



**Mots-clés :** Nouveaux produits de synthèse, opioïde, addiction, intoxication, classement  
**Keywords :** Research chemicals, opioid, use disorder, overdose, drug policy

## Dérivés du fentanyl ou fentanylloïdes : un risque majeur d'overdose

### *Fentanyl and its analogues: high risk of overdose*

N. Authier\*, J. Tournebize\*\*, M. Mallaret\*\*\*, A. Boucher\*\*\*\*, C. Pion\*\*\*\*\*, réseau français d'addictovigilance (FAN)

*Des opioïdes de synthèse dérivés du fentanyl sont apparus dès les années 1970 sur le marché des drogues illicites. Ces fentanylloïdes sont des agonistes puissants du récepteur opioïdérique  $\mu$  et présentent donc des risques de dépendance et d'overdose. Dans un contexte de recrudescence de la synthèse de nouvelles molécules par des laboratoires clandestins, 17 substances dérivées du fentanyl ont fait l'objet d'alertes auprès de l'ONUDC (Office des Nations unies contre la drogue et le crime) entre 2012 et 2016 depuis l'Amérique du nord, l'Asie de l'est et l'Europe. En mai 2017, une enquête du réseau d'addictovigilance sur ces substances a rapporté 16 cas d'overdose, dont 2 avec décès par océfentanyl entre janvier 2015 et mai 2017.*

*Synthetic opioids derived from fentanyl appeared in the 1970s in the illicit drug market. These analogues of fentanyl are high potent full opioid agonists and thus present high risks of dependence and overdose. In the context of emphasis of the synthesis of new analogues by clandestine laboratories, seventeen substances derived from fentanyl have been mentioned to UNODC between 2012 and 2016 from North America, East Asia and Europe. In May 2017, a french addictovigilance network (FAN) survey reported 16 cases of overdoses, including two océfentanyl related deaths between January 2015 and May 2017.*

### DÉJÀ DES MILLIERS DE DÉCÈS PAR OVERDOSE DANS LE MONDE

- Depuis l'automne 2013, plus de 5 000 décès par overdose ont été répertoriés, aux États-Unis, par les fentanylloïdes (1).
- Au Canada, l'usage non médical du fentanyl serait impliqué dans plus de 655 décès entre 2009 et 2014 (2).
- En Australie, l'usage détourné de fentanyl pharmaceutique a provoqué, entre 2000 et 2012, 123 décès par overdose (3).
- Ces substances opioïdes de synthèse ont aussi été notifiées dans des overdoses dans de nombreux pays du continent européen. Les premiers cas européens de décès par overdose d'un fentanylloïde ont été rapportés, dans les années 1990, en Suède et en Italie (4). Dans les années 2000, d'autres overdoses mortelles ont été répertoriées dans différents pays européens comme l'Estonie, la Finlande, l'Allemagne, la Grèce et le Royaume-Uni, la Suisse, le Danemark, la Lettonie et la Belgique (5, 6).

\* Centre d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances (CEIP)-Addictovigilance, Observatoire français des médicaments antalgiques (OFMA), Inserm 1107, université Clermont-Auvergne, CHU de Clermont-Ferrand.

\*\* CEIP-addictovigilance, CHRU de Nancy.

\*\*\* CEIP-addictovigilance, CHU de Grenoble.

\*\*\*\* CEIP-addictovigilance, CHU de Lyon.

\*\*\*\*\* Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Saint-Denis.

Auteur correspondant : Nicolas Authier, nauthier@chu-clermontferrand.fr

### CONNUS DEPUIS LONGTEMPS

Le fentanyl, synthétisé en 1959, est un opioïde de synthèse appartenant à la classe des 4-anilidopipéridines. Trois analogues, le sufentanyl, l'alfentanyl et le rémifentanyl sont autorisés en France, pour un usage médical humain dans la gestion des douleurs sévères aiguës, notamment périopératoires.

D'autres opioïdes de synthèse dérivés du fentanyl sont apparus, dès les années 1970 sur le marché des drogues illicites (7). Tout comme le fentanyl, ce sont des **agonistes puissants du récepteur opioïdérique  $\mu$** . Ces substances, qui appartiennent à la classe des **phénylpipéridines**, se présentent sous la forme de poudres, de liquides (en spray), voire de comprimés. Les voies d'administration les plus fréquemment décrites sont les voies intraveineuse (i.v.) et intranasale, plus rarement inhalée, voire buccale transmuqueuse. Les principaux noms de rue sont : héroïne synthétique, a-fent, China White, Apache, China girl, Dance fever, Friend, Goodfella, Jackpot, Murder 8, TNT, Tango and Cash, AF, Valdiva, etc.

### 100 À 10 000 FOIS PLUS PUISSANTES QUE LA MORPHINE

Le fentanyl est 100 fois plus puissant que la morphine et 50 fois plus que l'héroïne. Le *butyrfentanyl* et l'*acryloylfentanyl* sont respectivement 7 à 170 fois plus puissants que la morphine (8). Le *méthylfentanyl*, et l'*océfentanyl* sont respectivement 2,5 fois à 8 fois plus puissants que le fentanyl (9). Cette puissance pharmacologique, **jusqu'à 10 000 fois supérieur à la morphine** pour le *carfentanyl*, associée à une grande variabilité des teneurs des poudres vendues, est à l'origine des nombreuses overdoses, même pour de faibles quantités consommées. Les effets indésirables les plus courants incluent nausées, vertiges, vomissements, fatigue, maux de tête, constipation, anémie et œdème périphérique. À la suite d'un usage répété, une tolérance et une dépendance se développent rapidement, avec un risque de syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal. Le risque le plus grave, en dehors de l'addiction, reste celui de l'overdose et du décès par dépression respiratoire. Ce risque d'overdose lors d'un usage i.v. de fentanyl serait 2 fois plus important qu'avec l'héroïne injectée et 8 fois supérieur aux autres antalgiques opioïdes injectés (10).

Sur la période **de janvier 2012 à mai 2017**, 5 des 13 centres d'addictovigilance français ont recueilli des notifications en lien avec des fentanylloïdes "*non pharmaceutiques*". Sur cette période d'étude, le réseau français d'addictovigilance rapporte **16 intoxications** par des fentanylloïdes, entre janvier 2015 et mai 2017, dont 2 overdoses mortelles liées à de l'océfentanyl, et 1 cas de trouble lié à l'usage de fentanyl. Les substances les plus fréquemment rapportées sont le fentanyl non pharmaceutique (8 cas), l'océfentanyl (5 overdoses dont 2 décès), le carfentanyl (2 cas) et le butyr(y)l)fentanyl (1 cas). Quatre-vingt-trois pour cent des cas concernaient des hommes et l'âge moyen des usagers était de 31 ans.



## LA PRISE EN CHARGE PAR UN ANALOGUE

La prise en charge des overdoses par un analogue du fentanyl peut se faire par l'administration, i.v. ou intranasale, de **naloxone**, un antagoniste des récepteurs opioïdiques  $\mu$ . Néanmoins, la dose administrée de naloxone pour "reverser" une intoxication par un analogue fentanylloïde doit parfois être supérieure à celles utilisées lors des overdoses à l'héroïne ou à la morphine. Cela nécessite donc parfois de répéter les administrations. Les analyses immuno-enzymatiques de dépistage des opioïdes (urinaires ou sanguin) ne permettent pas de différencier le fentanyl de ses analogues. L'identification, voire le dosage de ces substances, nécessitent l'utilisation de techniques de spectrométrie de masse dont disposent les laboratoires hospitaliers de pharmaco-toxicologie.

**Pour réduire les risques d'overdose** aux fentanylloïdes, la mise à disposition récente de kits de naloxone intranasale auprès des usagers de drogues prend tout son intérêt, en rappelant que cela ne dispense pas d'appeler les secours (15 ou 112). Il est aussi recommandé de ne jamais consommer seul, de réduire la quantité consommée lors de la première prise, d'homogénéiser la substance avant fractionnement et d'éviter l'usage concomitant de substances qui amplifient l'effet dépressur respiratoire (alcool, benzodiazépines, etc.). Il faut noter que certaines overdoses ont eu lieu dans le cadre d'une consommation supposée d'héroïne, voire de cocaïne.

## DES OPIOÏDES CLASSÉS STUPÉFIANTS

Concernant le contrôle de ces substances, sur le plan national, l'alfentanyl, le fentanyl, le rémifentanyl et le sufentanyl sont des médicaments et disposent donc d'une autorisation de mise sur le marché. Ils sont inscrits sur la liste des stupéfiants (*arrêté du 22 février 1990*). Les 11 autres analogues du fentanyl déjà classés

sur le plan international (*convention 1961 des Nations unies*) sont les : 3-méthylfentanyl, 3-méthylthiofentanyl, acétyl-alpha-méthylfentanyl, acétylfentanyl, alpha-méthylfentanyl, alpha-méthylthiofentanyl, bêta-hydroxy-3-méthylfentanyl, bêta-hydroxyfentanyl, butyr(yl)fentanyl, para-fluorofentanyl ou 4-fluorofentanyl et thiofentanyl.

## CONCLUSION

La sévérité et l'augmentation récente en France des cas d'overdoses au fentanylloïdes, d'une part, et le risque de consommation à l'insu de l'utilisateur d'une drogue souvent plus puissante que l'héroïne, d'autre part, doivent encourager les autorités sanitaires à prendre des mesures de réduction des risques et de l'offre de ces substances (11).

La première mesure prise est **le classement sur la liste des stupéfiants (comme proposé par la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM du 29 juin 2017) [12] des 16 analogues du fentanyl** ayant fait l'objet de signalements, mais non encore classés au niveau international : ofentanyl (ou ofentanil), furanylfentanyl,  $\beta$ -hydroxythiofentanyl, isobutyrylfentanyl, 4-fluorobutyrylfentanyl, carfentanyl (ou carfentanil), acryloxyfentanyl, valerylfentanyl, para-fluoro-isobutyrylfentanyl (4F-iBF), 3-fluorofentanyl, 4-méthoxybutyrylfentanyl, despropionylfentanyl, despropionyl-2-fluorofentanyl, tétrahydrofuranylfentanyl (THF-F), méthoxyacétylfentanyl et para-chloro-isobutyrylfentanyl (4CI-iBF) [12, 13] Ce classement comme stupéfiant est effectif en France depuis le 5 septembre 2017 (13).

Elles doivent aussi adapter à la spécificité des fentanylloïdes leur politique de réduction des risques auprès des usagers. Cette dernière nécessite une diffusion large et répétée d'une information sur le risque d'overdoses mortelles, y compris lors de consommations supposées d'une substance non opioïde, et des mesures de prévention, via notamment les associations et forums d'usagers.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références bibliographiques

1. Green TC, Gilbert M. Counterfeit medications and fentanyl. *JAMA Intern Med* 2016;176(10):1555-7.
2. Canadian Centre on Substance Abuse. Deaths involving fentanyl in Canada, 2009-2014. CCENDU Bulletin, Ottawa, ON, 2015. <http://www.ccsa.ca/Resource%20Library/CCSA-CCENDU-Fentanyl-Deaths-Canada-Bulletin-2015-en.pdf>
3. NCIS. Deaths related to fentanyl misuse – An update: fact sheet. [www.ncis.org.au/wp-content/uploads/2013/04/Fentanyl-fact-sheet-Australian-data-only.pdf](http://www.ncis.org.au/wp-content/uploads/2013/04/Fentanyl-fact-sheet-Australian-data-only.pdf)
4. Helander A, Bäckberg M, Signell P, Beck O. Intoxications involving acrylylfentanyl and other novel designer fentanyls - results from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol* 2017;55(6):589-99.
5. Mounteney J, Giraudon I, Denissov G, Griffiths P. Fentanyls: are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe. *Int J Drug Policy* 2015;26(7):626-31.
6. UNODC. Global Smart Update, Fentanyl and its analogues, 50 years on. 2017;17. [www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/8c90aa33-25c7-4bd3-b575-59a1ca2e9d35](http://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/8c90aa33-25c7-4bd3-b575-59a1ca2e9d35)
7. Henderson GL. Fentanyl-related deaths: demographics, circumstances, and toxicology of 112 cases. *J For Sci* 1991;36(2):422-33.
8. Higashikawa Y, Suzuki S. Studies on 1-(2-phenethyl)-4-(N-propionylanilino) piperidine (fentanyl) and its related compounds. VI. Structure-analgesic activity relationship for fentanyl, methyl-substituted fentanyls and other analogues. *Forensic Toxicol* 1998;26(1):1-5.
9. Maryanoff BE, Simon EJ, Gioannini T, Gorissen H. Potential affinity labels for the opiate receptor based on fentanyl and related compounds. *J Med Chem* 1982;25(8):913-9.
10. Latimer J, Ling S, Flaherty I, Jauncey M, Salmon AM. Risk of fentanyl overdose among clients of the Sydney medically supervised injecting centre. *Int J Drug Policy* 2016;37:111-14.
11. Quintana P, Ventura M, Grifell M et al. The hidden web and the fentanyl problem: Detection of ofentanil as an adulterant in heroin. *Int J Drug Policy* 2017;40:78-83.
12. Relevé de décisions de la séance du 29 juin 2017 de la commission des stupéfiants et psychotropes, ANSM. <http://ansm.sante.fr/content/download/107815/1365893/version/1/file/Releve-decisions-Com-stup-290617.pdf>
13. Arrêté du 5 septembre 2017 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrrete/2017/9/5/SSAP1725150A/jo/texte>