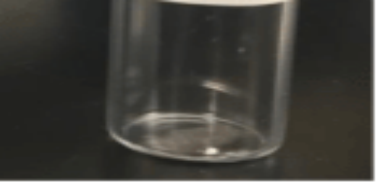


Fentanyloïdes : Chronique d'une épidémie annoncée …

Dr Michel Mallaret (Centre Addictovigilance. Grenoble)

Remerciements :

H Eysseric,

Nathalie Fouilhé-Sam-Laï

Fentanyl(-oïdes) :

Chronique d’une épidémie annoncée

dans un contexte de :

- surconsommation française des opioïdes
- « mélange des genres » (douleur-addiction)

Quelle différence entre un :

- patient douloureux ?
- patient addict aux opiacés ?
- rhinocéros ?

addictovigilance.fr
le site de l'association française des centres d'addictovigilance

Quiz :

Testez votre vision….

…et le «poids des photos» !

Quelle différence entre les contenus des 3 tubes ?

Réponse plus tard !

Opiomimétiques μ et traitement de la douleur :

- Codéine : → 10% transformée en morphine
- Tramadol ; métabolite M1 = agoniste μ
- Morphine
- (Diacétyl-morphine (héroïne) : PKC ++++ ; 2 à 5 x morphine)
- Fentanyl : 100 x morphine
- Carfentanil : 10.000 x morphine (vétérinaire pour gros animaux)
- (Buprénorphine : agoniste partiel)

Tous antagonisables par naloxone

Avant…. 1995 ?

2 populations distinctes en France :

- Les **douloureux**

  Réticence à leur prescrire des morphiniques

  « Carnet à souches » « contrôlait accès à morphine

  Un médecin généraliste / 2 n'avait pas de carnet à souches

- Les « **toxicomanes** » héroïnomanes ne consultaient pas médecins

  Diacétyl-morphine (héroïne) : synthèse clandestine (IV → **HIV**)

  Achat de codéine (1 flacon / Pharmacie)

  Mortalité opiacés concerne les seuls héroïnomanes ?

Après…. 1995

- Les **douloureux** : augmentation ↗↗prescription opioïdes

  Légitime nécessité de traiter efficacement douleur

  Suppression du « Carnet à souches »

- Les « **toxicomanes** » héroïnomanes

  Traitement de substitution : méthadone, buprénorphine ↗

  160.000 patients substitués (ttt de l'addiction)

  100.000 héroïnomanes ? (Jansen, 2016)

↗ consommation des opioïdes par:

- Douloureux :

«Escalade» : propoxyphène-codéine-tramadol-morphine-fentanyl (LP-transmuqueux)

50.000 patients sous fentanyl transmuqueux ; 25.000 hors indication

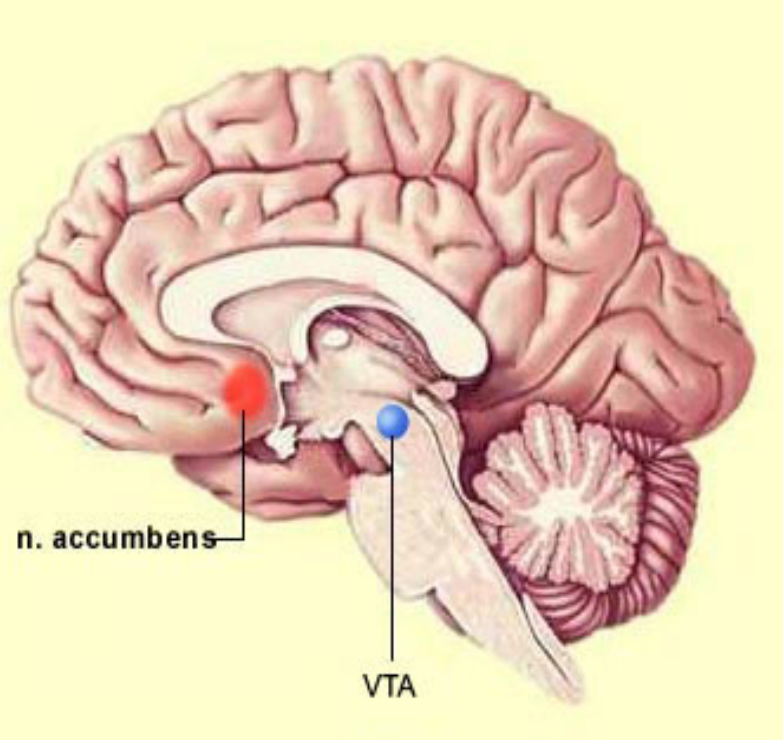
(hors cancer ; pas de ttt de fond par morphine – titration incorrecte

- Douloureux devenus addicts (Addiction primaire)
- Addicts aux opiacés (héroïne puis médicaments)

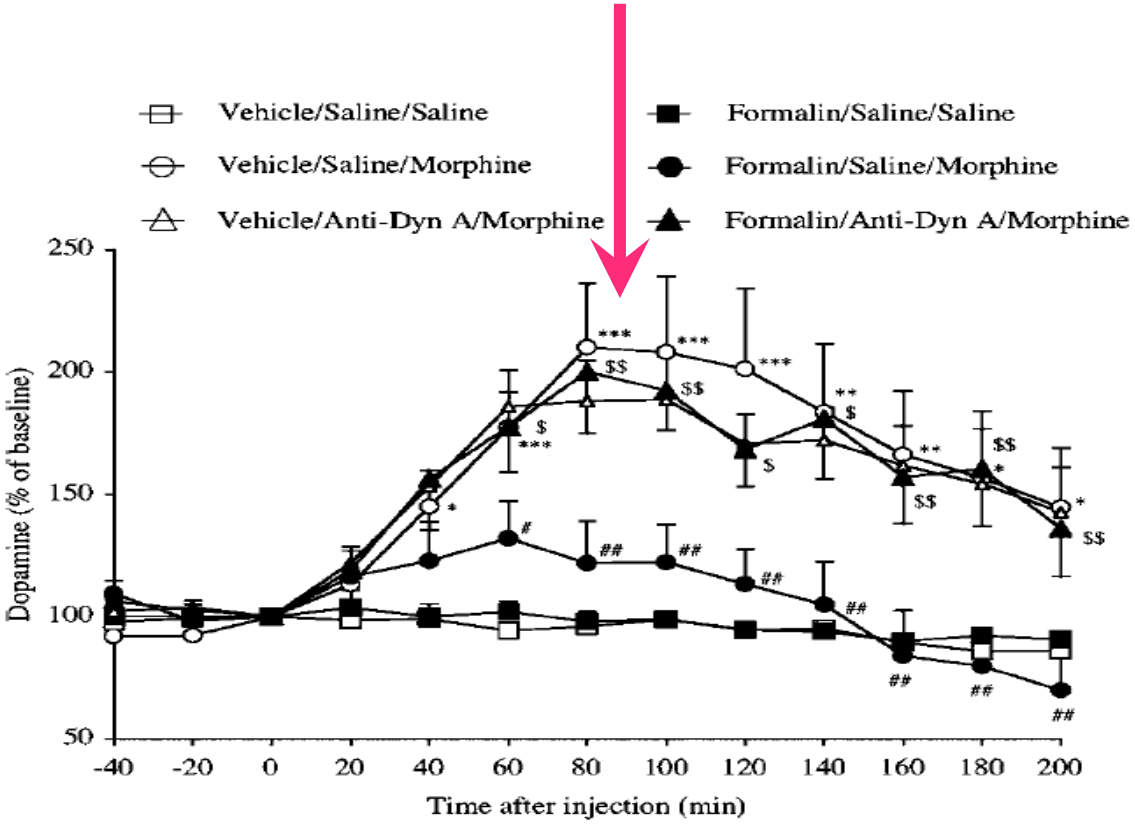
-Médicaments puissants de bonne qualité, accessibles,remboursés par SS

Trafic plus difficile à sanctionner

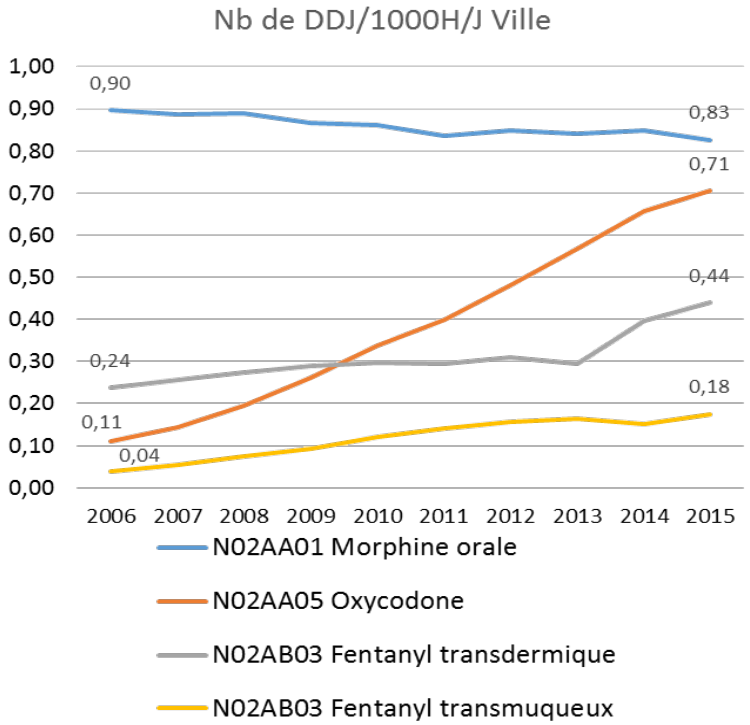
Opioïde : ↗ indirectement libération dopamine dans *n.accumbens* (voie méso-cortico-limbique : circuit récompense)

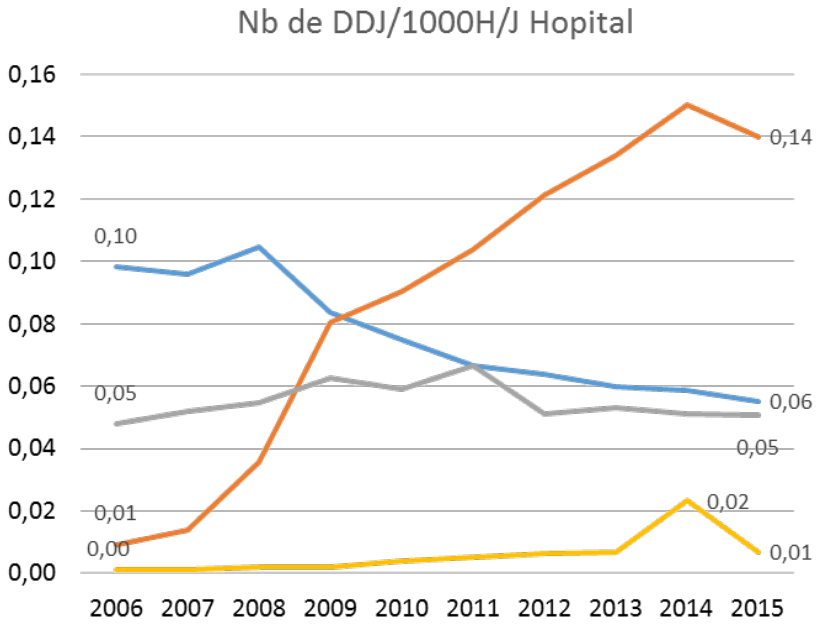


Rappel: davantage de libération dopamine en absence de douleur (Narita et coll, 2005, Rat)

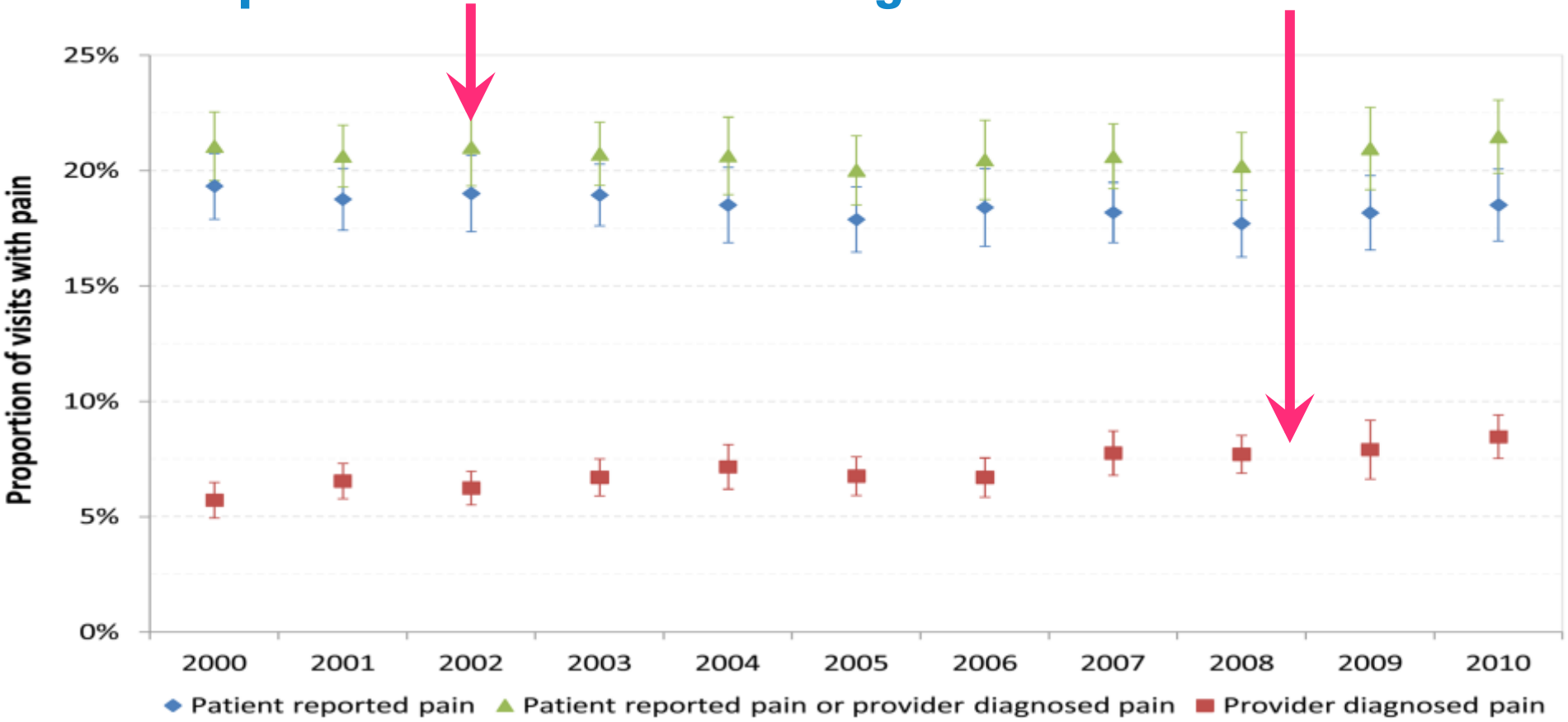


DDJ/1.000H/J de 4 opioïdes en France ↗ oxycodone et fentanyls (2006-15)





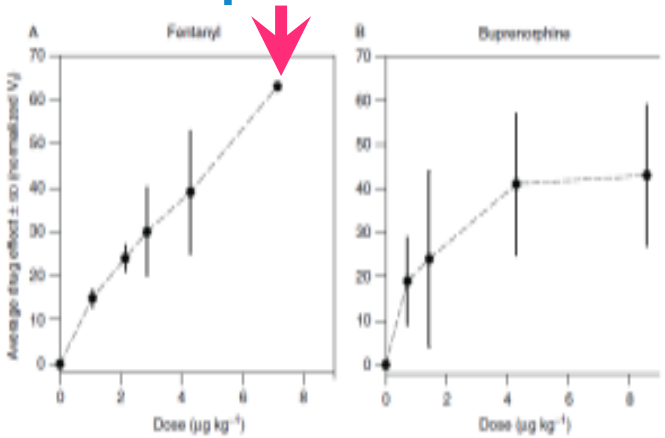
Médecine ambulatoire USA (Daubresse et coll., 2013) Différences entre plainte douloureuse et diagnostic de douleur



Morphine, fentanyl et fentanyloïdes :

des agonistes opioïdes *μ* complets

Dépression respiratoire dose dépendant



≠ des agonistes partiels (effet plafond) : Buprénorphine

Méconnaissance des douloureux traités par opioïdes du risque d'overdose (Wilder et coll., 2016)

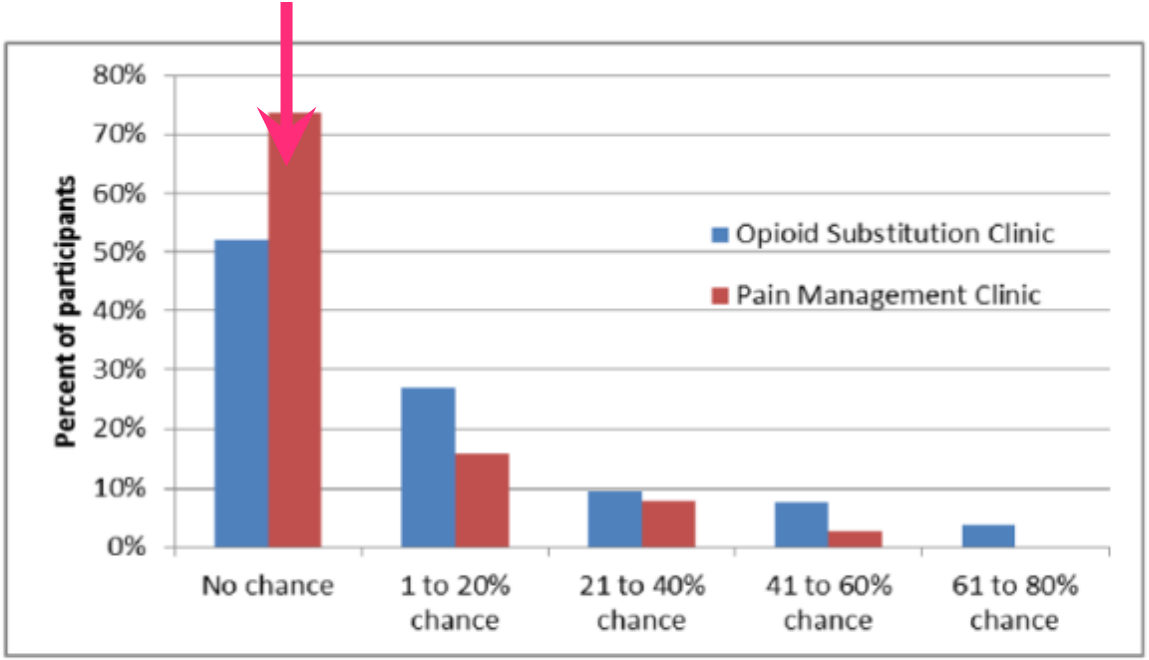
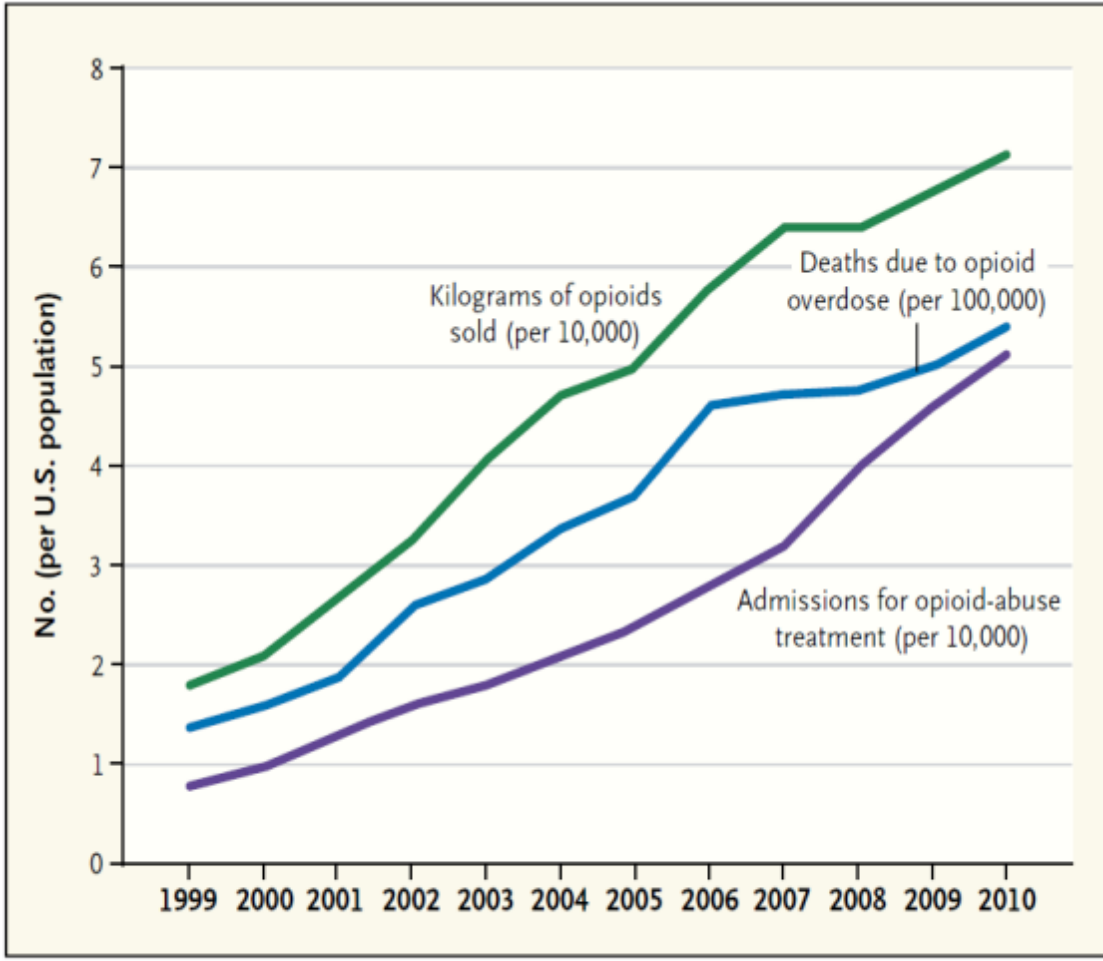


Figure 1.
Participant estimate of risk for overdose on opioids in the next year, using visual analog scale graded from 0–100%

Un «parallélisme» troublant !

USA :
Ventes opioïdes, décès, prise en charge ttt 1999-2010
(Volkow et coll., 2014)



Opioid Sales, Admissions for Opioid-Abuse Treatment, and Deaths Due to Opioid Overdose in the United States, 1999–2010.

USA : médecins et pharmaciens se mobilisent contre cette épidémie des opioïdes

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SPECIAL REPORT

A Proactive Response to Prescription Opioid Abuse

Robert M. Califf, M.D., Janet Woodcock, M.D., and Stephen Ostroff, M.D.

Abusive Prescribing of Controlled Substances — A Pharmacy View

Mitch Betses, R.Ph., and Troyen Brennan, M.D., M.P.H

Un cas clinique montrant :

la persévérance d'un clinicien,..
l'adaptation de toxicologues à l'innovation
….et les bénéfices de la communication !

addictovigilance.fr
le site de l'association française des centres d'addictovigilance

Cas clinique :

- Homme de 41 ans, salarié dans petite ville (01), «non toxicomane»
- Soirée festive avec «proposition cocaïne» : il sniffe cette poudre !
- Coma - hypoventilation - myosis : Réanimation (longue) → guérison
- 2 labos successifs:«**zéro substance psychoactive**»(sang, urines)

  absence d'opiacés, de cocaïne et métabolites
- Clinicien : « C'est sûrement un morphinomimétic
- Demande d'avis au centre d'Addictovigilance

addictovigilance.fr
le site de l'association française des centres d'addictovigilance

Clinicien, toxicologue et communication (2) :

- → Demande d'analyse toxicologique à 3ième laboratoire
- Toxicologue analyste CHU Grenoble, avait «commandé» diverses substances, problématiques aux USA, pour sa« bibliothèque de substances de référence »
- Résultat : ?

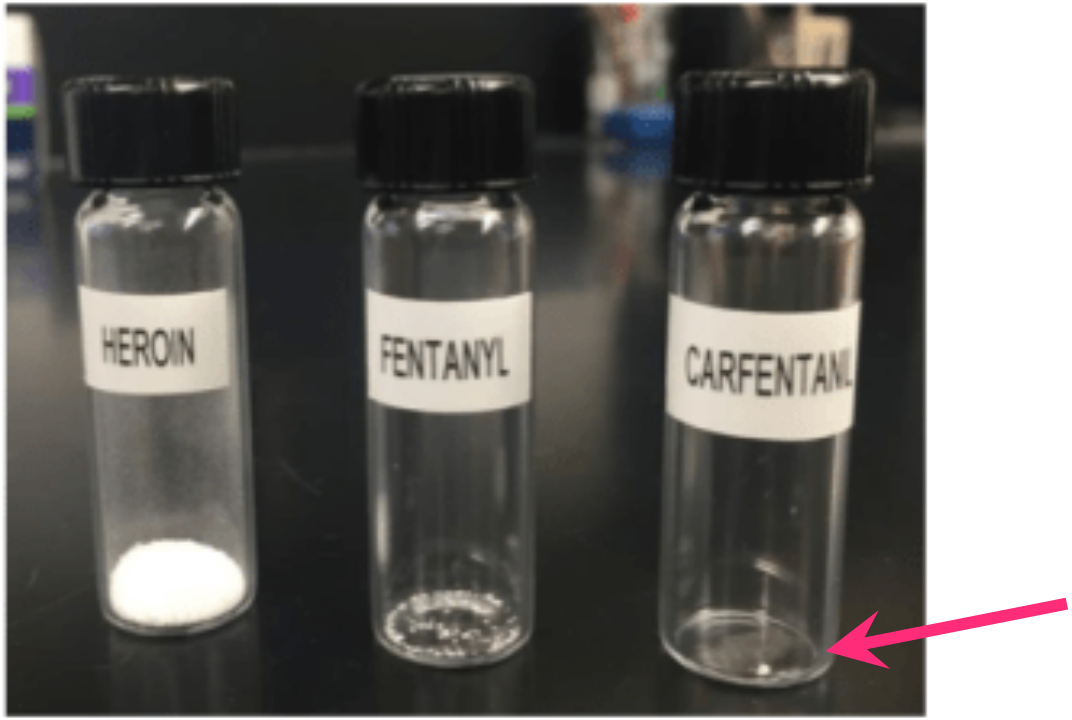
addictovigilance.fr
le site de l'association française des centres d'addictovigilance

Clinicien, toxicologue et addictovigilance (3) :

- Résultat analyse toxicologique : **carfentanil,**

c’est un fentanyloïde (10.000 x morphine)

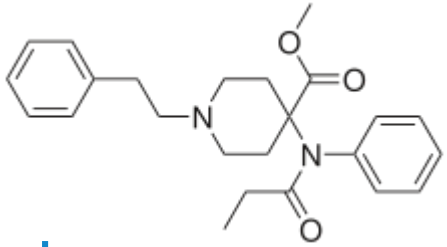
Comparaison doses léthales héroïne, fentanyl et :…



Comparison of lethal doses.[19]

un fentanyloïde

Le carfentanil



- Opioïde « ultra-puissant»
- Etudes expérimentales (C11 carfentanil) ; médicament vétérinaire
- 2 mg Carfentanil pour «incapaciter» un rhinocéros
  (0,9 mg pour un jeune rhinocéros) (1mg C/ 100 mg naltrexone)
- 1 µgramme de carfentanil actif chez l'homme !
- Dizaines de morts aux USA, Canada en 2016 (médias : « centaines »)
- Carfentanil = 10.000 fois effet morphine, très sélectif du récepteur opioïde µ

Risques de la résorption pulmonaire et cutanée

Journal of Analytical Toxicology 2012;36:667–686
doi:10.1093/jat/bks078 Advance Access publication September 20, 2012

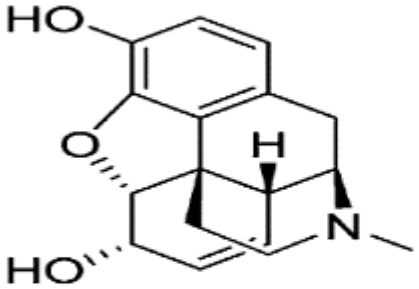
Analysis of Clothing and Urine from Moscow Theatre Siege Casualties Reveals Carfentanil and Remifentanil Use

James R. Riches, Robert W. Read, Robin M. Black, Nicholas J. Cooper and Christopher M. Timperley*

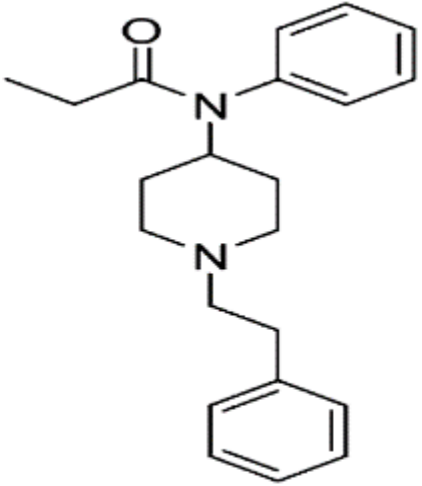
- Carfentanil : <u>arme chimique</u>
  (Moscou, prise d'otages 2002)
  125 otages morts (voie aérienne, cutanée)

- <u>Informer</u> services répressifs, laboratoires, <u>usagers</u> sur risques liés au contact des poudres fentanyloïdes (gants, masques)

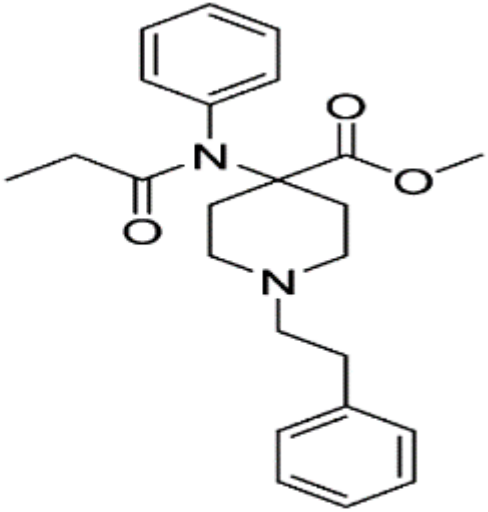
Fentanyloïdes : « toujours plus » !...
….de puissance des opioïdes (agonistes complets)



morphine (1)



fentanyl (2)



carfentanil (3)

Synthèse (1959) du fentanyl (P.Janssen) puis des « fentanyloïdes »,..

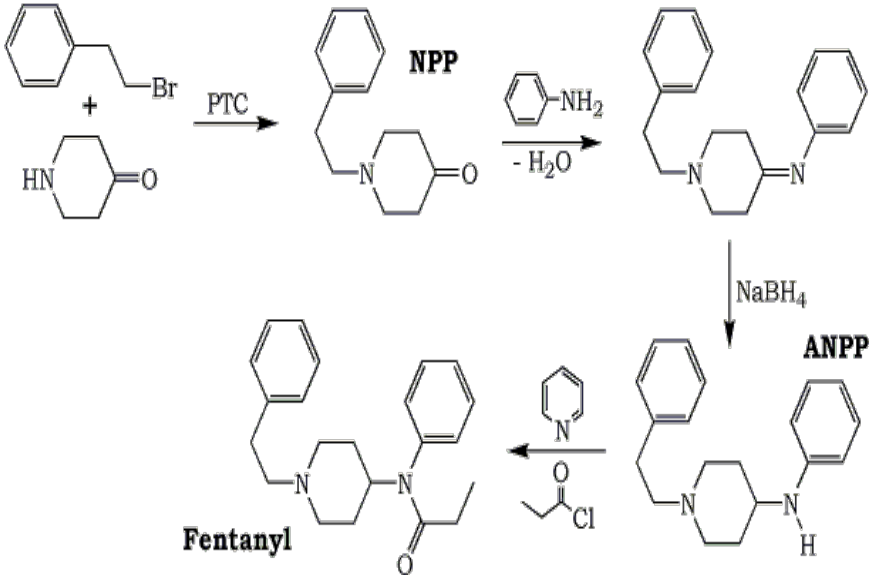
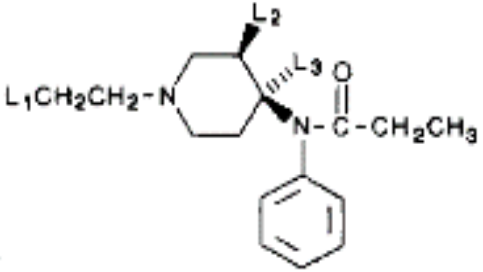
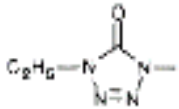


Table I. Structures of Fentanyl and Related Compounds

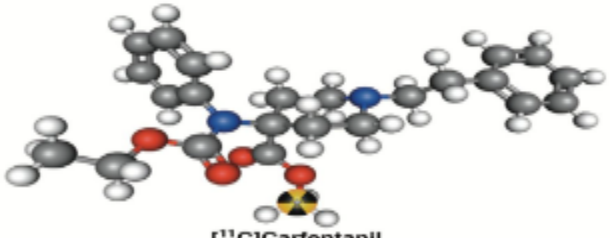


compd	L_1	L_2	L_3
fentanyl (10)	Ph	H	H
carfentanil (11)	Ph	H	$COOCH_3$
sufentanil (12)	2-thienyl	H	CH_2OCH_3
lofentanil (13)[a]	Ph	CH_3	$COOCH_3$
alfentanil (9r)		H	CH_2OCH_3

[a] Cis-(−) enantiomer.

Fentanyl et fentanyloïdes(sufentanil,..*et carfentanil*):

- Puissance d'effet : 100 à *10.000* x effet analgésique de morphine
- Agonistes complets (Dahan et coll., 2005)
- Effets «sélectifs*» sur récepteurs opioïdes μ (même si κ, δ..et **)
- Antagonisable par naloxone, naltrexone



An Updated Synthesis of [^{11}C]Carfentanil for Positron Emission Tomography (PET) Imaging of the μ-Opioid Receptor

Joseph E. Blecha,[1] Bradford D. Henderson,[2] Brian G. Hockley,[2]

* Carfentanil : marqueur cérébral de R.μ

**Récepteurs 5HT .S. sérotoninergique avec IRS:

entre 0,1 et 0,5% (Khoury KM et coll,2015)

Fentanyl et fentanyloïdes (sufentanil,..., *et carfentanil*): Analgésie (anesthésie) :1ère «époque»

Puissance d'effet : Fentanyl = 100 x effet analgésique de morphine

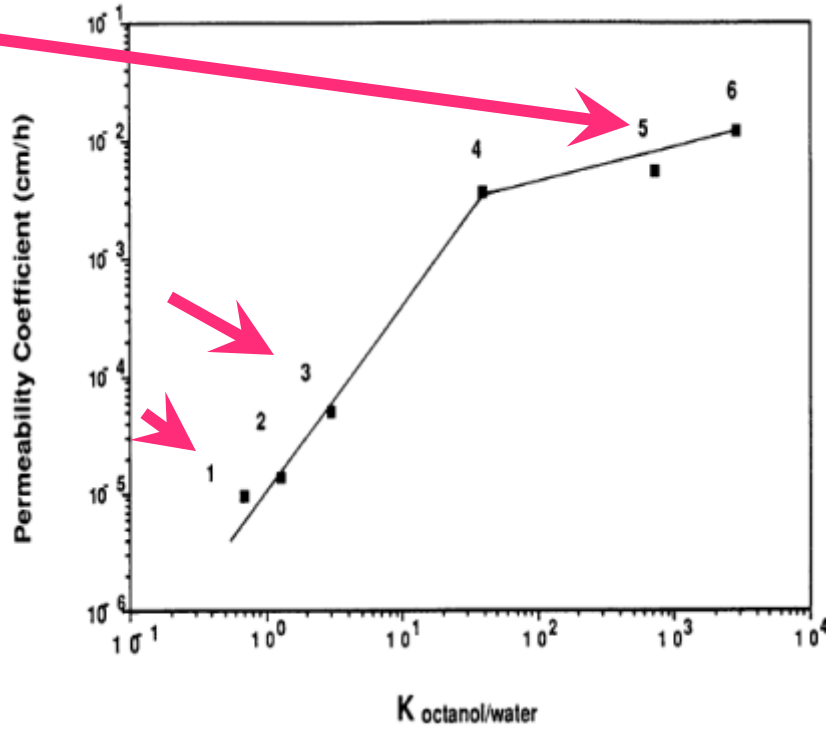
- Analgésie au cours et décours anesthésie (I.V. ou péridurale)
- Utilisation en fonction de puissance d'effet et pharmacocinétique
- Quelques cas d'addiction chez les anesthésistes

Bénéfices (et risques) de la résorption +++ transcutanée des fentanyloïdes:

Fentanyl (5)

Codéine (3)

Morphine (1)



Roy et Flynn, 1989

Fentanyl : analgésie 2ième, 3ième époque

2ième :

- Dispositif transdermique : « douleur chronique sévère non correctement traitée par morphine » (biodisponibilité : 93%)

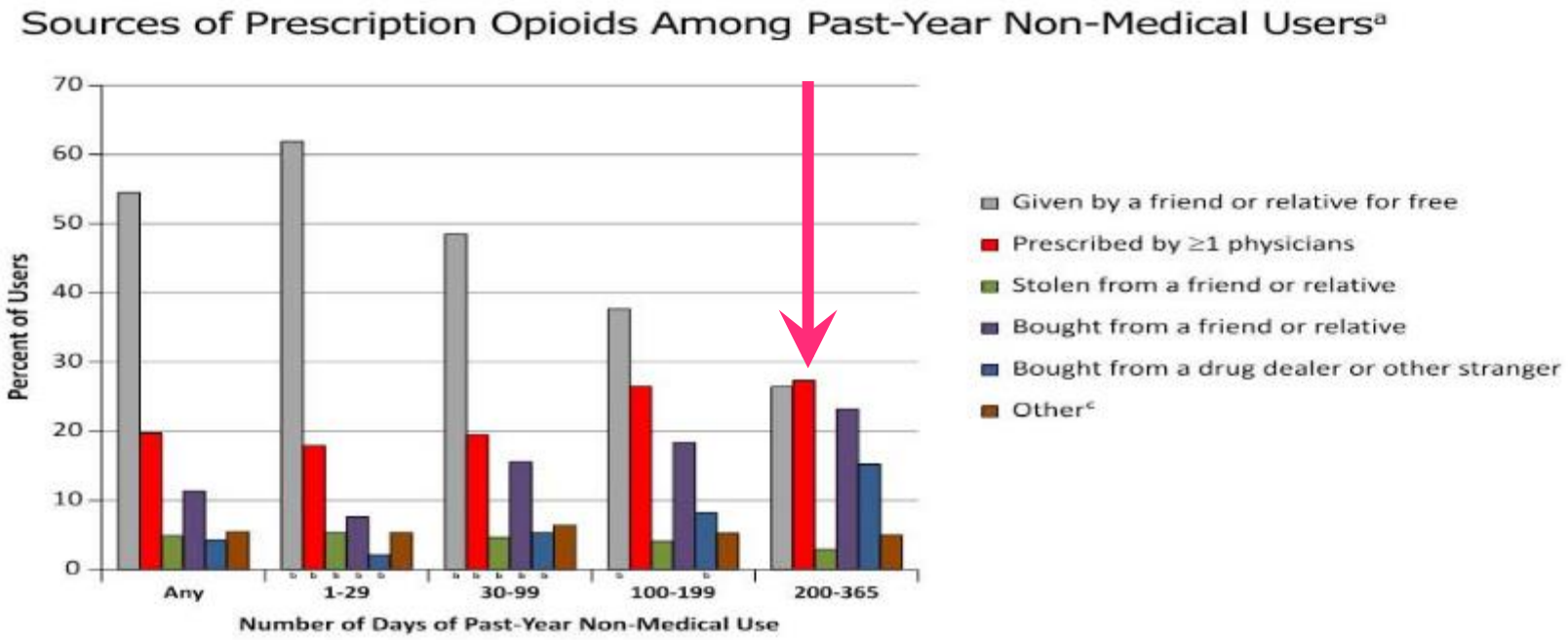
3ième :

- Cp, Spray, etc. : pour accès douloureux paroxystiques chez patients cancéreux (avec ttt de fond : morphine).

! Si douleur régresse et traitement maintenu !

biodisponibilité nasale (89%), buccale (50%), orale (33%)

Addicts US→2011:prescription «longue durée» opioïdes pour usage non médical



[a] Obtained from the US National Survey on Drug Use and Health, 2008 through 2011.[5]
[b] Estimate is statistically significantly different from that for highest-frequency users (200-365 days) ($P < .05$).
[c] Includes written fake prescriptions and those opioids stolen from a physician's office, clinic, hospital, or pharmacy; purchases on the Internet; and obtained some other way.

SOURCE: Jones C, Paulozzi L, Mack K. Sources of prescription opioid pain relievers by frequency of past-year nonmedical use: United States, 2008–2011. JAMA Int Med 2014; 174(5):802-803.

USA : augmentation décès opioïdes 2010-2015

Entre 2014 et 2015 :

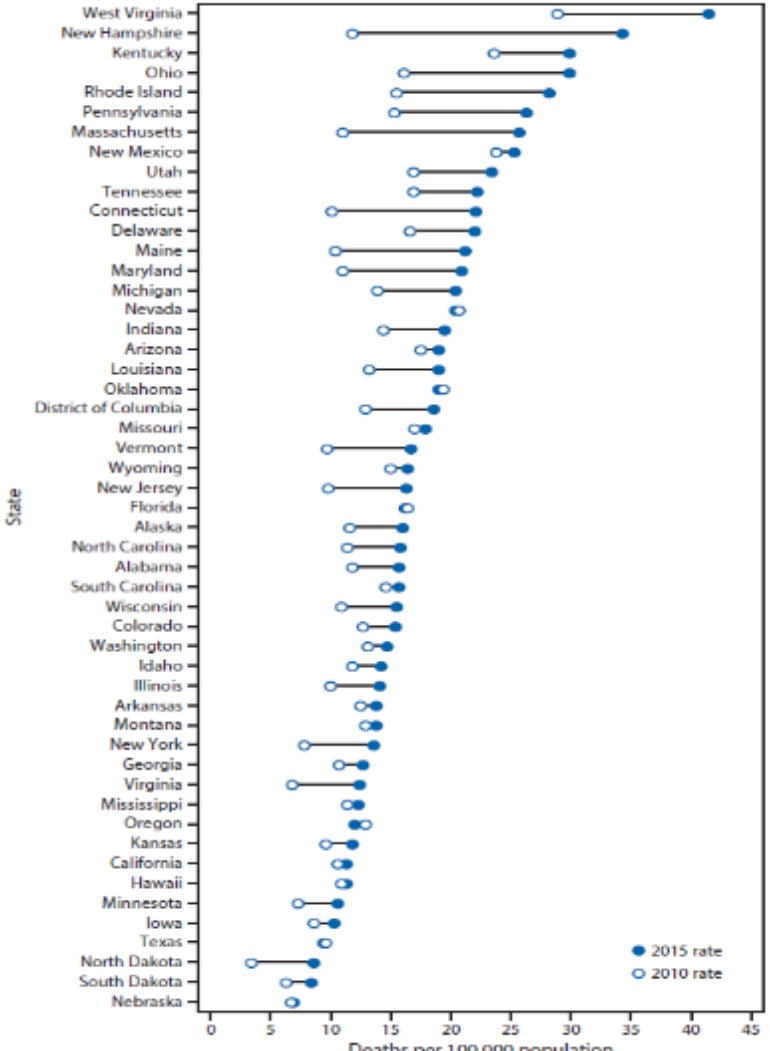
- Fentanyl augmente de 72,2%
- Héroïne augmente de 20,6%
- Méthadone diminue de 9,1%

Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Death United States, 2010–2015

Rose A. Rudd, MSPH

MMWR / December 30, 2016 / Vol. 65 / Nos. 50 & 51 1445

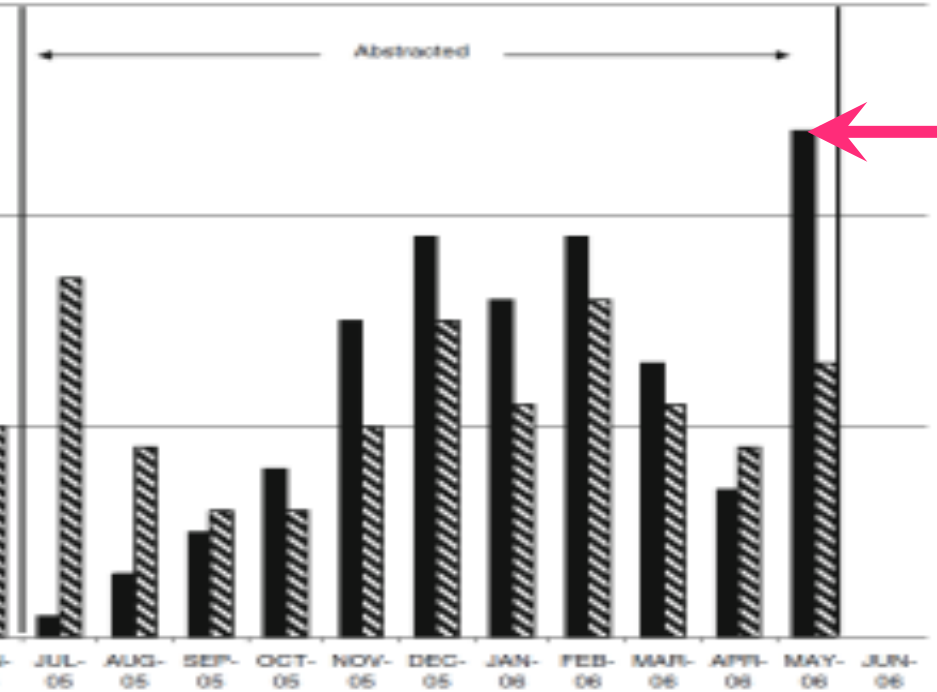
FIGURE. Age-adjusted rate* of drug overdose deaths,† by state — 2010 and 2015§



«Epidémies» US (2006), localisées, décès / fentanyl clandestin («labo» mexicain démantelé, fin 2006)

Exemple du Michigan

J. Med. Toxicol. (2013) 9:106–115



Décès fentanyl > Décès héroïne

Etat du Michigan

Fentanyl-associated Fatalities Among Illicit Drug Users in Wayne County, Michigan (July 2005–May 2006)

D. Adam Algren · Carolyn P. Monteilh · Mohan Punja ·

USA : Causes de l'augmentation des décès associés au fentanyl avant 2016

- Laboratoires clandestins de fentanyl (Mexique,…)
- Augmentation des prescriptions de fentanyl : ++++

Subsys (fentanyl) prescrit hors AMM (hors cancer)

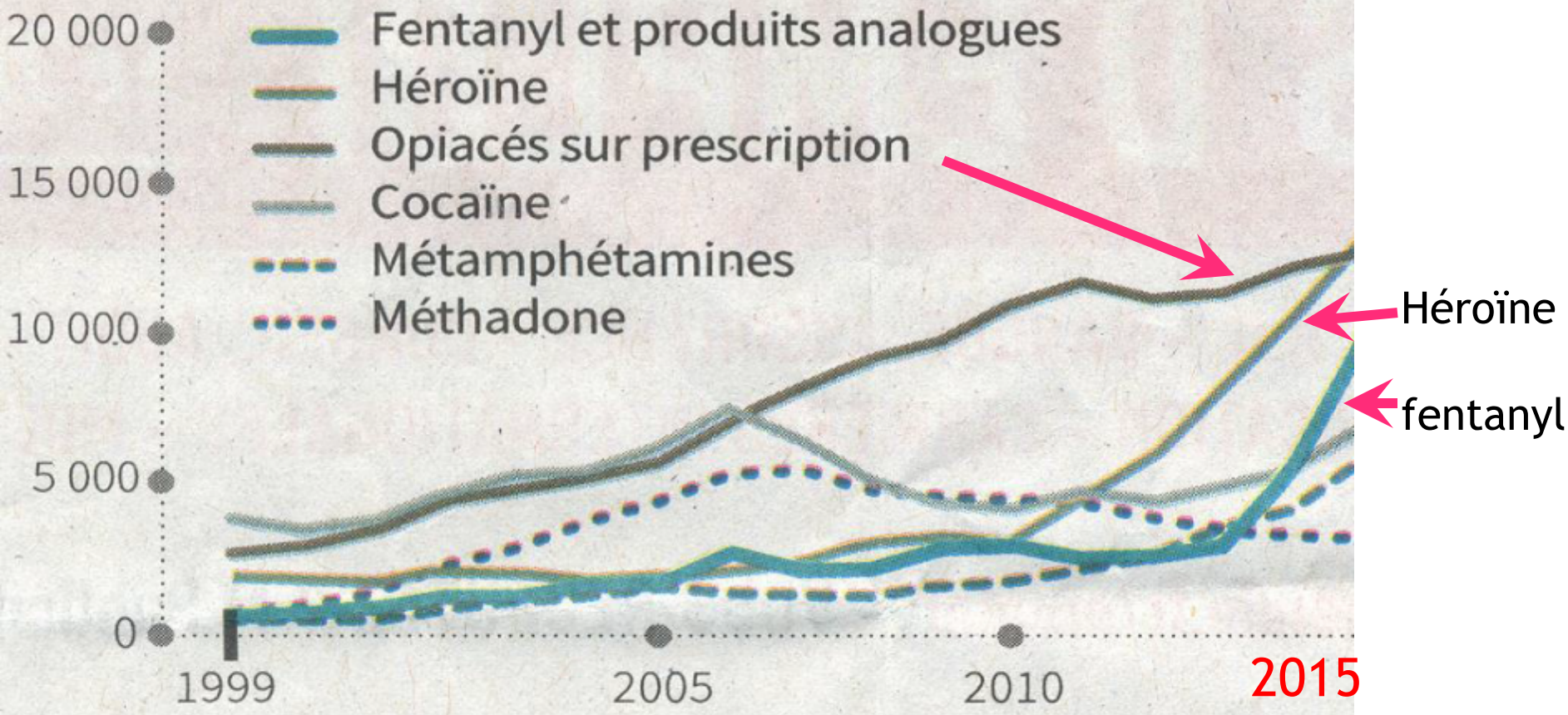
La crise des opiacés secoue les Etats-Unis

Le patron d'Insys est accusé d'avoir corrompu des médecins pour vendre du Subsys

Le Monde

MARDI 31 OCTOBRE 2017

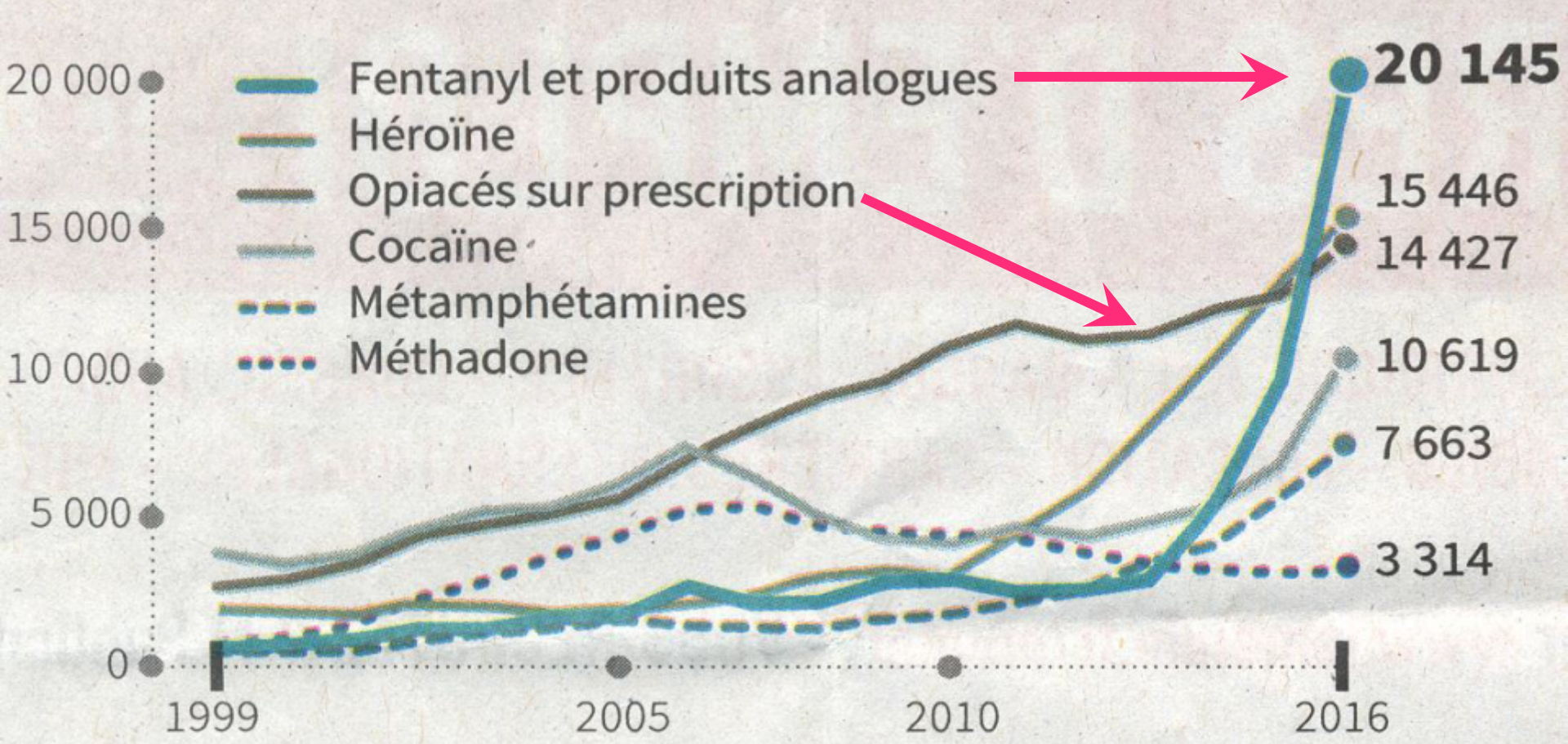
NOMBRE DE MORTS AUX ÉTATS-UNIS PAR OVERDOSE, PAR TYPE DE DROGUE



SOURCES : CDC ; *THE NEW YORK TIMES*

(es

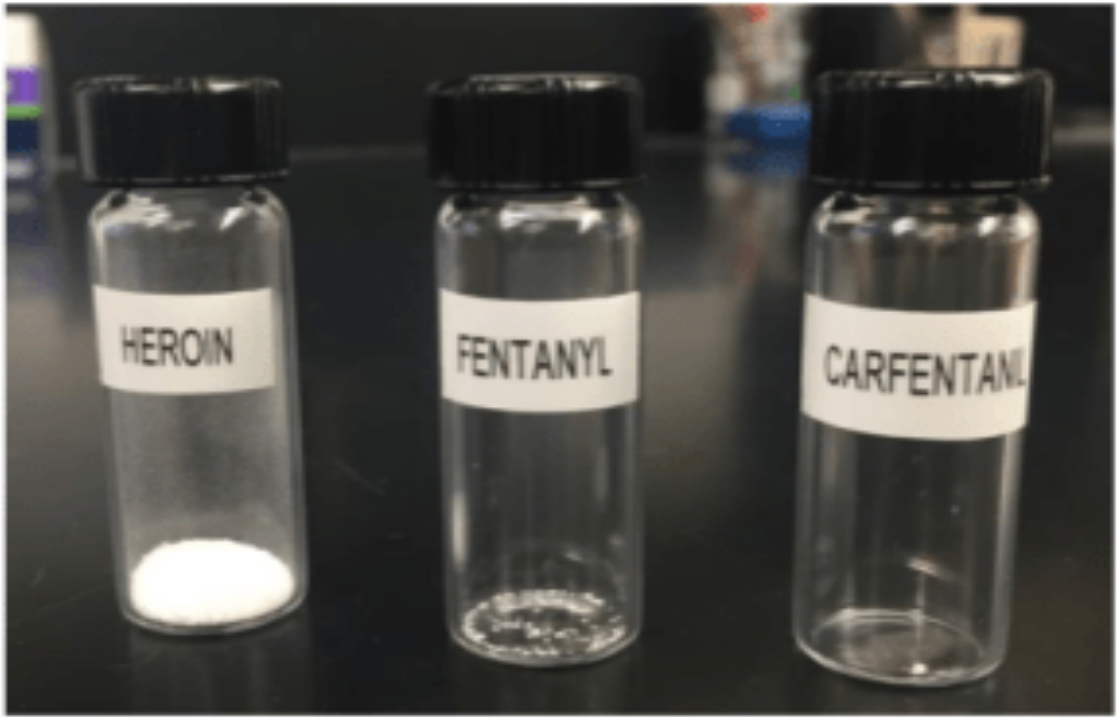
NOMBRE DE MORTS AUX ÉTATS-UNIS PAR OVERDOSE, PAR TYPE DE DROGUE



SOURCES : CDC ; *THE NEW YORK TIMES*

Dose léthale héroïne fentanyl chez homme

Dose léthale héroïne fentanyl carfentanil chez l'homme



Comparison of lethal doses.[19]

DL carfentanil ≈ 1 mg

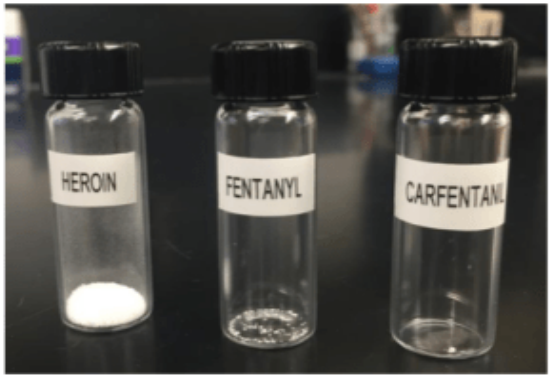
Une synthèse « aisée » («Siegfried»)

http://www.opioids.com/fentanyl/synthesis.html.

- « kitchen lab »
- Chine, Mexique, mais possiblement proche (Europe),
- « La fin des plantes ? » Pas d'aléas de production (politique, eau,..)
- Peu d'aléas de transport (dark web, enveloppe : qq grammes)
- Prix de revient: 1 g héroïne = 65 $; 1 g fentanyloïde = 3,5 $
- 1 g fentanyloïde >> 1.000 doses

«Objectifs d'un producteur» clandestin de substances «récréatives», addictogènes :

- «Production aisée», loin des aléas de la culture des plantes
- Coût faible de production
- Transport aisé (poids)
- Détection analytique «difficile»
- Absence de classement (ONU)
- Puissance d'effet («ultra puissante» !)
- (Ne pas tuer trop rapidement la «clientèle» !)



Comparison of lethal doses.[19]

Des épidémies U.S. actuelles de fentanyloïdes (production clandestine)

- 2016: provenance majoritaire : dark web (Chine ?)
- Carfentanil : 15 morts Alberta décembre 2016
- Carfentanil : participation à 300 overdoses dans 4 états USA sur période de 3 mois
- Centaines de décès liés aux fentanyloïdes

Difficulté à partir de 2015, notamment aux USA :

- Ajout («lace*») éventuel de fentanyl(-oïdes) à héroïne
- L’usager croit à la seule héroïne dans poudre
- Labo tox. peut ne pas détecter pas fentanyl (-oïdes)
- Bandelettes urinaires «spéciales fentanyl» ne détectent pas fentanyloïdes
- Attribution erronée possible du décès à la seule héroïne

*Fentanyloïdes: plus puissants agonistes que héroïne : ce n’est pas une « coupe »!!!

Un début d'épidémie en France en 2016 ?

- Addictovigilants évaluent les cas notifiés (Drôme-Ardèche fin 2016)

  5 décès par «overdose», plus de 10 overdoses (non mortelles)

  2 analyses toxicologiques pour 2 personnes (/5) décédées :

«aucune substance détectée, manifestement responsable des décès»

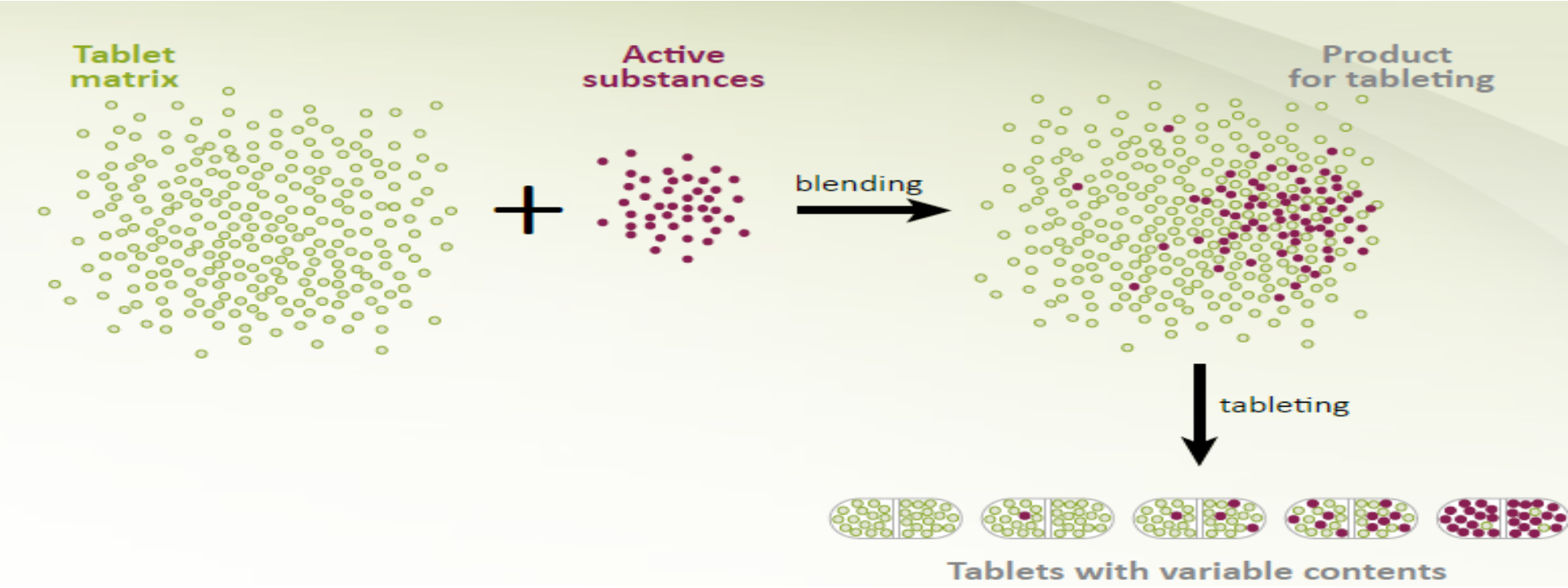
- Info : usagers français achètent fentanyloïdes sur «darknet»
  (et à les «faire analyser» en Espagne)

Notifications spontanées et Décès (D.R.AM.E.S)

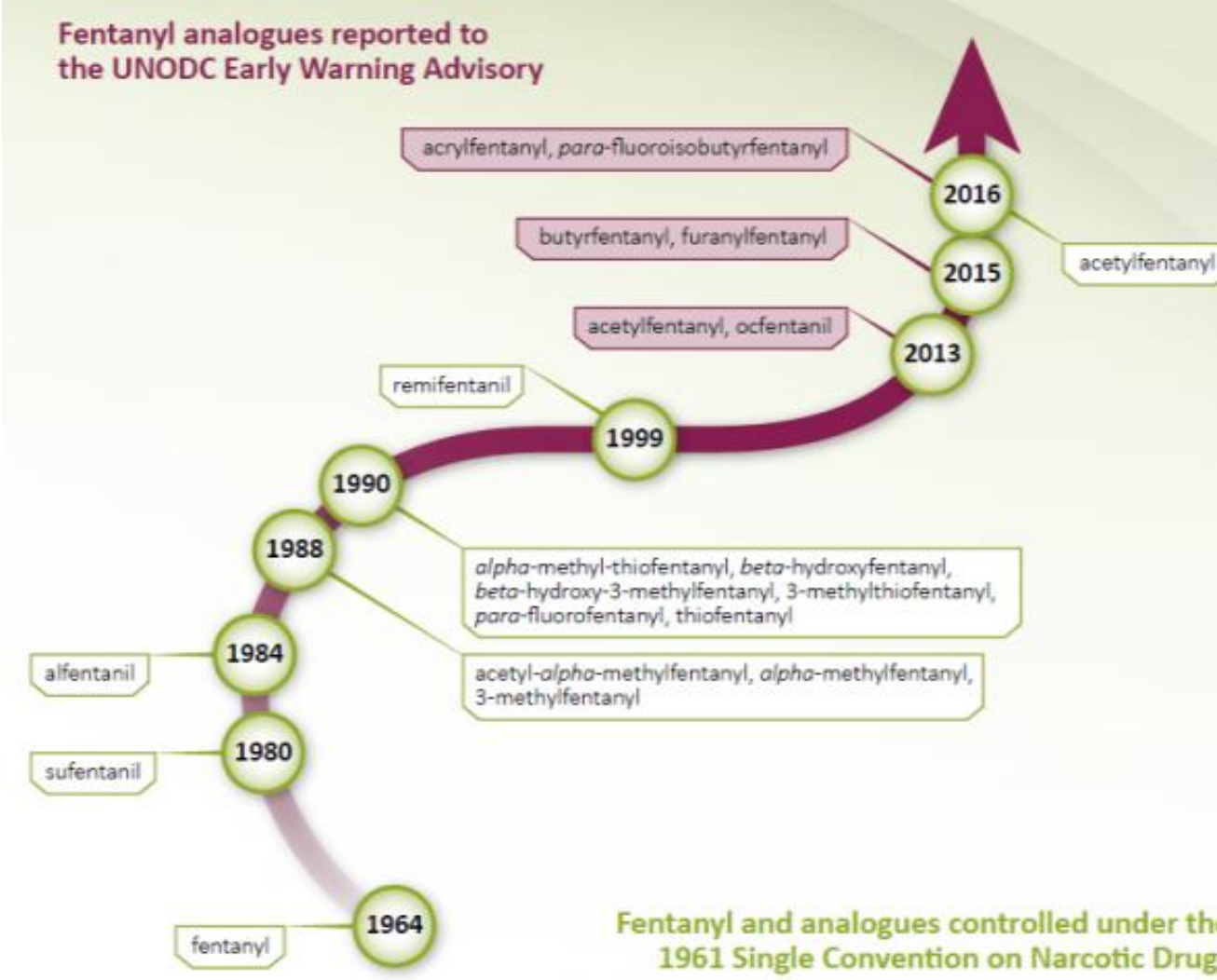
- **Sept. 2016** Haute Savoie Décès après injection. : **Ocfentanil** et héroïne
- Décès en Corse 2016: **ocfentanil**
- **Janvier 2017** Ain . Homme 41 ans Sniff de « cocaïne » Surdosage opioïde. Réanimation. Guérison

  Sang : **Carfentanil** et cocaïne; absence d'autres opioïdes
- 2017 : Homme 38 ans Sniff de « cocaïne » : coma; ; guérison. Tox. :fentanyl

Le risque principal : le mauvais «dosage» par mauvaise répartition dans «doses»



Classement sur liste Stupéfiants ONU 1961 France : 6/2017



«Parade» des labos clandestins : synthèse de fentanyloïdes non classés

Figure 2: Development of new fentanyl analogues by small changes in chemical structures. (**A**) fentanyl, (**B**) acetylfentanyl, (**C**) butyrfentanyl

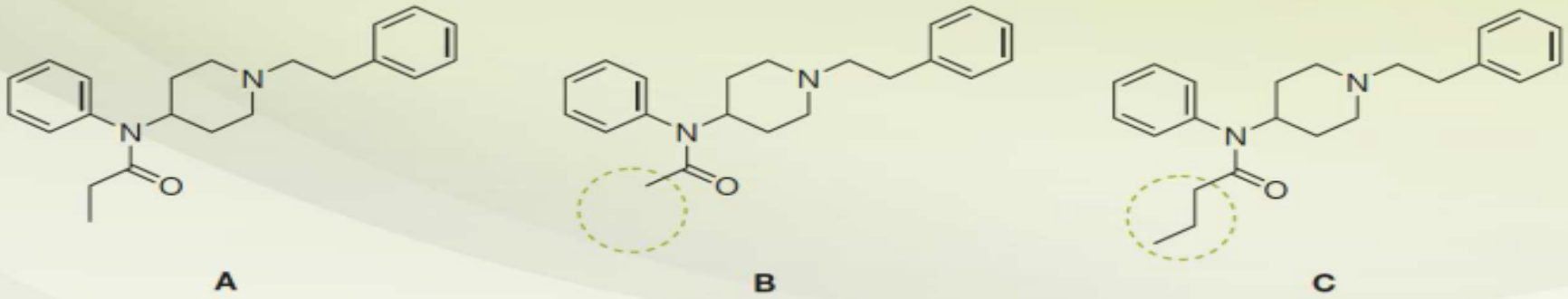


Table 1: NPS fentanyl analogues reported to the UNODC EWA, 2012-2016

Conclusions :

1 Continuer à informer sur risques des fentanyloïdes

2 Savoir que fentanyloïdes proposés comme héroïne ou cocaïne

3 Diagnostic parfois difficile (cocaïne + fentanyloïde ; héroïne)

4 Difficultés analytiques

5 Risques pour manipulateurs poudre (masque, gant) chez douaniers, policiers, laborantins,.. «auxiliaires» (chien renifleur!)

6 Nécessité de dose élevée naloxone / patient

Notification !

Fentanyloïdes :

Partie émergée de «l'iceberg» de :
- la surconsommation française des opiacés
- de la mortalité augmentée par opiacés en France

addictovigilance.fr
le site de l'association française des centres d'addictovigilance

Les Conférences Santé du CHUGA

DES RENCONTRES GRATUITES OUVERTES À TOUS POUR S'INFORMER AVEC DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Soulager la douleur autrement :

place des approches non médicamenteuses

Mardi 23 janvier, à 18 h

Salle Gilbert Faure, Pavillon Vercors

site Nord, Accès Parvis Belledonne, Hôpital Michallon

Mardi 23 janvier, à 18 h

Salle Gilbert Faure, Pavillon Vercors

site Nord, Accès Parvis Belledonne, Hôpital Michallon

Avec :

Albin Guillaud,
Masseur kinésithérapeute au CHU Grenoble Alpes,
doctorant du Laboratoire TIMC-IMAG

Véronique Albaladejo,
Infirmière anesthésiste au CHU Grenoble Alpes,
membre du Comité de Lutte contre la Douleur (CLUD)

Docteur Julien Trautmann,
Médecin de la douleur aux soins palliatifs du CH de Givors,

Docteur Magalie Baudrant,
Pharmacienne au CHU Grenoble Alpes, membre du CLUD.

Programme :

Première partie - Les thérapies complémentaires. Lesquelles, pour qui, pourquoi ?
Deuxième partie - De la communication thérapeutique à l'hypnose
Troisième partie - Apport de l'acupuncture et de la pharmacopée chinoise

CHU GRENOBLE ALPES

Service communication CHUGA Janvier 2018