



## Recommandations de la SFTA pour la réalisation des analyses toxicologiques dans les cas de décès impliquant des NPS

### *SFTA guidelines for the achievement of toxicological analyzes for deaths involving NPS*

Mots clés: Recommandation, décès, nouveaux produits de synthèse, analyse toxicologique, SFTA  
Keywords: Guidelines, deaths, new psychoactive substances, toxicological analysis, SFTA

Le 6 juillet 2017, des experts en toxicologie médico-judiciaire de laboratoires institutionnels et privés se sont réunis en vue d'établir des recommandations pour la réalisation d'investigations toxicologiques dans le cas de décès impliquant les nouveaux produits de synthèse (NPS).

Les NPS désignent un éventail hétérogène de substances psychoactives qui imitent les effets de différents médicaments ou produits illicites. Principalement issues de la recherche scientifique, puis reproduites par des laboratoires clandestins pour échapper à la loi sur les stupéfiants, les premières substances identifiées en France remontent à 2008. Depuis, essentiellement quatre familles de NPS ont envahies le marché : les cannabinoïdes de synthèse (spices), les cathinones, les opioïdes de synthèse et les benzodiazépines de synthèse. Malgré des complications cardiaques et rénales reconnues, les cannabinoïdes de synthèse ne seront pas pris en compte dans ces recommandations du fait d'une prévalence limitée à ce jour en France. La priorité sera ainsi donnée aux trois autres familles.

L'objectif de ces recommandations est de proposer une approche raisonnable dans la mise en place d'une stratégie analytique dans le cadre de la détermination de la cause de la mort impliquant des NPS. Plusieurs points ont été fixés, tels que la liste minimale de NPS à rechercher, les milieux biologiques à analyser, les éventuels métabolites à rechercher et la stabilité des analytes. Une approche économique a également été envisagée, avec des propositions concernant la facturation des analyses.

#### **Liste minimale de NPS**

Chaque participant au groupe de travail a été invité à présenter les molécules observées dans sa pratique courante au cours des 2 dernières années. La synthèse de ces données a permis d'établir une liste de base couvrant l'essentiel des cas positifs. Cette liste n'est pas exhaustive et certaines particularités géographiques doivent être prises en compte. A titre d'exemple quelques dossiers sont présentés Tableau 1.

- Opioïdes de synthèse: ocfentanil, carfentanil, furanylfentanyl, metafluorofentanyl, U-47700, acrylylfentanyl (en alerte\*), désomorphine (en alerte\*)

- Benzodiazépines de synthèse : Diclazépam, Etizolam, Métizolam, Flubromazolam
- Cathinones :  $\alpha$ -PVP,  $\alpha$ -PHP, Méphédronne (4-MMC), 3-MMC, 4-MEC, Methcathinone, Ethcathinone, Méthylènedioxyprovalérone, Benzylpiperazine, Métachlorophenylpiperazine, Trifluorométhylphenylpiperazine, Butylone, Ethylone, Methylone, Pentedrone, Methoxethamine, 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

En complément de cette liste, le groupe de travail a suggéré d'inclure les molécules suivantes, parfois retrouvées en association avec les NPS : Kétamine, LSD, Methylphenidate, Dextrométhorphan, GHB

## Milieux biologiques

Trois milieux biologiques sont recommandés : le sang périphérique, l'urine et les cheveux.

Le sang périphérique est le milieu biologique de référence puisqu'il permet d'établir le seuil de toxicité en l'imputant directement à une molécule quantifiée. L'urine est également recommandée pour sa facilité d'analyse chromatographique et les concentrations retrouvées souvent importantes. Enfin, l'analyse segmentaire des cheveux permet d'obtenir des informations sur le profil de consommation du sujet.

## Procédure analytique

La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse apparaît comme l'approche analytique de choix pour le dosage des NPS. La spectrométrie de masse haute résolution présente un intérêt majeur, en particulier pour l'identification des métabolites. Enfin, la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse peut permettre la séparation de certains isomères (Méphédronne/3-MMC).

## Recherche de métabolite(s)

La recherche de métabolite(s) peut être intéressante pour documenter le cas. Elle doit s'appuyer sur la bibliographie et les données d'épidémiologie. A ce jour, les cinétiques urinaires d'élimination demeurent peu documentées. Il serait intéressant d'adresser les prélèvements urinaires à un centre de référence pour confirmer la présence de métabolite(s) et ainsi incrémenter la littérature et les bibliothèques d'identification.

## Stabilité

Une revue de la littérature a mis en évidence l'instabilité dans le sang de la méphédronne [1] et de 3-MMC [2] alors que d'autres groupes ne l'ont pas observé [3].

Cinq autres molécules (4-MEC, Methylone, MDPV,  $\alpha$ -PVP et 6-APBD) ont été étudiées et caractérisées comme stables jusqu'à 30 jours à -22°C dans le sang [3]. Pour les autres molécules, aucune étude n'a été réalisée.

## **Facturation**

L'analyse des NPS, dans le sang et l'urine, est incluse dans l'expertise toxicologique de référence telle que définie dans la nouvelle version du R118 (en cours de parution). Il n'y a donc pas de surfacturation pour cette liste minimale. Concernant l'analyse des cheveux, une surfacturation est à envisager.

*\* en alerte = prévalence forte dans la littérature scientifique*

Ont participé à ce groupe de travail: Alice Ameline, Frédéric Aknouche, Jean-claude Alvarez, Marjorie Chèze, Véronique Dumestre, Hélène Eysseric, Jean-michel Gaulier, Pascal Kintz, Bénédicte Lelievre et Anne-laure Pélissier

[1] Johnson R, Botch-Jones S. The stability of four designer drugs: MDPV, Mephedrone, BZP and TFMPP in three biological matrices under various storage conditions. *J Anal Toxicol* 2013;37:51-55.

[2] Jamey C, Kintz P, Martille L, Raul JS. Fatal combination with 3-Methylmethcathinone (3-MMC) and Gamma-Hydroxybutyric Acid (GHB). *J Anal Toxicol* 2016;1-7.

[3] Bottinelli C, Bevalot F. Etude de la stabilité de l'amphétamine, de la méthylènedioxyamphétamine, de la kétamine et de 7 nouveaux produits de synthèse dans le sang, la bile et l'humeur vitrée. *Toxicologie Analytique & Clinique* 2017 ;29(2),S52-53.

Cas	Circonstances décès	Molécule(s) et concentrations sang périphérique	Autre(s) molécule(s) détectée(s)
1	Injection héroïne	<b>Ocfentanil</b> : 3,7 ng/mL	Ethanol : 0,20 g/L Caféine : 0,7 mg/L Paracétamol : 3 mg/l Morphine < 5 ng/mL
2	Milieu festif étudiant	<b>Diclazépam</b> : 33,5 ng/mL	Lorazépam : 0,7 ng/mL Lormétazépam : 0,7 ng/mL Anastrozole : non dosé Paracétamol : 6,9 mg/l Alprazolam : 15,8 ng/mL OH-Alprazolam < 0,5 ng/mL Citalopram : 971 ng/mL Prométhazine : 59 ng/mL Codéine : 2092 ng/mL Morphine libre : 187 ng/mL Dihydrocodéine : 14,8 ng/mL
3	Homme de 21 ans, consommation festive	<b>Méthylone</b> : 3130 ng/mL	THC : 19,2 ng/mL THC-OH : 29.3 ng/mL THC-COOH : 4,9 ng/mL
4	/	<b>Méphédronne</b> : 0,11 ng/mL <b>4-MEC</b> : 0,25 ng/mL <b>Pentedrone</b> : 0,22 ng/mL	Paracétamol: 5,4 ng/mL Phéniramine: 0,43 ng/mL Bromazépam : 0,04 ng/mL Benzoylécgonine : 150 ng/mL Méthylécgonine : 54 ng/mL GHB : 519 ng/mL
5	Homme de 39 ans, retrouvé décédé à son domicile, consommateur chronique	<b>Méphédronne</b> : 604 ng/mL	Amphétamine : 938 ng/mL
6	Homme de 69 ans, arrêt cardiorespiratoire, 3-MMC et poppers à proximité du corps	<b>3-MMC</b> : 330 ng/mL	GHB : 576 ng/mL Pseudoéphédrine : 30 ng/ml
7	Homme de 28 ans, retrouvé décédé à son lieu de travail	<b>Méphédronne</b> : 5432 ng/mL	Cocaine : 43 ng/mL Benzoylécgonine : 1690 ng/mL Norcociane: 6 ng/mL
8	Homme de 28 ans	<b>MDPV</b> : 70 ng/mL	Bromazépam : 0,05 ng/mL Cocaïne < 5 ng/mL Benzoylécgonine : 20 ng/mL Méthylécgonine : 6 ng/mL Morphine : 3 ng/mL Codéine : 2,1 ng/mL
9	Femme de 37 ans, retrouvée décédée à son domicile	<b>Ocfentanyl</b> : 11,6 ng/mL	Paracétamol < 2,5 mg/L 6-MAM : 4 ng/mL Morphine : 40 ng/mL Codéine < 5ng/mL
10	Homme de 54 ans, consommateur régulier	<b>3F-Phenmetrazine</b> : 302 ng/mL <b>Methoxphenidine</b> : 7477 ng/mL	Laudanosine : 1,15 mg/L Citalopram : 200 ng/mL Midazolam : 60 ng/mL Lidocaine < 1 mg/L Darunavir : 4,3 mg/L

			Fosamprenavir : 30 ng/mL Ritonavir : 60 ng/mL Benzoylécgonine : 119 ng/mL Méthylécgonine : 9 ng/mL
11	Homme de 39 ans, polytoxicomane expérimentateur, décédé suite à un malaise	<b>5-APB</b> : 4970 ng/mL <b>Méthiopropamine</b> : 1041 ng/mL <b>Méthylphénidate</b> : 44 ng/mL <b>MDPV métabolite</b> : présence	Aripiprazole : 80 ng/mL Mirtazapine : 80 ng/mL Tropatépine : 130 ng/mL Oxazépan : 120 ng/mL
12	Homme de 39 ans, toxicomane, retrouvé décédé dans sa baignoire (non immergé)	<b>5-MAPB</b> : 2880 ng/mL <b>5-APB</b> : 129 ng/mL	THC : 10 ng/mL THC-OH : 5,3 ng/mL THC-COOH : 33 ng/mL
13	Homme de 39 ans, retrouvé décédé dans un foyer d'incendie	<b>Méthoxétamine</b> > 3 mg/L	HbCO : 77%

Tableau 1: Description de 13 cas de décès impliquant des NPS entre 2012 et 2016