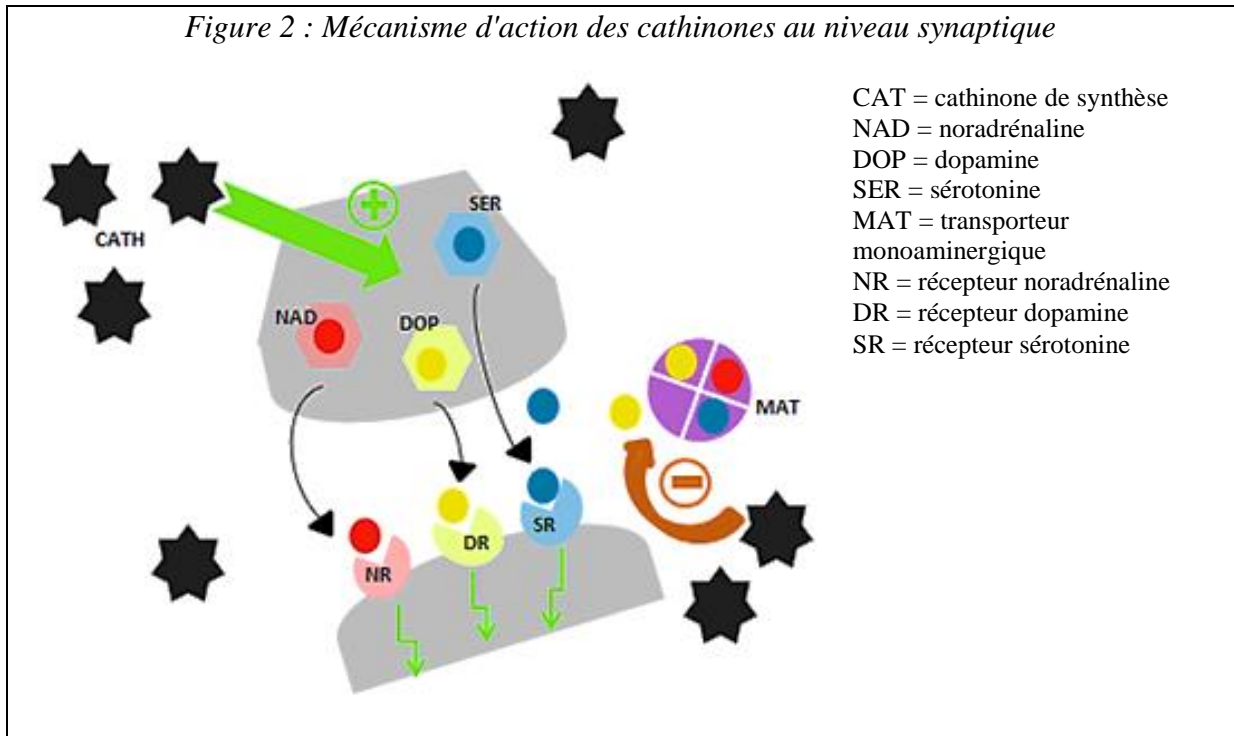
Le premier de leurs représentants est lié à la consommation d'une plante d'origine africaine « khat plant » dont le principe actif est la cathinone (5). Des dérivés synthétiques produits à partir d'extraits végétaux ont ensuite été utilisés à des fins médicales comme le bupropion, mais également à des fins festives par les consommateurs de drogues. Elles ont toutes une structure chimique dérivée de la cathinone, et présentent des analogies structurales avec l'amphétamine. Toutes font partie de la famille des phényléthylamines (alcaloïdes monoaminés), la différence notable entre amphétamine et cathinones se jouant sur la présence d'un groupement cétone en position β au noyau aromatique (d'où le nom de beta-keto-amphétamine attribué à la cathinone). Ces substances possèdent la capacité d'interagir avec les systèmes monoaminergiques préférentiellement au niveau du système nerveux central mais aussi cardiovasculaire ; leur mécanisme d'action consiste en une augmentation de la concentration pré et post-synaptique de ces neuromédiateurs, par le biais d'une stimulation de leur libération au sein de la synapse mais aussi une inhibition de leurs mécanismes de transport/recapture (Figure 2). Plusieurs classifications peuvent être proposées en fonction de leurs variantes structurales (6,7) ou de leur mécanisme d'action préférentiel. Les molécules ayant une activité dopaminergique prédominante sont à plus fort potentiel addictif (8). Ces composés sont en partie métabolisés par les cytochromes (notamment CYP2D6), à l'origine de potentielles interactions médicamenteuses (7,9,10). Le chef de file reste la méphédrone mais de nombreuses molécules sont en circulation (9). La plupart sont consommées par voie transmuqueuse (nasale, gingivale, rectale) mais également par voie injectable (intraveineuse ou intramusculaire) et parfois orale (ingestion sous forme de parachute). Leur durée d'action est d'environ 3 à 8 heures en fonction de la voie d'administration. Les cathinones sont consommées par la population festive des boîtes de nuits à la recherche d'un effet « MDMA

like », et donc d'un effet entactogène et empathogène (intensification des sensations de sociabilité et d'empathie), un sentiment d'euphorie mais aussi une excitation sexuelle (11). En contrepartie l'effet psychostimulant est à l'origine d'anxiété et d'agitation, d'attaques de panique voire de comportements auto et hétéro-agressifs. Les autres effets les plus fréquemment décrits sont liés à la stimulation du système nerveux sympathique : tachycardie, palpitations, hypertension artérielle, hypersudation, hyperthermie, mydriase, détresse respiratoire, hyperréflexie, trémulations, spasmes musculaires, constipation, nausées. Ces symptômes constituent le syndrome sérotoninergique (12).

D'autres effets secondaires moins fréquents mais potentiellement létaux sont décrits dans la littérature : troubles du rythme, douleur thoracique, infarctus du myocarde, myocardite (13), arrêt cardiaque, confusion, crise convulsive, œdème cérébral, accident vasculaire cérébral, coma, épistaxis, lésions des muqueuses, bruxisme, éruption cutanée, ulcère digestif (5,7,10,14–20). Sur le plan métabolique sont décrits des cas de défaillance hépatique et rhabdomyolyse (le plus souvent dans les 48 heures suivant l'intoxication) (7), insuffisance rénale, dysrégulation glycémique, dysnatrémies (hypersudation et sécrétion d'hormones antidiurétiques notamment avec la méphédrone), acidose métabolique, CIVD. Enfin, il est important de préciser que les nombreuses interactions pharmacologiques potentielles sont à même d'entraîner un sur-risque de surdosage chez les consommateurs en fonction de leurs thérapeutiques usuelles (21).

Il existe un phénomène de craving avec installation d'une tolérance lors de consommations répétées (22), amenant à augmenter progressivement les doses. De plus la consommation chronique est génératrice d'insomnies, de syndromes dépressifs et de troubles psychiatriques (paranoïa, psychose).

Figure 2 : Mécanisme d'action des cathinones au niveau synaptique



b) Composés 2C-X

Les premiers composés ont été synthétisés dans les années 1980 (2C-B). De nouveaux dérivés N-benzyl appelés NBOMes sont en circulation depuis le début des années 2000, ces derniers sont plus actifs à des concentrations bien inférieures aux premières molécules synthétisées.

Tout comme les cathinones de synthèse, ces composés font partie de la famille des phényléthylamines, leur particularité étant de posséder un groupement -méthoxy (O-CH₃) en 2^{ème} et 5^{ème} position du noyau aromatique associé à un groupement -amine terminal. Ce sont tous des agonistes des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, mais aussi des récepteurs α -adrénergiques et H1-histaminiques pour ce qui est des NBOMes. Leur métabolisation passe par la voie des cytochromes notamment CYP1A2 et CYP3A4 d'où la possibilité d'interactions médicamenteuses. Ils sont principalement consommés par voie sublinguale, orale ou insufflation nasale (14). Leur durée d'action est de l'ordre de 4 à 10 heures selon la voie d'administration (15). Les composés 2C-X sont le plus souvent utilisés comme alternative au LSD, puisque leurs premiers effets sont aussi un effet entactogène et

empathogène puissant, euphorie, accroissement des sensations visuelles/auditives/olfactives/tactiles, hallucinations, effets psychédéliques (dépersonnalisation, déréalisation), expériences spirituelles... Les effets secondaires restent superposables à ceux retrouvés lors des prises de cathinones : tachycardie, hypertension artérielle, mydriase, hyperthermie, hypersudation, nausées, confusion, anxiété, agitation, agressivité, trémulations, spasmes musculaires, crises convulsives, dyspnée, rhabdomyolyse, insuffisance rénale, hyperkaliémie, acidose, et toutes les complications létales potentielles résultantes (14,15). Leur consommation chronique provoque un phénomène de tolérance et impose une augmentation des doses, de la même façon il existe un risque de psychose chronique.

c) Autres phénéthylamines

Les composés de synthèse benzofuranes (6-APB et 5-APB) sont apparus récemment sur le marché (années 2010), ce sont tous deux des analogues structurels de la MDA et MDMA. Ils agissent par inhibition des mécanismes de recapture de la dopamine, noradrénaline et sérotonine, et à forte concentration par un effet agoniste sur les récepteurs 5HT/dopaminergiques voire α -adrénergiques (5-APB uniquement) (15). Ils sont consommés par voie orale ou intranasale préférentiellement. La 4-MA et 4-FA sont également des analogues de l'amphétamine possédant un groupement -méthyl ou -fluor sur le noyau aromatique. Elles agissent par inhibition des mécanismes de recapture monoaminergiques et stimulation de la libération de sérotonine, noradrénaline et dopamine par effet agoniste sur leurs récepteurs. Elles sont consommées par voie orale, par insufflation nasale, par voie injectable voire rectale. La DOB est une autre amphétamine substituée consommée principalement par voie orale, et qui agit par agonisme sélectif des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}(22). Une liste exhaustive est difficilement réalisable et ne sont cités ici que certains autres représentants de cette grande famille. De manière générale, elles

possèdent toutes les mêmes propriétés et effets secondaires que les autres phényléthylamines précédemment décrites. Des cas d'ischémie de membres graves entraînant des amputations chirurgicales sont retrouvées dans la littérature concernant le bromodragonfly (23).

d) Pipérazines

Les pipérazines sont des produits exclusivement d'origine synthétique. Elles se divisent en deux familles : les benzylpipérazines (dont le chef de file est le BZP) et les phénylpipérazines. Les premiers composés ont été synthétisés dans les années 1940 à visée médicale comme antiparasitaire mais rapidement abandonnés devant le manque d'efficacité et les effets indésirables, la recherche s'est également penchée sur cette famille concernant leur potentielle action antidépressive mais avec peu de succès. De manière schématique, ces molécules agissent toutes à des degrés variables par une stimulation de la libération de sérotonine/dopamine/noradrénaline au niveau central, et par une inhibition de leur recapture (10,14,16). Elles sont métabolisées par la voie des cytochromes notamment CYP2D6, ce qui explique leurs variabilités d'action et leurs potentielles interactions médicamenteuses. Elles sont principalement consommées par voie orale, plus rarement par insufflation ou voie injectable (10), avec une recherche d'effets similaires à la MDMA et aux amphétamines. Leur pic d'efficacité est atteint au bout d'environ 1h30, et leur durée d'action est de l'ordre de 6 à 8 heures (10). Elles sont utilisées pour leur effet euphorisant et psychostimulant (empathie, désinhibition, sensation d'énergie). Le plus souvent elles sont consommées en association avec d'autres stimulants. Les effets secondaires décrits sont une anxiété, agitation, confusion, hallucinations, céphalées, insomnie, mydriase, trémulations, crise convulsive, psychose, nausées, dyspnée, palpitations, hypertension, tachycardie, douleur thoracique, hypersudation, voire l'apparition d'un syndrome sérotoninergique dans les cas les plus graves (14).

Sur le plan biologique, des cas d'hyponatrémie, de rhabdomyolyse, d'insuffisance rénale et de CIVD ont été rapportés (10).

e) Arylcyclohexylamines

Cette famille regroupe la phencyclidine, la kétamine et leurs dérivés. Ces composés agissent par inhibition des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et agonisme des récepteurs sérotoninergiques 5HT₂. Certains possèdent également la capacité de stimuler la libération de dopamine et d'inhiber leurs mécanismes de recapture. Certains ont aussi un effet agoniste faible sur les récepteurs opioïdes μ (24–26). Leur métabolisation se fait probablement en partie par la voie des cytochromes (résultats in vitro) expliquant de potentielles interactions médicamenteuses (15,24). Les dérivés de la phencyclidine sont principalement consommés par voie orale, à l'inverse de la kétamine qui est principalement utilisée par voie injectable (moins bonne biodisponibilité par voie orale) (15,17). Le délai d'action est d'environ 1 heure pour une durée totale de 2 à 6 heures (26). En plus d'effets psychostimulants et hallucinogènes, elles sont aussi classées dans la catégorie des substances dissociatives. Leurs principaux effets sont une anesthésie dissociative, un effet stimulant (tachycardie, hypertension artérielle) et euphorisant, ainsi qu'un effet antalgique. Les effets secondaires principaux sont des hallucinations, agitation, confusion, amnésie, nystagmus, rétention aiguë d'urine, hypersécrétion bronchique, bronchodilatation. Ces drogues sont fortement suspectes d'être actuellement utilisées à des fins de soumission chimique (15,24–26). Leur utilisation chronique entraîne des phénomènes de tolérance aboutissant à une rotation dans les molécules utilisées.

f) Phénylpipéridines

Ces molécules sont toutes dérivées du méthylphénidate et possèdent une structure mixte entre une phényléthylamine et une pipéridine substituées (22). Elles agissent par inhibition des

mécanismes de recapture de la dopamine (préférentiellement) et de la noradrénaline. Elles se présentent le plus souvent sous forme intranasale ou inhalée, mais sont aussi utilisées sous forme intra-rectale voire injectable. Leur délai d'action est rapide (5 à 30 minutes) et leur durée d'action de l'ordre de 2 à 4 heures (27). Ces molécules ont des effets stimulants préférentiels « cocaïne-like » et améliorent la concentration. De la même manière que les autres stimulants de nombreux effets secondaires sont décrits : anxiété, agitation, confusion, agressivité, mydriase, hyperréflexie, crise convulsive, psychose, hypertension artérielle, tachycardie, hyperthermie, hypersudation, nausées... (22,27).

B. NPS à effet hallucinogène préférentiel

a) Tryptamines

La tryptamine est un alcaloïde naturellement présent dans la nature (plantes, champignons, bactéries, espèces animales). Sa consommation est ancienne puisque remontant aux cérémonies religieuses indigènes où elle se présente sous forme de boisson préparée à base de mélange de plantes (Ayahuasca ou « Vine of the Soul »), mais aussi relativement connue dans le monde populaire (fameuse famille des champignons hallucinogènes) (28). Leur structure chimique est caractérisée par la présence d'un noyau indole, d'où leurs analogies avec les ergolines (LSD et LSA) avec lesquelles ils forment la grande famille des indolamines (28). Les tryptamines de synthèse sont apparues dans les années 1930, à noter que l'alpha-methyltryptamine (AMT) fut commercialisée comme antidépresseur dans les années 1960 mais rapidement retirée du marché devant ses nombreux effets indésirables. Ces dérivés sont principalement consommés par insufflation, voie orale ou intra-nasale (bien que des cas d'administration par voie injectable ou intra rectale aient été décrits). Leur action est rapide < 30 minutes et leur durée d'action en moyenne de l'ordre de 4 à 6 heures (14,28). Elles sont

souvent consommées seules à la différence des autres NPS (29,30). L'effet hallucinogène est prédominant, associé à un sentiment d'euphorie, de regain d'énergie, et de modification des perceptions (effet psychédélique) (28). Par ailleurs l'effet sérotoninergique est aussi responsable à haute dose d'agitation (effet secondaire principal), confusion, tachycardie, mydriase, hypersalivation, hyperthermie, nausées, voire crises convulsives (31). Des cas de décès en lien avec une mise en danger volontaire (suicide) ou involontaire (accident causé par le comportement du consommateur) sont décrits (32), ainsi que des cas de défaillance cardiaque avec œdème pulmonaire aigu (33). Sur le plan biologique sont décrits des cas d'insuffisance rénale et de rhabdomyolyse parfois sévère (34). Il n'existe pas de phénomène de tolérance ou de craving avec ces substances, par ailleurs leur demi-vie étant relativement courte les utilisateurs sont souvent incités à des prises itératives.

b) Cannabinoïdes de synthèse

Les cannabinoïdes de synthèse sont tous des produits créés en laboratoire qui, malgré leur appellation, ont une structure chimique assez éloignée du Δ -9-THC retrouvé dans le cannabis. Leur émergence sur le marché des drogues illicites date de la fin des années 2000 (médiatisation récente en tant que « drogue du zombie ») (35). Ce sont des agonistes complets des récepteurs cannabinoïdes CB-1 (système nerveux central/foie/reins/poumons) mais aussi des agonistes partiels des récepteurs CB-2 (système nerveux central/cellules immunitaires). Leurs métabolites conservent une affinité forte pour les mêmes récepteurs. Ils sont consommés le plus souvent par voie orale ou inhalée, avec des formes liquides pour cigarettes électroniques. Un problème majeur est qu'ils sont souvent vendus comme substitut au cannabis et conditionnés afin de lui ressembler, entraînant un risque de surdosage et d'intoxication accru en cas de méconnaissance du produit. Leur délai d'action est rapide de l'ordre de 5 à 15 minutes pour une durée moyenne de 2 à 4 heures (mais pouvant aller jusque 24 heures) (10,14–16). Les consommateurs de cannabinoïdes de synthèse recherchent des

effets similaires à ceux du cannabis (relaxation ou euphorie, modification des perceptions). Du fait de leurs propriétés pharmacologiques (agonisme complet) de nombreux effets indésirables sont décrits : anxiété, agitation, agressivité, confusion, convulsions, psychose, douleur thoracique, brady ou tachycardie, hyper ou hypotension, nausées, douleurs abdominales, hyperhémie conjonctivale. Un cas d'ischémie myocardique a été décrit dont l'imputabilité reste incertaine, des décès par mort subite ou suicide sont également recensés (10,14–18,36). Sur le plan métabolique il existe des risques d'insuffisance rénale (souvent non imputables à une rhabdomyolyse), d'insuffisance hépatique, d'hypokaliémie et dysrégulation glycémique (37). La consommation chronique de cannabinoïdes est responsable de syndrome de sevrage, troubles cognitifs et pathologies psychiatriques chroniques.

C. NPS à effet sédatif préférentiel

a) Opioïdes de synthèse

Historiquement, les opioïdes sont utilisés à des fins médicales en tant qu'antalgique, bien que leur mésusage soit connu depuis longtemps. La crise des opioïdes est liée à une prescription abusive de cette famille de médicaments par les médecins, en particulier aux États-Unis. Les opioïdes de synthèse sont un problème qui vient se surajouter à cette crise. Le carfentanil utilisé initialement en médecine vétérinaire pour l'anesthésie générale de gros mammifères (type rhinocéros) est utilisé comme NPS, avec une action 10.000 fois plus puissante que la morphine. Ils agissent par agonisme des récepteurs opiacés ($\mu \gg \delta$ et κ), mais leur affinité pour ces récepteurs reste identique à celle de la morphine à dose équivalente. Ils sont principalement consommés par voie inhalée ou injectable, ou par mésusage des formes transcutanées (patches) pour ce qui est du fentanyl. Le risque majeur de ces substances reste

leur méconnaissance, en effet de nombreux usagers ne sont pas toujours au courant des substances consommées et certaines doses de cocaïne ou d'héroïne peuvent contenir des opioïdes de synthèse comme le carfentanil (16–18,38–42). Leurs effets sont obtenus très rapidement (de l'ordre de 5 à 30 minutes) et leur durée d'action est d'environ 30 minutes à quelques heures selon la molécule en cause (42). Les effets principaux recherchés par les consommateurs de fentanylloïdes sont la relaxation, l'anxiolyse, la somnolence, l'euphorie, et l'analgésie (43). Les effets secondaires sont en premier lieu la triade caractéristique d'une intoxication aux morphiniques : troubles de la conscience allant jusqu'au coma (risque de pneumopathie d'inhalation), myosis, dépression respiratoire (bradypnée avec risque d'arrêt cardiaque hypoxique). On retrouve également la description de nausées, constipation, vertiges, céphalées, œdèmes périphériques, hypotension orthostatique, rétention d'urine, cyanose, voir des cas d'hémorragie intra alvéolaire ou de leucoencéphalopathie toxique. Sur le plan métabolique sont décrits des cas d'anémie, d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique (39,40,42,44). La survenue d'un syndrome de sevrage peut s'observer à la suite d'un arrêt brutal de la consommation.

b) Designer benzodiazepines

Ce nom est donné aux benzodiazépines synthétisées dans des laboratoires mais qui n'ont, pour la plupart, jamais reçu d'AMM pour la commercialisation en tant que médicament (sauf exceptions dans certains pays). Elles agissent toutes par liaison sur le site dédié des récepteurs GABA-A entraînant un effet inhibiteur global de la neurotransmission. Leur consommation se fait par voie orale. Leur délai d'action est de l'ordre de 30 minutes à 1 heure, mais leur durée d'action est très variable en fonction de la molécule incriminée (pouvant aller jusqu'à plusieurs jours) (14,45). Les benzodiazépines sont utilisées pour leurs propriétés sédatives, relaxantes et hypnotiques. Leur utilisation est assez différente des autres NPS car bien que

retrouvées dans certains milieux festifs une grande part de leur consommation se fait en automédication (insomnies, états de stress, substitution dans les syndromes de sevrage aux benzodiazépines usuelles, traitement des effets indésirables d'autres toxiques). Les effets secondaires les plus fréquents sont la somnolence, asthénie et léthargie. Lors d'intoxications plus sévères sont décrits des syndromes ataxiques, vertiges, troubles de l'humeur, dépression respiratoire (notamment en association avec les opioïdes), amnésie antérograde. Leur utilisation chronique peut aboutir à un syndrome de sevrage, par ailleurs il existe un risque de surdosage retardé en cas de prise répétée du fait de l'accumulation dans les tissus riches en lipides (14,45)

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques principales par famille de NPS

CLASSES DE NPS	TABLEAUX CLINIQUES
<u>CATHINONES</u>	Agitation Syndrome sérotoninergique Coagulation intravasculaire disséminée Défaillance multi viscérale Interactions médicamenteuses
<u>2-CX</u>	Agitation Syndrome sérotoninergique Hallucinations Syndrome dépressif
<u>AUTRES PHENETHYLAMINES</u>	Agitation Syndrome sérotoninergique Vasoconstrictions périphériques
<u>PIPERAZINES</u>	Agitation Syndrome sérotoninergique Néphrotoxicité
<u>ARYLCYCLOHEXYLAMINES</u>	Agitation Perte de mémoire « trous noirs » Rétention aiguë d'urine Interactions médicamenteuses Syndrome dissociatif
<u>PHENYLPIPERIDINES</u>	Effet « cocaïne like » avec agitation et suppression de la fatigue Syndrome sérotoninergique
<u>TRYPTAMINES</u>	Hallucinations Syndrome sérotoninergique Effet psychédélique et agitation Tendances suicidaires Insuffisance rénale aiguë
<u>CANNABINOIDES DE SYNTHESE</u>	Hallucinations Syndrome coronarien aigu Insuffisance rénale
<u>OPIOIDES DE SYNTHESE</u>	Sédation Syndrome opioïde (dépresseur respiratoire et du système nerveux central, myosis)
<u>DESIGNER BENZODIAZEPINES</u>	Sédation Dépression respiratoire

3) TOXICO-EPIDEMIOLOGIE

A. Approvisionnement

Comme décrit précédemment, la plupart des NPS sont à l'origine fabriqués en tant que médicaments (46). Certains ont été commercialisés et d'autres non du fait de nombreux effets secondaires inattendus. D'autres NPS ont pour leur part été spécifiquement créés pour une utilisation à visée récréative. Il peut également arriver que ce soit la chaîne de fabrication d'une substance avec des précurseurs non contrôlés qui aboutit à la création des NPS, intentionnellement ou non. C'est l'exemple des fabricants de pilules d'ecstasy composées normalement de MDMA, mais qui ont fabriqué du PMMA entraînant de nombreux décès en Europe entre 2014 et 2015 du fait de la puissance et de la toxicité bien supérieure de cette drogue (47). De même, lors de la rupture de stock d'amphétamines sur le marché, les précurseurs non disponibles ont été remplacés par d'autres à l'insu du producteur voire volontairement devant leur faible coût, c'est l'exemple de la méphédrone. En effet avec quelques notions de chimie, les NPS sont faciles à fabriquer et à bas coût. Ils sont donc produits dans des laboratoires clandestins européens, ou bien situés en Chine et en Inde où la législation autorise leur production. Les substances produites sont facilement consultables et commandables sur internet, puis exportées en Europe en tant que produits chimiques impropres à la consommation (sels de bain, engrais végétaux, produits nettoyants) échappant alors à la législation des produits stupéfiants. Cette visibilité sur des réseaux de diffusion internationaux « légaux » (en dehors du Darknet) les rend très attractifs et relativement faciles d'accès. A noter que la plupart du temps plusieurs molécules différentes sont intégrées dans un même produit, ou coupées avec des drogues « usuelles » (cannabis, cocaïne, héroïne...).

B. Systèmes de surveillance

Au niveau européen, le système d'alerte précoce « *Early Warning System on NPS* » a un rôle central dans la réponse à cette émergence de NPS. Europol et l'OEDT rédigent des rapports sur chaque nouvelle substance identifiée. Des agences observent la circulation et l'utilisation des NPS à l'échelle nationale et informent les organisations supérieures. Ainsi, plus de 700 NPS ont été monitorés entre 1997 et 2018 par le biais de ce dispositif, la majorité étant des cathinones et des cannabinoïdes de synthèse (48). On note cependant une décroissance dans le nombre de nouvelles substances identifiées ces dernières années, s'expliquant probablement par le durcissement des mesures juridiques et l'intervention de la Chine dans le démantèlement de ses laboratoires clandestins qui représentent les fournisseurs principaux.

Sur le territoire français, 13 centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances et l'addictovigilance (CEIP-A) sont acteurs concernant cette pharmacovigilance. Tout signalement d'une substance ayant un effet psychoactif est examiné par des experts de ces CEIP-A. Si la substance est considérée comme un NPS, ce processus permettra la mise en place des mesures adaptées de prévention et d'information des professionnels de santé. Une enquête nationale coordonnée par le CEIP-A de Grenoble appelée DRAMES pour « décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances » recueille les décès liés aux substances psychoactives qui sont notifiés par des toxicologues analystes volontaires, ou par le réseau des CEIP-A. En 2017, 427 décès ont été inclus avec une implication avérée des NPS dans 14 d'entre eux (49). Les autres pays s'impliquent également dans la mise en place de systèmes d'alerte comme en Suède avec le projet Swedish early warning system (STRIDA) permettant d'obtenir des informations sur ces NPS, et l'identification de plus de 2600 intoxications présumées liées à la consommation de ces produits, sur une durée de suivi de 6 ans (50).

C. Tendances géographiques

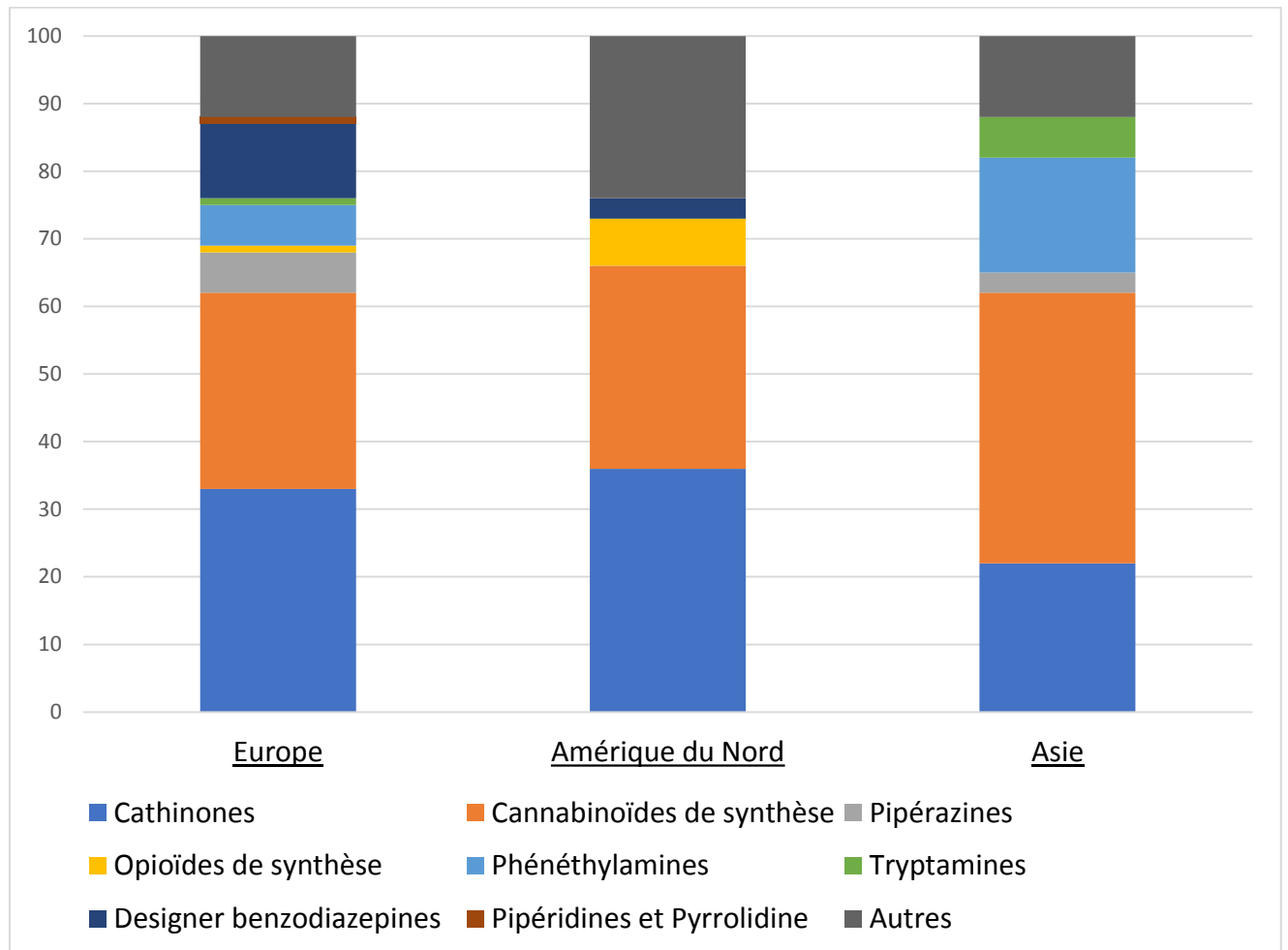
En France, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) a mis en place des dispositifs tels que le dispositif TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues), ayant permis d'identifier 286 NPS différents ayant circulé au moins une fois sur le territoire dans les dix dernières années. On retrouve principalement des cathinones (3-MMC et 4-MEC essentiellement), des cannabinoïdes de synthèse sous la forme d'e-liquide (exemple du 5F-AKB48), mais aussi d'autres produits hallucinogènes/psychédéliques/dissociatifs (2C-B, 25x-NBOMe, 1p-LSD, MXE, DMT). Plus récemment a été constaté l'émergence des fentanylloïdes de synthèse donnant lieu à des intoxications parfois sévères.

En Amérique du Nord, la consommation de NPS est également un problème de santé publique important (51). La Drug Enforcement Administration (DEA), chargée de la lutte antidrogue, a saisi 24 cathinones différentes sur l'année 2016 (52) dont le chef de file principal est la dibutylone (22% des saisies). Tout comme son voisin européen, le continent américain est touché par les cannabinoïdes de synthèse. On retient également le mésusage de certaines tryptamines comme l'alpha-méthyltryptamine, détournée pour ses propriétés hallucinogènes (antidépresseur interdit en 2003 suite au décès d'un adolescent en Floride (32)). L'Amérique du Nord est plus spécifiquement touchée par la consommation croissante des fentanylloïdes de synthèse, à l'origine de nombreux décès par surdosage (notamment dans le cas de mélanges avec de l'héroïne frelatée). Les fentanylloïdes les plus consommés sont le fentanyl, le furanylfentanyl, l'acetylfentanyl, et l'U-477.

En Asie, l'Office des Nations-Unis Contre la Drogue et le Crime (UNODC) se charge d'étudier les tendances de consommations sur ce continent. Ce sont également les cathinones et les cannabinoïdes de synthèse qui restent les plus consommés (53). La législation étant moins restreinte qu'en Europe ou en Amérique du Nord, elle permet la multiplication des

laboratoires sur le territoire (principalement à visée d'exportation). La population locale est ainsi d'avantage touchée par ce fléau. Pour exemple, 31% des thaïlandais de 15 à 64 ans ont consommé au moins une fois un NPS sur l'année 2016 (54).

Figure 3 : Tendances des NPS par famille et par continent



D. Profils des consommateurs

Les consommateurs usuels d'autres substances sont les premiers à se tourner vers les *research chemicals* et rédigent d'ailleurs des « trip reports » dans lesquels ils décrivent leur expérience

personnelle avec le produit essayé. Les adolescents pour leur part, se tournent essentiellement vers les cannabinoïdes de synthèse, et les cathinones vendues comme sels de bains (55). Quant aux habitués des festivals et des boîtes de nuit, les cathinones sont les NPS qui ont le plus la côte du fait de leur effet stimulant (56). La consommation de NPS peut par ailleurs se faire à l'insu du consommateur pensant acheter une drogue « usuelle » qui est en fait coupée avec ces nouveaux produits. Cela permet au revendeur un gain financier grâce au coût de production des NPS, mais engendre un risque accru de toxicité et surdosage. Ceci est à l'origine de la modification du comportement de certains consommateurs notamment pour les fentanylloïdes de synthèse, qui sont actuellement consommés en petit groupe avec témoins afin de minimiser le risque de surdosage.

4) EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET PRISE EN CHARGE

A. Examens complémentaires

L'identification des NPS chez les patients intoxiqués est difficile du fait d'un besoin technique important au sein des laboratoires, et du nombre croissant de molécules en circulation. Les techniques de dépistage comme l'approche immunologique sont responsables de nombreux faux positifs et faux négatifs par réactions croisées, et ne sont donc pas adaptées pour la recherche de ces nouvelles drogues. Une méthode d'approche séparative est nécessaire, comme la chromatographie (10). Elle peut être réalisée en utilisant un fluide liquide ou gazeux, et couplée à la spectrométrie de masse. Ce couplage permet la réalisation d'un criblage toxicologique en passant par la séparation, l'identification, et la quantification des molécules. Cette technique de spectrométrie de masse impose de disposer de

bibliothèques de spectres pour comparer et identifier ceux obtenus. La généralisation de ces méthodes est donc difficile du fait des contraintes techniques imposées. Ces techniques sont seulement présentes dans certains laboratoires de Pharmacologie Toxicologie de centres hospitaliers universitaires. Il est donc important de s'organiser pour avoir des tubes de prélèvements conservatoires de patients admis pour intoxication, qui pourront être envoyés dans un laboratoire référent en fonction de l'évolution clinique du patient et du dialogue clinicien-biologiste. La pharmacocinétique des différentes classes de NPS impose l'adaptation des techniques de détection. Les cathinones peuvent être recherchées dans les urines alors qu'il faudra rechercher des métabolites concernant les fentanylloïdes. Le carfentanil par exemple, donne plus de 12 métabolites différents. Le dialogue entre clinicien et biologiste est nécessaire pour établir une liste d'exams toxicologiques à effectuer en urgence (toxique suspecté, traitement habituel, thérapeutiques initiées à l'admission). D'après la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA), 3 milieux de prélèvement sont recommandés en cas de suspicion d'intoxication aux NPS :

- Le sang, qui est le milieu de référence en permettant d'établir un seuil de toxicité en l'imputant directement à la molécule identifiée.
- L'urine, du fait de sa facilité d'analyse chromatographique et des concentrations importantes retrouvées en produits recherchés
- Le cheveu, reflet d'une consommation chronique mais peu adapté à une situation d'intoxication aiguë (57).

Des études sont en cours concernant l'utilisation de prélèvements salivaires, comme cela se fait déjà en dépistage lors des contrôles routiers ou contrôles anti-dopage. Ils permettraient de dépister qualitativement les NPS mais pas d'estimer leurs concentrations plasmatiques (58). De plus ces tests sont générateurs de nombreux faux positifs limitant leur utilisation dans ce cadre (59). En pratique courante, les examens complémentaires à réaliser lors de l'accueil

d'un patient suspect d'intoxication aux NPS dans un service d'urgence sont détaillés dans le tableau 3. Nous insistons sur l'importance d'une communication entre le clinicien et le biologiste concernant la demande d'examens toxicologiques. La demande du clinicien doit être accompagnée de données cliniques pertinentes pour orienter le biologiste dans son travail. Et il est important de garder en réserve des tubes de prélèvements.

Tableau 3 : Examens complémentaires en cas de suspicion d'intoxication aux NPS

<u>EXAMENS COMPLEMENTAIRES</u>	<u>INTERETS</u>
ECG 12 dérivations et troponine	Souffrance myocardique, syndrome coronarien aigu (60)
Ionogramme, créatininémie	Troubles ioniques, Insuffisance rénale aiguë (61)
Glycémie	Hypoglycémie
+/- Gaz du sang si bradypnée	Hypercapnie (29)
+/- NFS et bilan de coagulation	Coagulation intravasculaire disséminée (62)
Prélèvements sanguins et urinaires en réserve	Recherche de toxique dans un second temps en laboratoire de référence

B. Prise en charge thérapeutique

a) Mesures générales

Les thérapeutiques mises en œuvre sont principalement symptomatiques et indépendantes du NPS consommé (10,14,16). Le patient doit être admis dans une structure hospitalière (urgences ou réanimation), la surveillance scopée se discute au cas par cas en fonction des toxiques suspectés. La première mesure primordiale passe par l'hydratation intraveineuse par soluté salé isotonique et la correction des troubles hydro-électrolytiques puisque ces patients sont le plus souvent déshydratés (surtout en cas de prise de toxiques stimulants). Les complications métaboliques potentielles seront traitées de manière habituelle. La prise en

charge d'une hyperthermie passe par l'hydratation intraveineuse (cristalloïdes), et en cas d'hyperthermie réfractaire des mesures externes de refroidissement s'imposent, voire un refroidissement des fluides administrés. Les antipyrétiques sont inefficaces, en tout dernier recours peut être discutée l'utilisation du dantrolène bien qu'il y ait peu de preuve de son efficacité. En cas d'agitation les benzodiazépines sont le traitement de choix à utiliser de manière répétée, les neuroleptiques peuvent s'envisager avec prudence en cas d'échec d'un traitement bien conduit devant le risque cardiovasculaire induit par ces médicaments surajouté à celui inhérent au toxique consommé, ainsi que les interactions avec le système dopaminergique. En cas de convulsions la prise en charge est identique aux recommandations actuelles. Par ailleurs en cas d'état de mal il paraît licite de contre-indiquer l'utilisation de fosphénytoïne devant le risque de troubles du rythme en cas de polyintoxications (63). Le recours à l'intubation orotrachéale peut s'avérer nécessaire d'emblée en cas de trouble de la vigilance, de bradypnée sévère, ou d'agitation majeure, tout cela étant à pondérer en fonction de l'heure présumée de l'intoxication et des molécules suspectées (et donc leur demi-vie potentielle) en fonction du risque évolutif prévisionnel. L'hypertension artérielle et la tachycardie sinusale sont fréquentes notamment lors de la consommation de substances stimulantes. L'action des benzodiazépines doit être évaluée en première intention, et en cas d'échec peuvent être utilisées des thérapeutiques antihypertensives en privilégiant des alphabloquants (urapidil, prazosine). En effet l'utilisation de bétabloquants renforce l'action alphabloquante et aboutit à une vasoconstriction. Devant des troubles du rythme supraventriculaire, la prise en charge sera la même qu'en dehors des situations d'intoxication, en évitant l'administration de bétabloquant et en privilégiant les inhibiteurs calciques (car présentant moins de risques secondaires). D'autres thérapeutiques peuvent être envisagées notamment la N-acétylcystéine en cas de défaillance hépatique sévère.

b) Le syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est une des complications des NPS en particulier des cathinones. Le pronostic est généralement favorable si le traitement symptomatique est adapté, les cas de décès qui surviennent font essentiellement suite à une défaillance multi viscérale. La mesure la plus efficace est la mise en place d'une hydratation intraveineuse (64). Le refroidissement du patient est primordial en cas d'hyperthermie. L'utilisation répétée de benzodiazépines est également recommandée (préférentiellement des molécules avec une demi-vie courte ou intermédiaire), en cas d'échec une sédation vigile ou le plus souvent profonde avec ventilation mécanique s'impose. Dans ces cas, une intubation en séquence rapide doit être réalisée, en privilégiant un curare non dépolarisant dans la mesure du possible (rocuronium ou cisatracurium). Il faut également avoir recours à l'utilisation de cyproheptadine, un antihistaminique de classe 1 et antagoniste de la sérotonine.

c) Syndrome opioïde

En cas de syndrome d'intoxication aux opiacés (bradypnée, dépression du système nerveux central, myosis) il est licite d'utiliser la naloxone qui est un antagoniste pur et spécifique. Son action va dépendre de la dose et de la puissance du morphinique à antagoniser, mais également de l'intervalle séparant l'administration des deux produits. Sa biodisponibilité orale est faible, elle ne s'utilise donc qu'en intraveineux (IV) voire en sous-cutané (SC) ou intramusculaire (IM) si aucune voie veineuse n'est disponible. Il n'existe pas de contre-indication à son utilisation dans le cadre de l'urgence, par ailleurs il faut être prudent dans les cas de polyintoxications avec d'autres substances devant le risque de levée de l'effet sympathicomimétique pouvant engendrer des réactions paradoxales. La dose nécessaire théorique est de l'ordre de 0,4 à 2 mg, administrée par titration progressive (toutes les 2 à 3 minutes) de 0,1 mg jusqu'à l'obtention d'une ventilation respiratoire efficace (exemple des

recommandations préhospitalières de la DEA aux Etats-Unis (65)). Par ailleurs dans les cas d'intoxications aux fentanylloïdes, les doses de naloxone peuvent être bien supérieures et doivent donc être répétées (66,67). Quelle que soit la dose initiale un relai en intraveineuse lente est obligatoire du fait de la demi-vie de la naloxone et de la possibilité de remorphinisation secondaire. Depuis 2017, la naloxone sous forme de spray nasal (Nalscue) a obtenu l'AMM pour le traitement en urgence des surdosages aux opioïdes, ce qui a mené à un changement de comportement parmi les consommateurs qui désormais se réunissent à plusieurs avec un spray Nalscue à disposition. Des études sont en cours concernant l'utilisation de nalméfène par voie nasale (antagoniste μ et δ , agoniste partiel κ), molécule ayant l'AMM dans le sevrage alcoolique, devant l'intérêt que présente sa demi-vie plus longue comparativement à la naloxone (68). Il nous paraît important de préciser que tout produit suspect (type poudre blanche) à proximité du patient lors de sa prise en charge ne doit surtout pas être manipulé, car pourrait engendrer une exposition accidentelle des secours (notamment avec le carfentanil).

d) Intoxication aux designers benzodiazepines

En cas d'intoxication aux designer benzodiazépines, le flumazénil peut être utilisé par voie intraveineuse (bien que peu d'études soient publiées à ce jour) à la dose habituelle. Une injection initiale de 0,3 mg est réalisée, suivie d'une titration de 0,1 mg toutes les minutes jusqu'à obtention du degré de conscience souhaité (dose maximale conseillée 2 mg) (14). La demie vie du flumazénil est souvent inférieure à celle des benzodiazepines et designers benzodiazepines (comme le flubromazolam), ce qui explique la nécessité de répéter les doses (69). Il faut être vigilant devant une polyintoxication suspectée ou avérée et ne pas utiliser cet antidote car il majore le risque de crises convulsives et de troubles du rythme si le patient a ingéré des antidépresseurs tricycliques.

Figure 4 : Arbre thérapeutique pour la prise en charge d'une agitation au premier plan

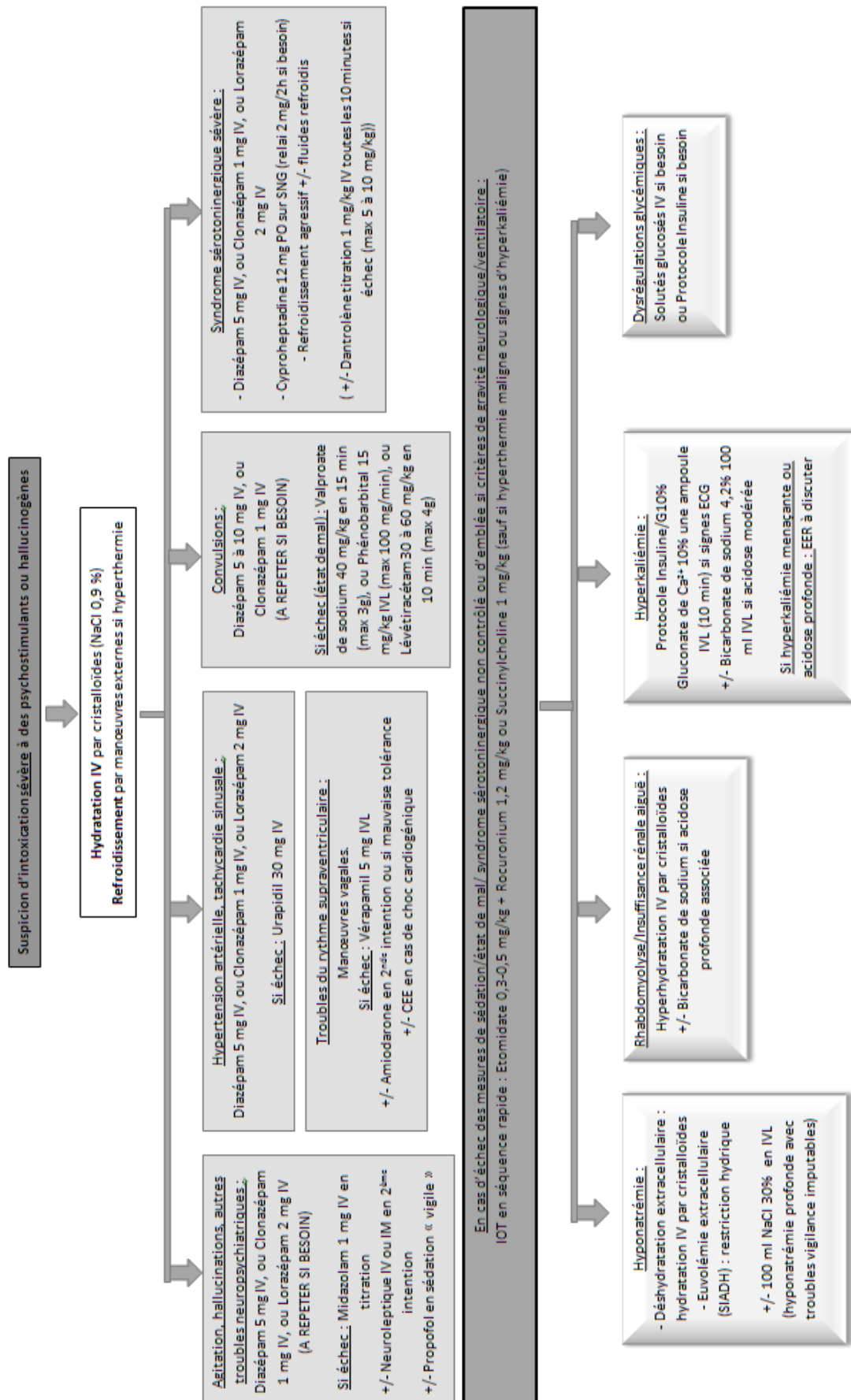
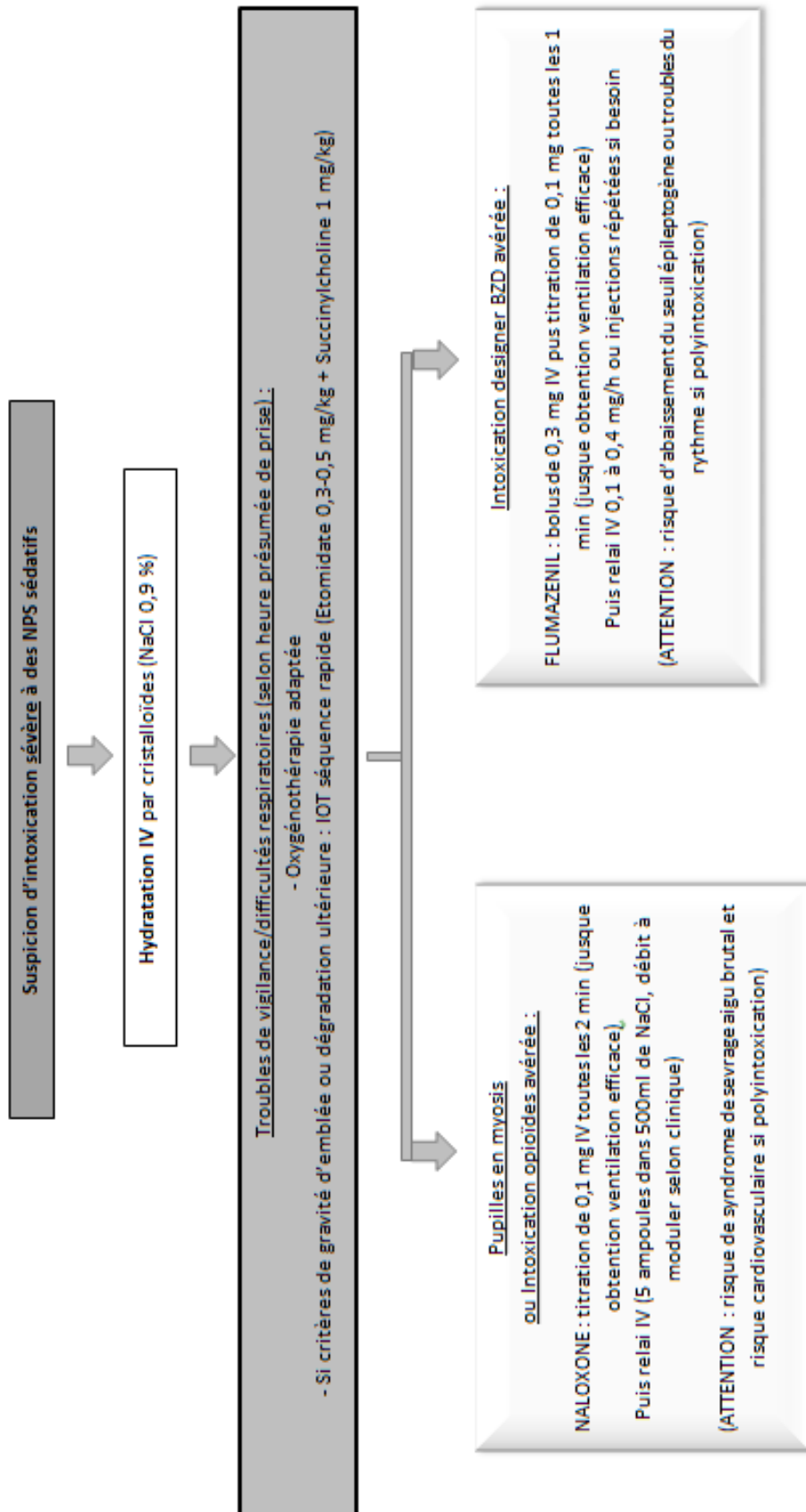


Figure 5 : Arbre thérapeutique pour la prise en charge d'une sédation au premier plan



**II. ETUDE SKITOX : CONSOMMATION
DES NOUVEAUX PRODUITS DE
SYNTHESE ET APPARENTES CHEZ
LES PATIENTS INTOXIQUES
PENDANT LA SAISON DE SPORTS
D'HIVER**

1) CONTEXTE

L'émergence des Nouveaux Produits de Synthèse (NPS) entraîne un nombre croissant de décès par overdose initialement en Amérique du Nord et désormais en Europe, notamment en France. Les structures chimiques des NPS sont proches mais pas strictement identiques à celles des substances classées sur la liste des stupéfiants (ONU, 1961) comme le sont, pour exemples, l'héroïne et la MDMA (70). Les NPS peuvent être synthétisés à très bon compte par des laboratoires clandestins sans risque de sanction, puisque les NPS les plus récents ne font pas l'objet d'une réglementation. Outre la méconnaissance de leurs différents toxidromes, les NPS créent un risque supplémentaire du fait de leur puissance d'effet : un fentanylloïde peut être 10.000 fois plus puissant que la morphine (44). L'étude Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et Substances (DRAMES) suggère que la prévalence des NPS depuis 2012 ne cesse d'augmenter avec une estimation de l'ordre de 3% en 2016.

Les NPS sont consommés de manière volontaire par des utilisateurs souhaitant tester de nouvelles substances, mais également de manière involontaire du fait d'association (à l'insu des usagers) avec des drogues plus « classiques » comme la cocaïne ou l'héroïne. Le milieu festif des stations de ski semble particulièrement concerné. L'identification des NPS est donc primordiale pour une bonne prise en charge des patients en urgence et pour adapter les politiques de prévention. Il existe une liste minimale des NPS à rechercher en cas de décès recommandée par la Société Française de Toxicologie Analytique (71). Cependant, leur détection nécessite la mise en œuvre de criblages toxicologiques en spectrométrie de masse ciblés, qui ne sont pas réalisés en première intention dans les diagnostics toxicologiques, ce qui est à l'origine d'une sous-estimation de leur présence dans les hospitalisations pour intoxication.

Notre objectif est d'identifier les NPS associés aux intoxications des patients provenant de stations de ski, en période hivernale. Nous souhaitons également mettre en évidence des toxidromes liés aux NPS.

2) ETAT DES CONNAISSANCES

Les « nouveaux produits de synthèse » (NPS) et apparentés désignent un éventail hétérogène de substances psychoactives (fentanylloïdes, cannabinoïdes de synthèse, phénéthylamines et cathinones, nouvelles amphétamines, dérivés du MDMA, nouvelles benzodiazépines...) qui imitent les effets de différents médicaments ou produits illicites mais échappent, pour certains d'entre eux, à la législation sur les stupéfiants. Ces NPS et apparentés sont utilisés à des fins habituellement festives, qu'ils soient stimulants, sédatifs (« défonce »), hallucinogènes ou dissociatifs (possibilité d'effets « mixtes »). La dose utilisée à des fins festives est souvent proche de la dose toxique, ce qui explique la survenue de troubles somatiques graves (coma, tableau clinique de choc...) et psychiatriques aigus (troubles du comportement, agitation...) nécessitant une hospitalisation en urgence. Du fait de leur faible coût de production, ils peuvent aussi être utilisés, à l'insu du consommateur, comme produit de coupe de drogues « classiques » telles que l'héroïne et la cocaïne, et contribuent à la mortalité/morbidité associées à la consommation de ces stupéfiants (38).

Aux États Unis, la consommation de NPS est un problème majeur de santé publique. Ainsi, on estime que 41% des 7100 overdoses mortelles à l'héroïne recensées sur la côte Ouest des États Unis durant la période 2012-2014 sont également dues à la présence de fentanylloïdes dans le produit consommé. D'autre part, alors que la consommation d'héroïne a augmenté de 145% entre 2007 et 2014, la mortalité due à une overdose d'héroïne a été multipliée par 5 sur

cette période, suggérant un lien plausible entre présence de NPS et décès par overdose d'héroïne. En 2012, la prévalence d'usage de NPS dans la population générale d'autres pays (Canada, Australie, Nouvelle Zélande et Irlande) variait de 0.5% à 5.9% sur 12 mois (54). En France, l'étude Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et substances (DRAMES) coordonnée par le CEIP-A de Grenoble, suggère que la prévalence des NPS depuis 2012 ne cesse d'augmenter avec une estimation de l'ordre de 3% en 2016. Cependant, l'épidémiologie des cas d'usage et d'intoxications aux NPS et apparentés est certainement sous-évaluée dans des sous populations particulières, notamment celles qui fréquentent des milieux festifs. Une enquête réalisée par l'intermédiaire d'un questionnaire auprès de 446 étudiants d'une université hollandaise indique que 23% des étudiants ont au moins consommé une drogue récréative et que la consommation de NPS est aussi fréquente (6,7%) que celle d'amphétamine (7,6%) ou de cocaïne (7%) (72). De même, une enquête réalisée chez 2282 clients réguliers de discothèques indique la consommation de NPS chez 46,4% des sujets, les NPS les plus fréquemment retrouvés étant les cannabinoïdes de synthèse (25%), les phénéthylamines (22%) et les cathinones synthétiques (10%). Dans les festivals de musique électronique aux USA, différentes intoxications et décès associés à la prise de NPS ont été recensés.

Une autre cause de la sous-estimation de la consommation de NPS et apparentés est d'ordre analytique. En effet, les tests immunochimiques utilisés en routine et en première ligne pour le diagnostic toxicologique ne les détectent pas. Leur recherche nécessite donc la mise en œuvre de criblages toxicologiques complexes utilisant une détection en spectrométrie de masse en tandem et disponibles uniquement en centres hospitaliers universitaires.

3) ORIGINALITE ET CARACTERE INNOVANT

La recherche systématique et prospective de NPS lors d'intoxication n'a pour l'heure jamais été réalisée en France. Ceci s'explique par la relative nouveauté de ces intoxications mais surtout par les difficultés analytiques pour la caractérisation de la présence de NPS : nombreux composés et métabolites à analyser nécessitant une grande spécificité analytique, niveaux de concentrations à détecter parfois faibles nécessitant une grande sensibilité analytique. Nous disposons à Grenoble d'un des rares laboratoires français de Pharmacologie-Toxicologie capables d'identifier des NPS. Par ailleurs, Auvergne Rhône Alpes est la région la plus exposée aux NPS. Le contexte festif en milieu montagne semble particulièrement touché.

4) INTERET DE METTRE EN PLACE CETTE ETUDE

Peu d'études ont objectivé la consommation de NPS et apparentés chez des sujets fréquentant les milieux festifs, par la mise en évidence de leur présence dans une matrice biologique. En Suisse, parmi 50 624 entrées dans le service d'Urgences de Bâle, entre octobre 2014 et septembre 2015, 136 patients (sur 210 patients hospitalisés pour toxicité aiguë par « drogues ») ont pu bénéficier d'une analyse toxicologique : 2 cas avec NPS (PMMA et 2-CB) étaient concernés. On retrouve également des NPS dans les cheveux d'usagers d'ecstasy, présents dans un festival musical aux USA. En France, une étude d'usage de NPS autour de 2 festivals de musique en région Aquitaine (Artsenik 2017 et Garorock 2017) a été réalisée à partir des « Dried Saliva Spot » de 229 conducteurs festivaliers et a révélé 17 cas positifs avec

identification de 11 NPS différents, soit une prévalence de 7,4 % (Dumestre-Toulet et al, données personnelles). La recherche systématique et prospective de NPS lors d'intoxication n'a pour l'heure jamais été réalisée en France. Ceci s'explique par la relative nouveauté de ces intoxications mais surtout par les difficultés analytiques pour la caractérisation de la présence de NPS : nombreux composés et métabolites à analyser nécessitant une grande spécificité analytique, niveaux de concentrations à détecter parfois faibles nécessitant une grande sensibilité analytique. Nous disposons à Grenoble d'un des rares laboratoires français de Pharmacologie-Toxicologie capables d'identifier des NPS et apparentés. La région Auvergne Rhône Alpes est la plus exposée aux NPS. Nous avons d'ailleurs déjà diagnostiqué des cas d'intoxication aux NPS qui ont fait l'objet de communications(73–76).

Alors que les médias pour le grand public évoquent régulièrement depuis ces dernières années, l'usage important de diverses « drogues » (cannabis, cocaïne, héroïne, et des NPS) dans les stations françaises de ski par les touristes hivernants mais aussi par les employés des stations, les données scientifiques précisant l'importance épidémiologique du phénomène manquent totalement, ce qui ne favorise ni les campagnes de sensibilisation ni celles de prévention. La venue de personnes du monde entier favorise l'acheminement de diverses drogues et NPS par les usagers eux-mêmes, mais aussi par des « dealers » attirés par le confortable pouvoir d'achat des hivernants. L'accessibilité des NPS et apparentés peut aussi se faire via internet ou smartphone. Cet apport de tous les horizons est un argument fort pour estimer que l'usage de NPS dans cette population est plus fréquent que dans la population moyenne française. Il n'y a aucune donnée scientifique sur l'usage de substances psychoactives dans les stations de ski. La seule étude scientifique réalisée en montagne, dans un tout autre contexte (ascension du Mont Blanc) puisqu'il s'agit d'une activité sportive exigeante, est l'étude réalisée aux refuges du Gôûter et des Cosmiques auprès des alpinistes(77) : un des cosignataires – M. Roustit – de cette étude est un participant actif de

SkiTox. Cette étude a révélé la présence, grâce à l'analyse pharmacologique, de cocaïne et de méthadone : si des montagnards de haut niveau consomment de telles substances psychoactives, il est hautement probable que les habitants permanents ou temporaires des stations de ski consomment davantage de telles substances (NPS inclus) dans un contexte festif manifeste.

Aussi, nous nous proposons de décrire la fréquence d'analyses toxicologiques positives de NPS et apparentés dans les urines de patients hospitalisés et en provenance d'une station de ski.

5) HYPOTHESE DE RECHERCHE

Notre hypothèse est que la fréquence d'échantillons urinaires positifs pour des NPS et apparentés est supérieure à 10% chez les patients intoxiqués provenant d'une station de ski, pendant la saison de sports d'hiver.

6) RETOMBEES ATTENDUES DE L'ETUDE

L'identification de NPS et apparentés parmi les drogues consommées, et l'association de leur consommation avec l'apparition d'une symptomatologie particulière permettra au clinicien d'orienter le diagnostic, et de faciliter la prise en charge de ces patients. En effet, les toxidromes concernant les NPS sont méconnus, et difficiles à décrire dans un contexte fréquent de poly-consommation de drogues ou médicaments. Il est donc essentiel de mieux

connaître ces tableaux cliniques pour améliorer les soins des intoxications à ces nouvelles substances.

La plus grande série concernant des intoxications aux cathinones « sels de bains » a permis de relever des tachycardies, des agitations, des hypertensions, des hallucinations, et des confusions. Cette mixité des syndromes montre la complexité des tableaux cliniques. Cependant cette série reposait sur une consommation du produit rapportée oralement par les consommateurs mais sans appui sur une analyse toxicologique objective. Des études plus récentes mais plus restreintes ont permis de confirmer ces résultats concernant la famille des cathinones. Nous souhaitons décrire des toxidromes concernant certains NPS dont la présence est objectivée dans les urines.

La prise en charge de ces intoxications est essentiellement symptomatique mais adaptée aux toxiques diagnostiqués. Les intoxications aux fentanylloïdes par exemple nécessitent des doses plus importantes de naloxone qu'une intoxication morphinique simple. Il est de plus décrit dans la littérature des cas d'insuffisance rénale aiguë avec rhabdomyolyse consécutifs à la consommation de certains NPS de la famille des tryptamines et pour lesquels il est intéressant de mettre en place une hyperhydratation intraveineuse. Nous souhaitons décrire la prise en charge des patients inclus dans l'étude en lien avec le(s) NPS diagnostiqué(s). Nous pourrions enfin correctement informer et alerter le milieu médical et les autorités concernées (Directions hospitalières, délégués départementaux de la MILDECA- préfectures-, ARS AuRA, ANSM) sur ces nouvelles substances afin d'adapter les campagnes de préventions. Ces cas cliniques associés à ces identifications de NPS seront évalués et colligés au niveau national (ANSM) et Européen (OEDT). Cette échantillothèque pourra être réexploitée en fonction de l'émergence de nouveaux NPS, non détectés lors de cette étude de cohorte. Ces résultats pourront argumenter une demande de financement pour pérennisation de la collection, auprès de 3 institutions (MILDECA, OFDT, ANSM) manifestement intéressées.

7) OBJECTIFS

A. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est d'identifier des Nouveaux Produits de Synthèse (NPS) et apparentés responsables d'intoxication chez les patients provenant d'une station de ski, pendant la saison de sports d'hiver.

B. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la proportion d'échantillons urinaires positifs pour des NPS et apparentés, parmi les patients suspects d'intoxication et provenant d'une station de ski, en période hivernale. L'identification des NPS et apparentés sera réalisée par des méthodes chromatographiques en phase liquide et gazeuse couplées à une spectrométrie de masse. Les NPS et apparentés considérés sont les NPS et métabolites indiqués sur la liste minimale, mais non exhaustive, recommandée par la Société Française de Toxicologie Analytique (fentanylloïdes, cannabinoïdes de synthèse, phénéthylamines et cathinones, nouvelles amphétamines, dérivés du MDMA, nouvelles benzodiazépines).

Le critère principal a été choisi par son objectivité et sa pertinence. L'urine fait partie des trois milieux biologiques recommandés par la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA guidelines for the achievement of toxicological analyzes of deaths involving NPS) pour la réalisation des analyses toxicologiques dans le cas de décès impliquant des NPS. L'urine a été choisie comme milieu également de par sa facilité de recueil et de conservation. Un recueil d'urine est habituellement réalisé chez les patients admis aux urgences pour intoxication par drogue et notre étude ne modifie donc pas les pratiques cliniques.

C. Objectifs secondaires

1. Décrire les toxidromes liés aux NPS et apparentés identifiés.
2. Décrire la fréquence des polyintoxications (plusieurs molécules identifiées).
3. Décrire la mortalité des intoxications aux NPS et apparentés.
4. Décrire la morbidité des intoxications aux NPS et apparentés.
5. Décrire la prise en charge habituelle des intoxications aux NPS et apparentés.

D. Critères de jugements secondaires

1. Symptômes cliniques observés chez les patients intoxiqués aux NPS et apparentés.
2. Pourcentage de co-intoxications incluant des NPS et apparentés.
3. Mortalité hospitalière jusqu'à un mois exprimée en pourcentage.
4. Pourcentage d'admissions en réanimation jusqu'à 1 mois après l'inclusion, durée d'hospitalisation.
5. Description des thérapeutiques mises en œuvre dans les 24h suivant l'admission (perfusions de solutés, médicaments et antidotes administrés, mesures réanimatoires).

8) POPULATION ET METHODE

A. Schéma de l'étude

Etude prospective, multicentrique avec recrutement consécutif sur une période d'inclusion fixe.

B. Population étudiée

La population source est constituée de patients admis aux urgences, en soins intensifs ou en réanimation et présentant une suspicion d'intoxication. La suspicion d'intoxication est basée sur la définition de la Classification Internationale des Maladies v10 : « état transitoire consécutif à la prise d'alcool ou d'une autre substance psychoactive, caractérisé par des perturbations : de la conscience, des fonctions cognitives, de la perception, de l'affect et du comportement, ou d'autres fonctions et réponses psychophysiologiques. »

9) CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION

A. Critères d'inclusion

- Âge supérieur à 18 ans.
- Admission en service d'urgences, ou de réanimation, ou de soins intensifs impliqués dans l'étude.
- Suspicion anamnétique et/ou clinique d'intoxication aiguë par drogue.
- Patient en provenance d'une station de ski éligible (tableau 4).
- Échantillon d'urine disponible dans le cadre du soin.
- Non opposition à l'étude.

Tableau 4 : Liste des stations de ski éligibles

Alpe d'Huez (Huez, Oz en Oisans, Vaujany, Auris en Oisans)
Arêches-Beaufort
Les Arcs
Autrans
Chamrousse
Le Collet d'Allevard
Col de Marcieu
Les Deux Alpes
Espace Diamant (les Saisies, Crest-Voland, Notre-Dame-de-Bellecombe, Flumet, Praz-sur-Arly).
Galibier-Thabor (Valloire, Valmeinier)
Gresse-en-Vercor
Espace Killy (Val-d'Isère, Tignes)
Lans-en-Vercors
Les Karellis
Méaudre
La Norma
Oz en Oisans
La Plagne
Pralognan-la-Vanoise
La Rosière
Les 7 laux
Saint Hilaire du Touvet
Saint François Longchamp (Col de la Madeleine)
Saint Pierre de Chartreuse
Sainte-Foy-Tarentaise
Solières-Sardières
Les Sybelles (La Toussuire, Le Corbier, Saint-Jean-d'Arves, Saint-Sorlin-d'Arves, Saint-Colomban-des-Villards, Les Bottières)
Les Trois Vallées (Courchevel, Méribel, La Tania, Brides-les-Bains, Saint-Martin-de-Belleville, Les Menuires et Val Thorens)
Valcenis
Valmorel
Vars
Vaujany
Versant du Soleil
Villard-de-Lans Corrençon-en-Vercors

B. Critères de non-inclusion

- Suspicion d'intoxication alcoolique seule.
- Suspicion d'intoxication médicamenteuse volontaire.
- Suspicion d'intoxication intentionnelle par autrui.
- Femmes enceintes ou allaitantes.
- Majeurs mentionnés dans les articles L1121-6 et 1121-8.
- Patients en période d'exclusion d'une autre recherche impliquant la personne humaine de type 1 ou 2.

10) NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRE

100 patients seront inclus. S'agissant d'une étude descriptive, aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'est envisageable. A l'heure actuelle, il n'existe aucune cohorte publiée sur cette thématique en France et aucune dans le contexte spécifique des sports d'hiver dans le monde.

11) DEFINITIONS : EXPOSITION, SUIVI ET MALADIE

A. Constitution du groupe exposé

Elle se fait par le respect des critères d'inclusion et de non inclusion.

B. Suivi dans la cohorte

- Début de suivi : admission aux urgences, soins intensifs ou réanimation et non opposition de participation à l'étude
- Durée de suivi : durée d'hospitalisation ou jusque 30 jours après inclusion (premier des deux atteint)

C. Définition de la maladie

Intoxication aiguë selon les critères de la classification aiguë des maladies v10 :

« État transitoire consécutif à la prise d'alcool ou d'une autre substance psychoactive, caractérisé par des perturbations : de la conscience, des fonctions cognitives, de la perception, de l'affect et du comportement, ou d'autres fonctions et réponses psychophysiologiques. »

12) DEROULEMENT PRATIQUE DU PROTOCOLE

A. Mode et faisabilité du recrutement

Les patients seront recrutés lors de leur admission aux urgences, en soins intensifs ou en réanimation. Lors de l'admission d'un patient pour intoxication, un recueil d'urine est systématiquement réalisé en pratique courante, afin d'effectuer des analyses toxicologiques. L'infirmière en charge du patient effectue ce prélèvement/recueil sur prescription médicale. Le prélèvement est réalisé soit lors d'une miction volontaire, soit à l'aide de dispositif de

recueil d'urine (type étui pénien ou poche de recueil d'urine). C'est ce prélèvement que nous nous proposons d'analyser pour identifier des NPS.

Le recrutement sera effectué au CHU Grenoble Alpes et au CH Albertville Moutiers. En période hivernale le nombre d'admission aux urgences du CHU de Grenoble pour intoxication par drogue est d'environ 3 à 4 patients par semaine. Au CH Albertville Moutiers, en période hivernale, environ 10 patients par semaine sont admis aux urgences ou en soins intensifs pour intoxication par drogue. La quasi-totalité de ces patients viennent de stations de ski.

La durée prévue d'inclusion est d'une saison de sports d'hiver de janvier à avril (4 mois) soit 35 patients à Grenoble et 65 patients au CH Albertville Moutiers.

B. Visite d'inclusion

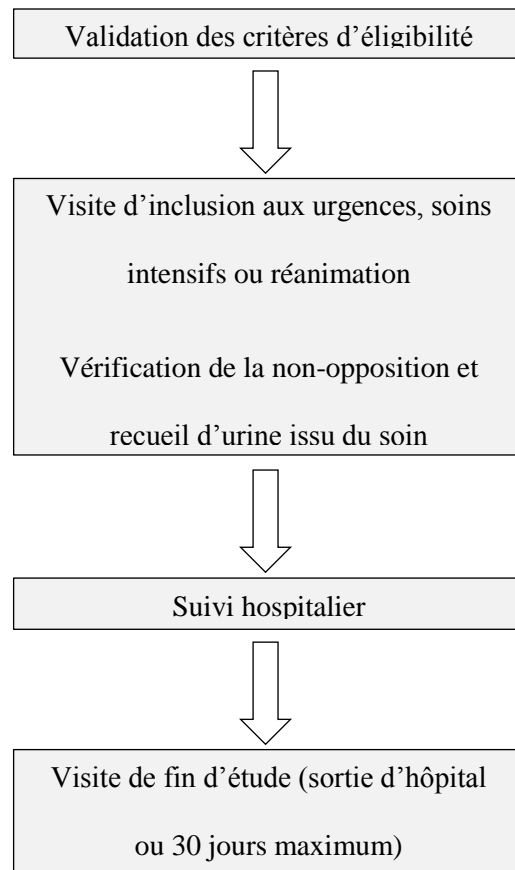
Elle est réalisée lorsque le sujet est recruté à son admission aux urgences, en soins intensifs ou réanimation. Elle intervient après la vérification des critères d'inclusion et d'exclusion des patients. A la fin de cette visite, la non-opposition à la participation du patient à l'étude est relevée dans le dossier médical. Un médecin diplômé urgentiste ou réanimateur, déclaré comme co-investigateur de l'étude, sera responsable de cette visite. Aucun examen complémentaire supplémentaire ne sera réalisé en dehors du bilan habituel.

C. Organisation du suivi

Le patient sera suivi pendant son hospitalisation. La participation à l'étude se termine à la sortie de l'hôpital ou à défaut 30 jours après l'inclusion (durée totale de suivi : 30 jours maximum). Le suivi est identique pour tous les patients (Figure 6).

Étant donné que le suivi est uniquement hospitalier, aucun perdu de vue n'est attendu. En cas de transfert d'un patient vers un autre hôpital, l'équipe de recherche clinique des urgences assurera le suivi.

Figure 6 : Suivi dans l'étude SkiTox



13) VARIABLES RELEVÉES ET DONNÉES RECUEILLIES

Le responsable de traitement des données s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche. Un cahier d'observation électronique (eCRF) sera créé pour l'étude. La collecte des données cliniques reposera sur une base de données cliniques conforme aux données présentes dans le CRF papier (cf Cahier d'observation).

A. Mesures objectives

a) Données recueillies à l'inclusion

Critères anamnestiques

- Age, sexe
- Poids et taille connus par le patient ou estimés par les soignants
- Date et heure d'admission et heure du recueil urinaire
- Mode de venue (de lui-même / par sa famille / ambulance)
- Lieu de prise en charge (lieu privé non public / lieu privé avec accès public / voie publique) et heure, station de ski d'origine
- Contexte de traumatisme (oui / non)
- Catégorie socio-professionnelle

Critères cliniques

- Critères cliniques neurologiques
 - État de conscience : score de Glasgow, score de Ramsay, et score de RASS à l'inclusion
 - Agitation psychomotrice (oui / non)
 - Propos inappropriés ou délirants / normaux
 - Diamètre pupillaire (normal / myosis / mydriase)
 - Crise convulsive (oui / non)
 - Présence d'une hypertonie / hypotonie des membres à l'admission
 - Présence de myoclonies spontanées (oui / non) ; à la percussion du quadriceps (oui / non)
 - Reflexes ostéotendineux (absents, normaux, polycinétiques, augmentés)

- Idées suicidaires ou tentative de suicide dans la suite de la prise de toxique (oui / non)
- Critères cliniques hémodynamiques et cardiologiques :
 - Pression artérielle à l'admission
 - Fréquence cardiaque à l'admission
 - Douleur thoracique (oui / non) ; palpitations (oui / non)
 - Électrocardiogramme 12 dérivations en position décline, avec mesure de l'intervalle QR corrigé et de la durée des complexes SRS réalisés dans l'heure suivant l'admission
- Critères cliniques respiratoires
 - Saturation pulsée en oxygène (SpO2) en air ambiant ou sous oxygène (débit en L /min) à l'admission
 - Fréquence respiratoire (cycle /min)
- Critères cliniques digestifs
 - Douleurs abdominales
 - Diarrhées
 - Vomissements
- Critères cliniques autres
 - Température corporelle mesurée par un thermomètre intra-auriculaire
 - Hypersudation (oui / non)
 - Peau sèche (oui / non)
 - Suspicion clinique d'un globe urinaire (oui / non) ; si oui, volume mesuré en échographie

Thérapeutiques mises en œuvre

Solutés de perfusion, médicaments et antidotes, mesures réanimatoires

b) Données recueillies à 30 jours

- Orientation du patient (retour à domicile, hospitalisation en médecine, en soins continus, en réanimation, autre)
- Mutation de service pendant le séjour
- Durée d'hospitalisation
- Complications somatiques

B. Mesures biologiques

La recherche de NPS et apparentés sera réalisée par deux méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse :

- Par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse :

200 µL d'urines seront hydrolysées à 37°C toute une nuit par 62.5 µL de glucuronidase issue d'hélix Pomacia. 400 µL de solution de précipitation (ACN+0.1%AF) et 10 µL d'un mélange de standard internes deutérés seront ajoutés aux urines hydrolysées. Après agitation 30s au vortex et centrifugation (12000 tours/min, 10 min, température ambiante), 150 µL de surnageant seront transférés dans un vial d'injection. La recherche de NPS et apparentés se fera par des méthodes de criblages ciblés en chromatographie liquide couplées à la spectrométrie de masse en tandem, développées au laboratoire et validées selon la norme ISO15189 sur un appareil ABSCIEX API5500Qtrap. L'identification des NPS et apparentés se fera sur la base du temps de rétention et de deux transitions en mode MRM (multiple reaction monitoring) pour chaque composé.

- Par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse :

Un criblage large non ciblé sera également réalisé selon une méthode développée au laboratoire et validée selon la norme ISO15189 : 500 µL d'urines seront hydrolysées à 37°C toute une nuit par 62,5 µL de glucuronidase issue d'hélix Pomacia. Une extraction

liquide/liquide sera effectuée sur 500 µl d'urine non hydrolysée et 500 µl d'urine hydrolysée à l'aide d'un toxivial. Après agitation douce de 5 minutes et centrifugation de 10 min à 3000 tours/minute, le surnageant sera récupéré dans un tube en verre borosilicaté et évaporé sous azote. Le résidu sec sera repris par 64 µl d'acétate d'éthyle. 32 µl seront transférés dans un vial d'injection et les 32 µl restant seront évaporés sous azote puis repris et dérivés par 32 µl de N,O-bis(triméthylsilyl)trifluoroacétamide (BSTFA), par chauffage à 65°C dans une étuve pendant 1 heure. L'extrait dérivé sera transféré dans un vial d'injection. Les 2 extraits seront ensuite analysés en chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse, sur un appareil Agilent 7890B/5977B. L'identification des NPS et apparentés se fera sur la base du temps de rétention et du spectre de masse pour chaque composé.

Les examens biologiques sanguin et urinaire « PCS » sont effectués dans le cadre du soin du patient et selon les modalités de prise en charge habituelle du centre (prélèvement, étiquetage, analyse, rendu des résultats, aucune technique imposée). Ils sont néanmoins cités dans le paragraphe puisque relevés dans le CRF, nécessaire à l'inclusion et à la sécurité du patient. Ils ne sont pas détaillés car laissés à la liberté de l'investigateur qui prend en compte le contexte de la venue du sujet.

Le recueil d'urine sera effectué selon la procédure habituelle de prise en charge du patient intoxiqué. Deux pots de 10 ml d'urine seront collectés et congelés à -20°C dans les 24 heures. Ils seront ensuite transportés à l'institut de biologie et de pathologie du CHUGA afin d'être analysés. La méthode est donc un criblage en chromatographie liquide (LC-MS/MS) et chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GCMS).

La grille des examens de biologie et pathologie (EBP) nécessaire à la recherche est présentée dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Grille des examens de biologie et pathologie (EBP) nécessaires à la recherche

EBP REALISE EN LOCAL Dans le cadre de la Prise en Charge de Soins du patient (PCS) Examen spécifique réalisé dans le cadre du protocole de recherche (X)		
	Échantillons à collecter	Inclusion
Recherche de toxique(s)	Selon les habitudes du centre : sang et/ou urines	PCS
EBP POUR LA RECHERCHE ENVOYÉS EN LABORATOIRE CENTRALISÉ Examen spécifique réalisé dans le cadre du protocole de recherche (X)		
	Échantillons à collecter	Inclusion
Recherche de NPS et apparentés	2 pots de 10 ml d'urine issus du soin	X

Le pré-analytique et un synopsis de l'analytique sont disponibles dans les tableaux 6 et 7.

Tableau 6 : Conditions pré-analytiques, en local

N°	Echantillons collectés	Rappel des visites	Pré-analytique dans le centre associé	Transport	Lieu de réception – Laboratoire analytique
1	Urine	2 pots de 10 ml d'urine.	Aucun. Congeler à -20°C dans les 24h.	Transporteur -20°C (groupé, mensuel) Envoi possible du lundi au mercredi pour réception sous 36h. Organisé et financé par le promoteur.	Institut de biologie et de pathologie du CHUGA Service de pharmacologie (R+2) CHU de Grenoble

Tableau 7 : Conditions analytiques, après centralisation

N°	Paramètres de Biologie ACP	EBP réalisé en centralisé	Devenir
1	NPS et apparentés	Criblages en chromatographie liquide (LC-MS/MS) et chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GCMS)	Mise en collection.

La liste des NPS et apparentés recherchés correspond à celle recommandée par la Société Française de Toxicologie Analytique pour la réalisation des analyses toxicologiques dans les cas de décès impliquant des NPS (Tableau 8), à titre indicatif et non exhaustif (78).

Tableau 8 : Liste des NPS et apparentés à rechercher lors des analyses toxicologiques

OPIOIDES DE SYNTHÈSE	Ocfentanil, Carfentanil, Furanylfentanyl, Metafluorofentanyl, U-47700, Acryloylfentanyl (en alerte*), Désomorphine (en alerte*)
DESIGNER BENZODIAZEPINES	Diclazépam, Etizolam, Métizolam, Flubromazolam
CATHINONES et PHENYLETHYLAMINES	α -PVP, α -PHP, Méphédronne (4-MMC), 3-MMC, 4-MEC, Methcathinone, Ethcathinone, Méthylènedioxyprovalérone, Benzylpiperazine, Métachlorophenylpiperazine, Trifluorométhylphenylpiperazine, Butylone, Ethylone, Methylone, Pentedrone, Methoxéthamine, Methiopropamine, 5-MeO-DALT, Ethylphenidate, Diphenidine, 25I-NBOMe, 2C-E, 2C-I, 2-Fluoroamphétamine, 4-Fluoroamphétamine, 4-MTA, 3F-Phenmetrazine, 5-iodo-2-aminoindane, 6-APDB, 5-APB, 5-MAPB
ASSOCIES AUX NPS	Kétamine, LSD, Methylphenidate, Dextrométhorphanne.

14) REGISTRE DE NON INCLUSION ET ARRET PREMATURE DE L'ETUDE

L'objectif est d'assurer un recueil exhaustif consécutif. Néanmoins, un registre colligeant les patients éligibles non inclus car ayant refusé l'étude et ceux pour lesquels il n'a pas été possible de recueillir les urines sera mis en place.

Les raisons permettant d'expliquer les sorties d'étude sont soit un refus de suivi, soit le décès du patient.

Si le patient n'est plus suivi dans l'étude sans qu'aucune cause ne soit repérée, il est alors perdu de vue.

15) CIRCUIT DES DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse sera essentiellement descriptive et portera sur l'ensemble des variables recueillies. Les paramètres quantitatifs pour lesquels la normalité aura été admise seront décrits par la moyenne et leur écart-type. Ils seront exprimés en médiane, 25^{ème} et 75^{ème} percentiles, lorsque la normalité aura été rejetée. Les paramètres qualitatifs seront exprimés en effectif et pourcentage.

Précision de l'estimation avec la cohorte : en émettant l'hypothèse d'une proportion d'échantillons positifs pour les NPS et apparentés de 10%, un échantillon de 100 patients permet d'estimer cette proportion avec une précision de +/- 5.9%, définie par la distance entre la proportion estimée et les bornes de l'intervalle de confiance à 95% (nQuery 8, Statistical Solutions, Cork, Ireland).

16) TRAITEMENT DES DONNEES, CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

1) Saisie et traitement des données

Les données seront saisies sur une base informatique sauvegardée sur un serveur sécurisé du CHU Grenoble Alpes.

2) CNIL

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CHU Grenoble Alpes dans le respect de la loi 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles. Le traitement des données est mis en œuvre dans le cadre de l'article 9 du règlement UE 2016/679.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR003) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 3 mai 2018. Le CHU Grenoble Alpes a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

3) Archivage

Les documents suivants seront archivés par le nom de l'étude dans les locaux des services recruteurs jusqu'à la fin de la période d'utilité pratique.

- Protocole et annexes, amendements éventuels

- Données individuelles (copies authentifiées de données brutes)
- Documents de suivi
- Analyses statistiques
- Rapport final de l'étude

4) Durée de conservation des données

Les données à caractère personnel relatives aux personnes se prêtant à une recherche, et traitées à cette fin, ne peuvent être conservées dans les systèmes d'information du responsable de traitement, du centre participant ou du professionnel de santé intervenant dans la recherche que jusqu'à la mise sur le marché du produit étudié ou jusqu'au rapport final de la recherche ou jusqu'à la publication des résultats de la recherche. Elles font ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur.

5) Confidentialité des données

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les médecins eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les médecins (ou tous autres intervenants spécialisés) seront

rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse. Seule la première lettre du nom et du prénom du sujet seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets et le numéro de centre. Le document établissant la correspondance entre le code du sujet et son identité sera conservé dans le bureau des investigateurs, sous clé.

17) ETHIQUE

A. Comité d'éthique

Le protocole et le formulaire de non-opposition seront soumis pour avis à un Comité de Protection des Personnes. La notification de l'avis favorable du Comité est transmise au médecin coordonnateur.

B. Information du patient

Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude et de la nature des informations recueillies, et de leur droit de s'opposer à tout moment à l'exploitation des données recueillies. Le médecin doit également informer les sujets de l'avis rendu par le Comité de Protection des Personnes.

En cas d'opposition du patient au traitement de ses données personnelles de santé à des fins de recherche, l'opposition sera consignée dans son dossier médical. Ce droit d'opposition s'exerce à tout moment par tout moyen auprès soit du responsable de la recherche soit de l'établissement détenteur des données qui s'engagent à donner suite à cette demande dans un délai maximal de 2 mois.

18) AMENDEMENT ET MODIFICATION DU PROTOCOLE

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP.

Tous les amendements sont validés par le promoteur, et par tous les intervenants de la recherche concernés par la modification, avant soumission au CPP.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

19) CALENDRIER PREVISIONNEL

- Début des inclusions : janvier 2020
- Durée de la période d'inclusion : 4 mois
- Durée de participation de chaque sujet : 30 jours
- Durée totale de la recherche : 6 mois
- Fin des inclusions : avril 2020
- Fin du recueil des données : juin 2020
- Durée prévue du Contrôle des données et analyse statistique : 6 mois

20) COMMUNICATION ET REGLES DE PUBLICATION

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des sujets dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des membres du (des) comité(s) constitué(s) pour la recherche et la source de financement. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (The Uniform Requirements for Manuscripts de l'ICMJE, avril 2010).

21) CAHIER D'OBSERVATION



Etude SkiTox

Identifiant Sujet : |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__|
Centre Ordre d'inclusion Initiales (N-P)

**CONSOMMATION DES NOUVEAUX PRODUITS DE SYNTHÈSE
ET APPARENTES CHEZ LES PATIENTS INTOXIQUÉS PENDANT
LA SAISON DE SPORTS D'HIVER
Etude SkiTox**

Version n°3 du 06/06/2019

Numéro de centre |__| |__| |__| (01 CHU Grenoble Alpes, 02 CH Albertille Moutiers)
Numéro du patient |__| |__| |__| (Numéro d'inclusion du patient dans le centre)
Monogramme du patient |__| |__| |__| (1^{ère} lettre du nom et 1^{ère} lettre du prénom)

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

Promoteur	CHU Grenoble Alpes, Pavillon Dauphiné CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 09
Investigateur coordonnateur	Dr Maignan, Maxime Urgences Adultes CHU Grenoble Alpes Tél : 04 76 76 76 92 Mail : mmaignan@chu-grenoble.fr
Responsable scientifique	Dr Mallaret, Michel Centre Régional de Pharmacovigilance Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance CHU Grenoble Alpes Tel : 04 76 76 51 45 Email : mmallaret@chu-grenoble.fr
Investigateurs	Dr Viglino, Damien Urgences Adultes CHU Grenoble Alpes Tél : 04 76 76 76 92 Mail : dviglino@chu-grenoble.fr Pr Terzi, Nicolas Médecine Intensive et Réanimation CHU Grenoble Alpes Tél : 04 76 76 87 79 Mail : nterzi@chu-grenoble.fr Dr Hanna, Jérôme Réanimation Polyvalente Chirurgicale CHU Grenoble Alpes Tél : 04 76 76 56 30 Mail : jhanna@chu-grenoble.fr Dr Venchiarutti, Damien Urgences CH Albertville Moutiers Tél : 04 79 89 55 99 Mail : damien.venchiarutti@wanadoo.fr Dr Jaffres, Paul Soins intensifs CH Albertville Moutiers Tél : 04 79 89 55 55 Mail : secretariat.si.alb@cham-savoie.fr



Collaborateurs scientifiques	<p>Pr Stanke, Françoise Laboratoire de Toxicologie CHU Grenoble Alpes Tél : 04 76 76 54 92 Mail : fstanke@chu-grenoble.fr</p> <p>Dr Bartoli, Mireille Laboratoire de Toxicologie CHU Grenoble Alpes Tél : 04 76 76 54 92 Mail : mbartoli@chu-grenoble.fr</p> <p>Dr Eysseric, Hélène Laboratoire de Toxicologie CHU Grenoble Alpes Tél : 04 76 76 54 92 Mail : heysseric@chu-grenoble.fr</p>
Contact(s) investigateur	<p>Mme Collomb-Muret Roseline Coordinatrice d'Études Cliniques CHU Grenoble Alpes Tél : 04 76 76 76 92 Mail : rcollombmuret@chu-grenoble.fr</p>
Responsable des analyses biologiques	<p>Pr Stanke, Françoise Laboratoire de Pharmacologie-Pharmacogénétique- Toxicologie CHU Grenoble Alpes Tél : 04 76 76 54 92 Mail : fstanke@chu-grenoble.fr</p>
Montage de projet	<p>Dr Paris, Adeline Centre d'investigation clinique Plurithématique CHU Grenoble Alpes Tél : 04 76 76 73 83 Mail : aparis@chu-grenoble.fr</p>
Méthodologie et Gestion des données	<p>Dr Roustit, Matthieu CIC Plurithématique CHU Grenoble Alpes Tél : 04 76 76 92 60 Mail : mroustit@chu-grenoble.fr</p>



INSTRUCTIONS POUR LE REMPLISSAGE DU CAHIER D'OBSERVATION

1. Remplissez les feuilles en utilisant un stylo noir ou bleu pour une bonne lisibilité
2. Attribuez un code au participant
3. N'utilisez pas d'abréviations mais écrivez en toute lettre
4. Complétez de façon lisible les items à données libres
5. Complétez l'en-tête sur chaque page
6. Utilisez un langage médical standard
7. Inscrire un seul caractère par case
8. Concernant les valeurs numériques, remplissez toutes les cases à partir de la droite. Il ne faut également pas laisser pas de cases vides, mais mettre un zéro

Par exemple : | 4 | | 3 | | _ | incorrect | 0 | | 4 | | 3 _ | correct

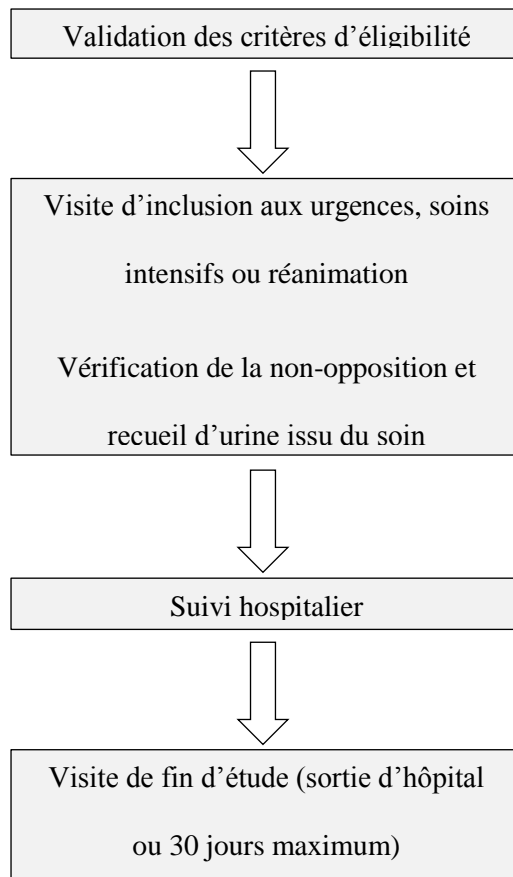
9. Lorsque la réponse doit être reportée dans des cases fermées, cochez la case correspondante :

Par exemple : Oui Non

10. En cas d'absence de données, barrez les cases vides et utilisez les codes suivants
 - NA : non applicable
 - NF : non fait
 - NC : non connu
 - DM : donnée manquante
11. Chaque erreur doit être barrée d'un trait et la valeur erronée doit rester lisible. Corrigez à côté, datez et paraphez avec les initiales du correcteur
12. En cas d'arrêt prématuré, remplissez la feuille annexe « Arrêt prématuré »



RAPPEL DU PROTOCOLE





CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION

Critères d'inclusion

Age supérieur à 18 ans

oui non

Admission en service d'urgences, de réanimation, ou de soins intensifs impliqués dans l'étude

oui non

Suspicion d'intoxication aiguë par drogue selon les critères CIM-10 (*État transitoire consécutif à la prise d'alcool ou d'une autre substance psychoactive, caractérisé par des perturbations : de la conscience, des fonctions cognitives, de la perception, de l'affect et du comportement, ou d'autres fonctions et réponses psychophysiologiques*).

oui non

Patient en provenance d'une station de ski de la liste préétablie (*Voir annexe*)

oui non

Échantillon d'urine disponible dans le cadre du soin

oui non

Non-opposition à l'étude

oui non

Critères de non inclusion

Suspicion d'intoxication alcoolique seule

oui non

Suspicion d'intoxication médicamenteuse volontaire

oui non

Suspicion d'intoxication intentionnelle par autrui

oui non

Femme enceinte ou allaitante

oui non

Majeurs mentionnés dans les articles L1121-6 et 1121-8 (*L1121-6 : Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes faisant l'objet de soins psychiatriques en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1 qui ne relèvent pas des dispositions de l'article L. 1121-8 et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche : L1121-8 : Les personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement*)

oui non

Patient inclus dans une autre recherche impliquant la personne humaine de type 1 ou 2, ou en période d'exclusion

oui non

Date d'inclusion : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_| (jj/mm/aaaa)



Critères cliniques hémodynamiques/cardiologiques

Pression artérielle PAS |_|_|_|_| / PAD |_|_|_|_| mmHg

Fréquence cardiaque |_|_|_|_| bpm

Douleur thoracique
 oui non

Palpitations
 oui non

Électrocardiogramme 12 dérivations (dans l'heure suivant l'admission) :
 Mesure de l'intervalle QT corrigé :
 Durée complexes QRS :

Critères cliniques respiratoires

Saturation pulsée en O₂ |_|_| % sous |_|_| L/mn d'oxygène

Fréquence respiratoire |_|_| cycles/mn

Critères cliniques neurologiques

Score de Glasgow
3 5 7 9 11 13 15
4 6 8 10 12 14

Score de Ramsay :

Score de RASS :

Agitation psychomotrice
 oui non

Propos inappropriés ou délirants
 oui non

Diamètre pupillaire
 normal myosis mydriase

Crise convulsive
 oui non

Tonus musculaire
 normal hypotonique hypertonique

Reflexes ostéotendineux
 normaux absents polycinétiques

Idées suicidaires ou tentative de suicide dans la suite de la prise de toxique
 oui no



Critères cliniques digestifs

Douleurs abdominales

oui non

Nausées ou vomissements

oui non

Diarrhées

oui non

Critères cliniques autres

Température

|_|_|, |_| °C

Hypersudation

oui non

Peau sèche

oui non

Globe urinaire

oui non

Bilan urinaire :

- Heure du prélèvement : |_|_| h |_|_| mn
- Date : |_|_| |_|_| |_|_| |_|_|
- Recherche toxicologique dans les urines
 - Amphétamines : positive négative, ou Non mesurée
 - Ecstasy : positive négative, ou Non mesurée
 - Cannabis : positive négative, ou Non mesurée
 - Cocaine : positive négative, ou Non mesurée
 - Méthadone : positive négative, ou Non mesurée
 - Buprénorphine : positive négative, ou Non mesurée
- Ethanolémie : g/L, ou Non mesurée
- Paracétamolémie :mg/L, ou Non mesurée

Thérapeutiques mises en œuvre :

Solutés de perfusion

- Ringer lactate ; quantité :
- Glucose 5% ; quantité :
- Isofundine ; quantité :
- autre, précisez lequel et quantité :
- NaCl 0,9% ; quantité :



Utilisation d'antidote(s)

- naloxone ; quantité :
- flumazenil ; quantité :
- bicarbonate de sodium 8,4% ; quantité :
- sulfate de magnésium ; quantité :
- N-acétylcystéine ; quantité :
- adrénaline ; quantité :
- labétalol ; quantité :
- gluconate de calcium ; quantité :
- bleu de méthylène ; quantité :
- autre ; précisez lequel et quantité :

Administration d'autres médicaments

- paracétamol ; quantité :
- rivotril ; quantité :
- loxapine ; quantité :
- valium ; quantité :
- dobutamine, précisez posologie :
- atropine, précisez quantité :
- autre ; précisez lequel et quantité :

Mesures réanimatoires

- remplissage vasculaire ; précisez lequel et quantité :
- noradrénaline, précisez posologie :
- intubation orotrachéale ; précisez médicaments utilisés et quantité :
- réanimation cardiopulmonaire: No-flow mn Low-flow mn
 Adrénaline mg IVD
- dialyse



VISITE A 30 JOURS

Orientation initiale du patient

- retour à domicile après consultation aux urgences
hospitalisation en médecine
hospitalisation en soins continus
hospitalisation en réanimation
autre, précisez :

Si mutation de service pendant le séjour, précisez date et lieu du transfert :

Service : le ___/___/___ (jj/mm/aaaa)

Durée totale d'hospitalisation

- < 30 jours, précisez : ___ jours
≥ 30 jours

Complication(s) somatique(s) développée(s) pendant le séjour

- oui, précisez :
non

Nom et signature de la personne ayant rempli le cahier d'observation

Empty box for signature



Etude SkiTox

Identifiant Sujet : |_| |_| |_| |_| |_|
Centre Ordre d'inclusion Initiales (N-P)

DOCUMENT ANNEXE : ARRET PRECOCE

Cette feuille doit être complétée pour toute sortie du patient avant le terme de l'essai.

Date d'arrêt précoce : |_| |_| |_| |_| |_| |_| jj/mm/aaaa

Cause d'arrêt précoce :

retrait de consentement, date |_| |_| |_| |_| |_| |_| jj/mm/aaaa

autres, précisez :

DOCUMENT ANNEXE : LISTE DES STATIONS DE SKI ELIGIBLE

Alpe d'Huez (Huez, Oz en Oisans, Vaujany, Auris en Oisans)

Arêches-Beaufort

Les Arcs

Autrans

Chamrousse

Le Collet d'Allevard

Col de Marcieu

Les Deux Alpes

Espace Diamant (les Saisies, Crest-Voland, Notre-Dame-de-Bellecombe, Flumet, Praz-sur-Arly).

Galibier-Thabor (Valloire, Valmeinier)

Gresse-en-Vercor

Espace Killy (Val-d'Isère, Tignes)

Lans-en-Vercors

Les Karellis

Méaudre

La Norma

Oz en Oisans

La Plagne

Pralognan-la-Vanoise

La Rosière

Les 7 laux

Saint Hilaire du Touvet

Saint François Longchamp (Col de la Madeleine)

Saint Pierre de Chartreuse

Sainte-Foy-Tarentaise

Solières-Sardières

Les Sybelles (La Toussuire, Le Corbier, Saint-Jean-d'Arves, Saint-Sorlin-d'Arves, Saint-

Colomban-des-Villards, Les Bottières)

Les Trois Vallées (Courchevel, Méribel, La Tania, Brides-les-Bains, Saint-Martin-de-Belleville,

Les Menuires et Val Thorens)

Valcenis

Valmorel

Vars

Vaujany

Versant du Soleil

Villard-de-Lans Corrençon-en-Vercors

CONCLUSION

Les Nouveaux Produits de Synthèses marquent ce 21^{ème} siècle du fait de leur toxicité importante et de leur impact en termes de morbidité et de mortalité. L'ampleur du phénomène est de plus en plus importante avec de nouvelles molécules identifiées chaque mois. Il s'agit d'une véritable course contre la montre entre les laboratoires clandestins et les autorités tentant de les interdire au plus tôt dès leur apparition sur le marché. Le nombre de patients admis aux urgences pour une intoxication potentielle aux NPS ne cesse d'augmenter et justifie une diffusion des connaissances sur les NPS. Cette mise au point permet de mieux connaître ces nouvelles drogues afin d'anticiper les complications aiguës éventuelles et les thérapeutiques à débiter sans attendre.

Le protocole SkiTox décrit dans ce travail constituera la première recherche systématique française de NPS chez des patients intoxiqués admis aux urgences. Les bénéfices attendus à travers l'identification des NPS consommés par la population festive des stations de ski sont d'orienter le clinicien dans son diagnostic et de faciliter sa prise en charge. Ultérieurement, ces résultats permettront d'adapter les campagnes de prévention pour le grand public.

THÈSE SOUTENUE PAR : Pierre-Jean Bouniol, Junélie Lesterlin

TITRE : Émergence des Nouveaux Produits de Synthèse et protocole de l'étude SkiTox :
Consommation des Nouveaux Produits de Synthèse et apparentés chez les patients intoxiqués pendant la saison de sports d'hiver.

CONCLUSION :

Les Nouveaux Produits de Synthèses marquent ce 21^{ème} siècle du fait de leur toxicité importante et de leur impact en termes de morbidité et de mortalité. L'ampleur du phénomène est de plus en plus importante avec de nouvelles molécules identifiées chaque mois. Il s'agit d'une véritable course contre la montre entre les laboratoires clandestins et les autorités tentant de les interdire au plus tôt dès leur apparition sur le marché. Le nombre de patients admis aux urgences pour une intoxication potentielle aux NPS ne cesse d'augmenter et justifie une diffusion des connaissances sur les NPS. Cette mise au point permet de mieux connaître ces nouvelles drogues afin d'anticiper les complications aiguës éventuelles et les thérapeutiques à débiter sans attendre. Le protocole SkiTox décrit dans ce travail constituera la première recherche systématique française de NPS chez des patients intoxiqués admis aux urgences. Les bénéfices attendus à travers l'identification des NPS consommés par la population festive des stations de ski sont d'orienter le clinicien dans son diagnostic et de faciliter sa prise en charge. Au décours, ces résultats permettront d'adapter les campagnes de prévention pour le grand public

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 14 / 10 / 2019

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Françoise STANKE-LABESQUE



BIBLIOGRAPHIE

1. Stupéfiants et psychotropes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Stupefiants-et-psychotropes>
2. OMS, Substances psychoactives. Disponible sur : https://www.who.int/substance_abuse/terminology/psychoactive_substances/fr/
3. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants.
4. Global_Smart_Update_2018_Vol.19.pdf [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_Smart_Update_2018_Vol.19.pdf
5. Engidawork E. Pharmacological and Toxicological Effects of *Catha edulis* F. (Khat): Khat Pharmacology and Toxicology. *Phytother Res.* juill 2017;31(7):1019-28.
6. Majchrzak M, Celiński R, Kuś P, Kowalska T, Sajewicz M. The newest cathinone derivatives as designer drugs: an analytical and toxicological review. *Forensic Toxicol.* janv 2018;36(1):33-50.
7. Valente MJ, Guedes de Pinho P, de Lourdes Bastos M, Carvalho F, Carvalho M. Khat and synthetic cathinones: a review. *Arch Toxicol.* janv 2014;88(1):15-45.
8. Simmler L, Buser T, Donzelli M, Schramm Y, Dieu L-H, Huwyler J, et al. Pharmacological characterization of designer cathinones *in vitro*: Pharmacology of cathinones. *Br J Pharmacol.* janv 2013;168(2):458-70.
9. Tyrkkö E, Andersson M, Kronstrand R. The Toxicology of New Psychoactive Substances: Synthetic Cathinones and Phenylethylamines. *Ther Drug Monit.* 2016;38(2):27.
10. Kersten BP, McLaughlin ME. Toxicology and Management of Novel Psychoactive Drugs. Ferrell KW, Hill AM, éditeurs. *J Pharm Pract.* févr 2015;28(1):50-65.

11. Zawilska JB. Synthetic Cathinones: Novel Addictive and Stimulatory Psychoactive Substances. Springer; 2018. 215 p.
12. Zaami S, Giorgetti R, Pichini S, Pantano F, Marinelli E, Busardò FP. Synthetic cathinones related fatalities: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* janv 2018;22(1):268-74.
13. Loeffler G, Hurst D, Penn A, Yung K. Spice, Bath Salts, and the U.S. Military: The Emergence of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists and Cathinones in the U.S. Armed Forces. *Mil Med.* sept 2012;177(9):1041-8.
14. Graddy R, Buresh ME, Rastegar DA. New and Emerging Illicit Psychoactive Substances. *Med Clin North Am.* juill 2018;102(4):697-714.
15. Zawilska JB, Andrzejczak D. Next generation of novel psychoactive substances on the horizon – A complex problem to face. *Drug Alcohol Depend.* déc 2015;157:1-17.
16. Rivera JV, Vance EG, Rushton WF, Arnold JK. Novel Psychoactive Substances and Trends of Abuse: *Crit Care Nurs Q.* 2017;40(4):374-82.
17. Wang GS, Hoyte C. Novel Drugs of Abuse. *Pediatr Rev.* févr 2019;40(2):71-8.
18. Warrick BJ, Tataru AP, Gerona R. New Psychoactive Substances in Pediatric Patients. *Pediatr Clin North Am.* déc 2017;64(6):1223-41.
19. Logan BK, Mohr ALA, Friscia M, Krotulski AJ, Papsun DM, Kacinko SL, et al. Reports of Adverse Events Associated with Use of Novel Psychoactive Substances, 2013–2016: A Review. *J Anal Toxicol.* sept 2017;41(7):573-610.
20. Kraemer M, Boehmer A, Madea B, Maas A. Death cases involving certain new psychoactive substances: A review of the literature. *Forensic Sci Int.* mai 2019;298:186-267.
21. Riley AL, Nelson KH, To P, López-Arnau R, Xu P, Wang D, et al. Abuse potential and toxicity of the synthetic cathinones (i.e., « Bath salts »). *Neurosci Biobehav Rev.* 14 mai 2019.

22. Hill SL, Thomas SHL. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol.* oct 2011;49(8):705-19.
23. Thorlacius K, Borna C, Personne M. [Bromo-dragon fly--life-threatening drug. Can cause tissue necrosis as demonstrated by the first described case]. *Lakartidningen.* 16 avr 2008;105(16):1199-200.
24. Thornton S, Lisbon D, Lin T, Gerona R. Beyond Ketamine and Phencyclidine: Analytically Confirmed Use of Multiple Novel Arylcyclohexylamines. *J Psychoactive Drugs.* 8 août 2017;49(4):289-93.
25. Bokor G, Anderson PD. Ketamine: An Update on Its Abuse. *J Pharm Pract.* déc 2014;27(6):582-6.
26. Hofer KE, Degrandi C, Müller DM, Zürrer-Härdi U, Wahl S, Rauber-Lüthy C, et al. Acute toxicity associated with the recreational use of the novel dissociative psychoactive substance methoxphenidine. *Clin Toxicol.* déc 2014;52(10):1288-91.
27. Carlier J, Giorgetti R, Vari MR, Pirani F, Ricci G, Busardò FP. Use of cognitive enhancers: methylphenidate and analogs. :13.
28. Araújo AM, Carvalho F, Bastos M de L, Guedes de Pinho P, Carvalho M. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Arch Toxicol.* août 2015;89(8):1151-73.
29. Orsini J, Din N, Elahi E, Gomez A, Rajayer S, Malik R, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients with acute drug intoxication admitted to ICU. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* oct 2017;7(4):202-7.
30. Helander A, Bäckberg M, Hultén P, Al-Saffar Y, Beck O. Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: Results from the Swedish STRIDA project. *Forensic Sci Int.* oct 2014;243:23-9.

31. Tittarelli R, Mannocchi G, Pantano F, Romolo FS. Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines. *Curr Neuropharmacol.* janv 2015;13(1):26-46.
32. Boland DM, Andollo W, Hime GW, Hearn WL. Fatality due to acute alpha-methyltryptamine intoxication. *J Anal Toxicol.* août 2005;29(5):394-7.
33. Morano RA, Spies C, Walker FB, Plank SM. Fatal intoxication involving etryptamine. *J Forensic Sci.* mai 1993;38(3):721-5.
34. Alatrash G, Majhail NS, Pile JC. Rhabdomyolysis After Ingestion of “Foxy,” a Hallucinogenic Tryptamine Derivative. *Mayo Clin Proc.* 1 avr 2006;81(4):550-1.
35. Adams AJ, Banister SD, Irizarry L, Trecki J, Schwartz M, Gerona R. “Zombie” Outbreak Caused by the Synthetic Cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *N Engl J Med,* 2017 Jan 19;376(3):235-242.
36. On behalf of the ACMT Toxicology Investigators Consortium (Toxic), Monte AA, Calello DP, Gerona RR, Hamad E, Campleman SL, et al. Characteristics and Treatment of Patients with Clinical Illness Due to Synthetic Cannabinoid Inhalation Reported by Medical Toxicologists: A Toxic Database Study. *J Med Toxicol.* juin 2017;13(2):146-52.
37. PELISSIER-ALICOT AL. Les cannabinoïdes de synthèse : épidémiologie, modalités de consommations et effets cliniques. *Toxicol Anal Clin.* mars 2015;Vol.27, n°1:33-40.
38. Misailidi N, Papoutsis I, Nikolaou P, Dona A, Spiliopoulou C, Athanasis S. Fentanyl continue to replace heroin in the drug arena: the cases of fentanyl and carfentanyl. *Forensic Toxicol.* janv 2018;36(1):12-32.
39. Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology.* mai 2018;134:121-32.

40. Karila L, Marillier M, Chaumette B, Billieux J, Franchitto N, Benyamina A. New synthetic opioids: Part of a new addiction landscape. *Neurosci Biobehav Rev.* sept 2018;S0149763418301143.
41. Elliott SP, Hernandez Lopez E. A Series of Deaths Involving Carfentanil in the UK and Associated Post-mortem Blood Concentrations. *J Anal Toxicol.* 1 mai 2018;42(4):e41-5.
42. Zawilska JB. An Expanding World of Novel Psychoactive Substances: Opioids. *Front Psychiatry.* 30 juin 2017;8:110.
43. Suzuki J, El-Haddad S. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug Alcohol Depend.* févr 2017;171:107-16.
44. Somerville NJ, O'Donnell J, Gladden RM, Zibbell JE, Green TC, Younkin M, et al. Characteristics of Fentanyl Overdose — Massachusetts, 2014–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 14 avr 2017;66(14):382-6.
45. Chetraru E, Ameline A, Gheddar L, Raul J-S, Kintz P. Les « designer benzodiazepines » : qu'en sait-on aujourd'hui ? *Toxicol Anal Clin.* févr 2018;30(1):5-18.
46. New psychoactive substances — Production (EU Drug Markets Report) | Disponible sur : http://www.emcdda.europa.eu/publications/eu-drug-markets/2016/online/new-psychoactive-substances/production_en
47. Drugs - Early Warning System - MDMA, PMMA et 25C-NBOMe : Identification de nouveaux comprimés d'ecstasy fortement concentrés en MDMA et en PMMA ainsi que d'un buvard contenant du 25C-NBO. Disponible sur : https://eurotox.org/wp/wp-content/uploads/EWS_2018_06_MDMA.pdf
48. European Drug Report 2015: Trends and Developments. Disponible sur : http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2015_en
49. Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances. Principaux résultats enquête DRAMES 2017. Disponible sur :

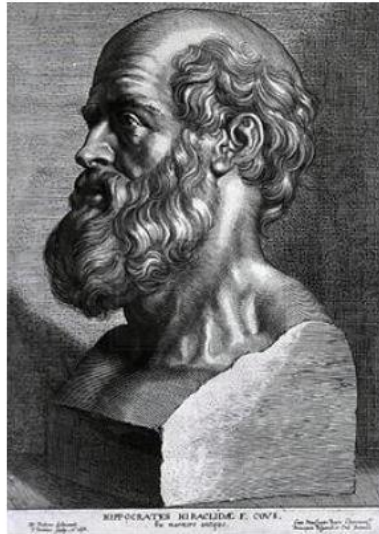
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d3b20150fdf3c980805abf5a27e2f02.pdf

50. Helander A, Bäckberg M. Epidemiology of NPS Based Confirmed Overdose Cases: The STRIDA Project. *Handb Exp Pharmacol*. 2018;252:461-73.
51. Frank RG, Pollack HA. Addressing the Fentanyl Threat to Public Health [Internet]. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1615145>. 2017 [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1615145?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
52. DEA Emerging Threat Reports | NDEWS | National Drug Early Warning System | University of Maryland. Disponible sur: <https://ndews.umd.edu/resources/dea-emerging-threat-reports>
53. 2019_The_Challenge_of_Synthetic_Drugs_in_East_and_SEA.pdf. Disponible sur: https://www.unodc.org/documents/southeastasiaandpacific//Publications/2019/2019_The_Challenge_of_Synthetic_Drugs_in_East_and_SEA.pdf
54. Wonguppa R, Kanato M. The prevalence and associated factors of new psychoactive substance use: A 2016 Thailand national household survey. *Addict Behav Rep*. 6 nov 2017;7:111-5.
55. Finkelstein Y, Goel G, Hutson JR, Armstrong J, Baum CR, Wax P, et al. Drug Misuse in Adolescents Presenting to the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. juill 2017;33(7):451-6.
56. Palamar JJ, Salomone A, Gerace E, Di Corcia D, Vincenti M, Cleland CM. Hair testing to assess both known and unknown use of drugs amongst ecstasy users in the electronic dance music scene. *Int J Drug Policy*. 1 oct 2017;48:91-8.

57. Kyriakou C, Pellegrini M, García-Algar O, Marinelli E, Zaami S. Recent Trends in Analytical Methods to Determine New Psychoactive Substances in Hair. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(5):663-81.
58. Øiestad EL, Øiestad ÅML, Gjelstad A, Karinen R. Oral fluid drug analysis in the age of new psychoactive substances. *Bioanalysis*. avr 2016;8(7):691-710.
59. Strano-Rossi S, Castrignanò E, Anzillotti L, Serpelloni G, Mollica R, Tagliaro F, et al. Evaluation of four oral fluid devices (DDS®, Drugtest 5000®, Drugwipe 5+® and RapidSTAT®) for on-site monitoring drugged driving in comparison with UHPLC-MS/MS analysis. *Forensic Sci Int*. 10 sept 2012;221(1-3):70-6.
60. Shanks KG, Clark W, Benick G.. Death Associated With the Use of the Synthetic Cannabinoid ADB-FUBINACA. *J Anal Toxicol* 2016 Apr;40(3):236-9
61. Brown GR, McLaughlin, Vaughn K. Identifying and treating patients with synthetic psychoactive drug intoxication. *JAAPA* 2018 Aug;31(8):1-5
62. Two cases of disseminated intravascular coagulation due to « bath salts » resulting in fatalities, with laboratory confirmation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22867829>
63. Mas-Morey P, Visser MHM, Winkelmolén L, Touw DJ. Clinical Toxicology and Management of Intoxications With Synthetic Cathinones (“Bath Salts”). *J Pharm Pract*. août 2013;26(4):353-7.
64. New psychoactive substances (NPS): Emergency Department guidance. Disponible sur: <http://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/ggc-paediatric-guidelines/ggc-guidelines/emergency-medicine/new-psychoactive-substances-nps-emergency-department-guidance/>

65. DEA Issues Carfentanil Warning To Police And Public. Disponible sur: <https://www.dea.gov/press-releases/2016/09/22/dea-issues-carfentanil-warning-police-and-public>
66. Misailidi N, Papoutsis I, Nikolaou P, Dona A, Spiliopoulou C, Athanaselis S. Fentanyl continues to replace heroin in the drug arena: the cases of oxycodone and carfentanil. *Forensic Toxicol.* 2018;36(1):12-32.
67. Cole JB, Nelson LS. Controversies and carfentanil: We have much to learn about the present state of opioid poisoning. *Am J Emerg Med.* nov 2017;35(11):1743-5.
68. Krieter P, Gyaw S, Crystal R, Skolnick P. Fighting fire with fire: development of intranasal nalbuphine to treat synthetic opioid overdose. *J Pharmacol Exp Ther.* 2 avr 2019;
69. Bohnenberger K, Liu MT. Flumazenil overdose: A review of a new designer benzodiazepine and the role of flumazenil. *Ment Health Clin.* 10 mai 2019;9(3):133-7.
70. Convention unique sur les stupéfiants de 1961. Disponible sur: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention_1961_fr.pdf
71. Recommendations for Tox Analysis of NPS Deaths in France. Disponible sur: <https://www.caymanchem.com/news/recommendations-for-tox-analysis-of-nps-deaths-in-france>
72. Kunst LE, Gebhardt WA. Prevalence and Psychosocial Correlates of Party-Drug Use and Associated Problems among University Students in the Netherlands. *Subst Use Misuse.* 15 2018;53(12):2077-88.
73. Allibe N, Richeval C, Phanithavong M, Faure A, Allorge D, Paysant F, et al. Fatality involving oxycodone documented by identification of metabolites. *Drug Test Anal.* juin 2018;10(6):995-1000.

74. Allibe N, Richeval C, Willeman T, Humbert L, Allorge D, Maignan M, et al. Case reports: Four concomitant non-fatal intoxications with AB-FUBINACA and MDMA. *Toxicol Anal Clin.* févr 2017;29(1):101-10.
75. Eysseric H, Allibe N, Fouilhé Sam-Lai N, Bartoli M, Bruyère R, Protar D, et al. Norcarfentanil, un métabolite d'intérêt dans le diagnostic toxicologique : à propos de 3 hospitalisations. *Toxicol Anal Clin.* juin 2018;30(2):S48-9.
76. Eysseric et coll. Opioid toxidrome after cocaine sniffing: first case in Europe of non-fatal overdose by carfentanil laced cocaine. Communication congrès TIAFT présenté à; 2018 janv.
77. Robach P, Trebes G, Lasne F, Buisson C, Méchin N, Mazzarino M, et al. Drug Use on Mont Blanc: A Study Using Automated Urine Collection. Eller K, éditeur. *PLOS ONE.* 2 juin 2016;11(6):e0156786.
78. Recommandations de la SFTA pour la réalisation des analyses toxicologiques dans les cas de décès impliquant des NPS – version 2019 - SFTA. Disponible sur: <https://www.sfta.org/articles/view/recommandations-de-la-sfta-pour-la-realisation-des-analyses-toxicologiques-dans-les-cas-de-deces-impliquant-des-nps-version-2019>



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.