



Bulletin du RCCET

Nouveaux opioïdes synthétiques dans les produits pharmaceutiques contrefaits et autres drogues illicites

Résumé

- Les produits pharmaceutiques contrefaits sont des produits factices produits de façon illégale dans des laboratoires clandestins. Ils sont produits de façon à ressembler aux produits légitimes.
- La vente de produits pharmaceutiques contrefaits sur le marché illicite prend de l'ampleur. On signale la présence de comprimés contrefaits d'OxyContin®, de Percocet®, de Xanax® et de Norco® (non vendu au Canada) aux États-Unis comme au Canada. Ces comprimés contiennent souvent un opioïde synthétique différent de celui auquel s'attendent les consommateurs.
- Parmi les nouveaux opioïdes synthétiques utilisés dans ces produits, on trouve le fentanyl et les analogues du fentanyl. D'autres substances ayant servi ou dont on pourrait se servir comprennent le W-18*, le U-47700, l'AH-7921 et le MT-45.
- La présence de ces opioïdes synthétiques dans des comprimés et poudres accroît considérablement le risque de surdose chez les personnes qui les consomment, car elles ne connaissent pas les substances qu'elles consomment ou la quantité de substance active qu'elles contiennent.
- Même si l'efficacité de la naloxone n'a pas encore été évaluée pour tous les nouveaux opioïdes synthétiques, en théorie elle devrait temporairement neutraliser leurs effets et devrait donc être administrée immédiatement si on soupçonne une surdose aux opioïdes. Pour certains de ces opioïdes, les effets de la surdose peuvent resurgir lorsque l'effet de la naloxone s'estompe et il pourrait être nécessaire d'administrer une nouvelle dose ou une dose plus élevée. Il est nécessaire de faire le 911 immédiatement après l'administration de la naloxone.
- Lorsqu'on alerte les personnes qui consomment des drogues au sujet des nouveaux opioïdes synthétiques, il faut préciser que c'est la variabilité de la dose d'un comprimé ou d'une poudre à l'autre qui accroît le risque de surdose et non pas simplement la puissance ou la toxicité de la substance en question.
- Pour confirmer l'identité d'un composé particulier, les laboratoires ont besoin d'un échantillon de la substance. Pour faire le dépistage de nouveaux opioïdes à mesure qu'ils apparaissent, les laboratoires de toxicologie doivent les ajouter à leurs méthodes analytiques. Les enjeux courants comprennent le coût, la disponibilité et l'accessibilité des étalons analytiques. De plus, la détection peut s'avérer difficile en raison de la petite quantité de substance qui peut être présente dans un produit ou de leur faible concentration dans le sang ou l'urine en raison de leur puissance.

* Les données récentes portent à croire que le W-18 n'est pas un opioïde. Toutefois, compte tenu de son effet analgésique et du fait qu'il a été mélangé à des drogues vendues de façon illicite comme opioïde, nous l'avons inclus dans le présent bulletin. Pour de plus amples informations, veuillez consulter la clarification de Santé Canada sur sa position sur le W-18 : canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/58866a-fra.php.



- Le fentanyl peut être absorbé par la peau, ce qui pourrait aussi être le cas pour d'autres opioïdes synthétiques. En raison de leur puissance et de leur toxicité et de la possibilité d'une exposition accidentelle, les agents de la paix et toute autre personne qui entre en contact avec ces substances sous forme pure dans des laboratoires clandestins ou des installations de presse de comprimés doivent immédiatement communiquer avec un agent formé pour des opérations dans des laboratoires clandestins ou un chimiste du Service d'analyse de drogues de Santé Canada.

Contexte

Les produits pharmaceutiques contrefaits sont des produits factices susceptibles d'être contaminés, de contenir les mauvais ingrédients actifs ou de n'en contenir aucun¹. Ces produits sont fabriqués de façon illégale dans des laboratoires clandestins et conçus pour ressembler à des produits pharmaceutiques légitimes. En février 2014, le RCCET émettait une alerte selon laquelle des comprimés d'oxycodone contrefaits contenant du fentanyl avaient été détectés et étaient devenus de plus en plus répandus dans diverses communautés canadiennes². L'alerte mentionnait que la présence de fentanyl dans ces comprimés augmentait considérablement le risque de surdose chez les personnes qui les consommaient, car elles ne savaient pas ce qu'elles consommaient (c.-à-d. du fentanyl ou une autre substance active) et ne connaissaient pas la quantité de substance active qui s'y trouvait.

Depuis 2009, de nombreux rapports décrivant une augmentation des décès attribués au fentanyl ont été publiés³. Dans bon nombre de cas, les personnes ne savaient apparemment pas qu'elles consommaient du fentanyl, des analogues de fentanyl ou d'autres nouveaux opioïdes synthétiques. Dernièrement, on a signalé de façon sporadique la présence d'opioïdes synthétiques et de substances autres que le fentanyl dans des comprimés et des poudres vendus sur le marché illicite.

Le présent bulletin décrit certains des nouveaux opioïdes synthétiques qui sont apparus ou qui pourraient apparaître dans des produits pharmaceutiques contrefaits ou dans d'autres drogues illicites. Ces opioïdes comprennent le fentanyl et ses analogues, le W-18†, le U-47700, l'AH-7921 et le MT-45. Le bulletin offre aussi un aperçu de certains des produits pharmaceutiques contrefaits et autres drogues illicites dans lesquels on a détecté de nouveaux opioïdes synthétiques, tel que rapporté dans les médias ou d'autres sources au Canada et aux États-Unis.

Enfin, le bulletin comprend une discussion des implications de ce phénomène pour ceux qui travaillent :

- en santé publique et réduction des méfaits
- dans les services médicaux d'urgence et services d'interventions d'urgence
- dans les laboratoires
- dans les centres antipoison
- dans les services d'application de la loi

Signalements de nouveaux opioïdes synthétiques dans les produits pharmaceutiques contrefaits et autres drogues illicites

Le tableau suivant présente un échantillon non exhaustif de récents signalements d'opioïdes synthétiques apparaissant dans des produits pharmaceutiques contrefaits et autres drogues illicites. L'objectif du tableau est d'illustrer la diversité des produits, leur présence répandue en Amérique du Nord et les substances actives qui y ont été détectées. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive des signalements. (Les signalements rapportés ont été consultés la dernière fois le 2 juin 2016.)

† Les données récentes portent à croire que le W-18 n'est pas un opioïde. Toutefois, il peut être mélangé avec des prétendus opioïdes.



Signalements de nouveaux opioïdes synthétiques

Titre du rapport	URL	Endroit	Date du rapport	Apparition	Active substances
A toxic drug, more powerful than fentanyl, hits Alberta	www.macleans.ca/news/canada/a-new-drug-more-toxic-than-fentanyl-hits-the-streets-in-alberta/	Calgary, Alberta, Canada	Fév. 2016	Comprimés d'oxycodone (CDN 80)	W-18
Warning Issued About Counterfeit Prescription Pills	www.chattanooga.com/2016/2/8/317632/Warning-Issued-About-Counterfeit.aspx	Tennessee, É.-U.A.	Fév. 2016	Comprimés d'oxycodone (A215) Comprimés de Percocet	Fentanyl
RCMP Bust Fentanyl Pill Operation in West Kelowna	www.kelownanow.com/watercooler/news/news/Kelowna/16/03/04/RCMP_Bust_Fentanyl_Pill_Operation_in_West_Kelowna	Kelowna, Colombie-Britannique, Canada	Mars 2016	Comprimés d'oxycodone Comprimés de Percocet	Fentanyl
Fentanyl-Contaminated Street Norco	www.dhhs.saccounty.net/PUB/Documents/AZ-Health-Info/ME-20160325-Health+Alert+-Contaminated+Norco.pdf#search=norco	Sacramento, Californie, É.-U.A.	Mars 2016	Comprimés de Norco [‡]	Fentanyl
Sheriff: Blend of Xanax, fentanyl has killed nine people in Pinellas ⁴	www.tbo.com/pinellas-county/sheriff-blend-of-xanax-fentanyl-has-killed-nine-people-in-pinellas-20160322/	Tampa Bay, Floride, É.-U.A.	Mars 2016	Comprimés de Xanax (G3722 avec trois encoches) Comprimés d'oxycodone (A215, V 4812)	Fentanyl ou fentanyl et alprazolam
Broward man who smuggled synthetic heroin also had new lethal, but legal, street drug	www.sun-sentinel.com/local/broward/fl-fentanyl-broward-sentencing-20160318-story.html	Broward County, Floride, É.-U.A.	Mars 2016	2,5 lb de poudre blanche	W-18
Quebec City police seize \$1.5M worth of fentanyl	www.cbc.ca/news/canada/montreal/fentanyl-quebec-city-police-seized-1.3541118	Québec, Canada	Avril 2016	Comprimés d'oxycodone (CDN100, A215)	Fentanyl
Health Department Alert: Counterfeit Street Pills and Fentanyl-Related Overdoses	ccgoverment.carr.org/ccg/releases/Counterfeit%20pill%20overdose%20Alert.pdf	Westminster, Maryland, É.-U.A.	Avril 2016	Comprimés de Xanax, comprimés d'oxycodone, comprimés de Percocet, comprimés de Norco	Fentanyl
Counterfeit Norco Poisoning Outbreak – San Francisco Bay Area, California, March 25–April 5, 2016	www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6516e1.htm	Région de la Baie de San Francisco, Californie, É.-U.A.	Avril 2016	Comprimés de Norco	Fentanyl, prométhazine, acétaminophène, traces de cocaïne
W-18 Seized in Edmonton (Saisie en déc. 2015; confirmée par test en avril 2016)	www.alert-ab.ca/w-18-seized-in-edmonton/	Edmonton, Alberta, Canada	Avril 2016	4 kg de poudre blanche	W-18

[‡] Les comprimés de Norco produits et vendus de façon légitime contiennent de l'acétaminophène et de l'hydrocodone (325 mg/10 mg). Ils ne sont pas vendus commercialement au Canada.



Nouveaux opioïdes synthétiques

Les substances suivantes sont des nouveaux opioïdes synthétiques dont la présence, confirmée ou non, a été signalée dans des comprimés et poudres saisis, ou qui sont soupçonnés avoir contribué à des décès liés à la drogue en Amérique du Nord. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive et les descriptions ne se veulent pas complètes. Le lecteur est invité, dans la mesure du possible, à consulter des renseignements plus complets⁵.

Fentanyl

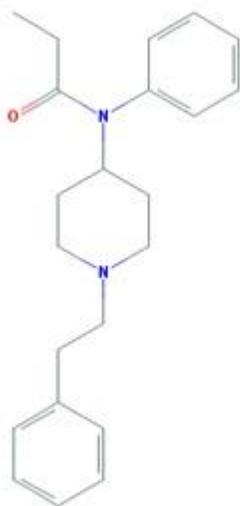


Figure 1. Structure chimique du fentanyl (PubChem CID 3345; C₂₂H₂₈N₂O)

En juin 2013 le RCCET a d'abord remarqué et émis une alerte sur l'apparition et le potentiel de méfaits associés au fentanyl ou aux analogues du fentanyl en vente sur le marché illicite⁵. Depuis ce temps, la présence du fentanyl en tant qu'ingrédient actif dans des comprimés factices d'OxyContin et d'autres poudres a été rapporté régulièrement.

Ressources recommandées

- Know your source? Consulté sur le site www.knowyoursource.ca
- Réseau communautaire canadien d'épidémiologie des toxicomanies. Bulletin du RCCET : Décès impliquant le fentanyl au Canada, de 2009 à 2014, Ottawa, Ont.: Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 2015. Extrait du site www.ccsa.ca/Resource%20Library/CCSA-CCENDU-Fentanyl-Deaths-Canada-Bulletin-2015-fr.pdf.
- Young, M. M., T. Pirie, J. A. Buxton, et F. S. Hosein. « The rise of overdose deaths involving fentanyl and the value of early warning ». *Canadian Journal of Addiction*, vol. 6, n° 3, 2015, p. 13–17. Extrait du site www.csam-smca.org/wp-content/uploads/2016/01/CSAM-December2015.pdf

Analogues du fentanyl

Parfois appelés dérivés du fentanyl ou fentanyls non pharmaceutiques, ces composés comprennent l'acétyl-fentanyl⁶, le butryfentanyl et le 3-méthylfentanyl. Ces trois substances ont été détectées dans des décès liés aux drogues au Canada, mais les nombres précis ne sont pas disponibles. Aux États-Unis, la Drug Enforcement Agency a signalé qu'il y a eu au moins 52 décès confirmés liés à l'acétyl-fentanyl de 2013 à 2015⁷.

Un nouvel analogue du fentanyl, le furanylfentanyl, est apparu au Canada au cours des six derniers mois. Aux États-Unis, depuis la mi-décembre, au moins sept décès ont été causés, du moins en partie, par le furanylfentanyl, selon les résultats des tests toxicologiques reçus cette année⁸. En mars 2016, on a signalé que le furanylfentanyl aurait servi d'ingrédient actif dans de l'héroïne en Illinois, menant au décès d'un homme de 30 ans⁹. Tout comme le fentanyl, les analogues du

§ Les structures chimiques qui figurent dans le présent bulletin proviennent du National Center for Biotechnology Information, base de données de composés PubChem : pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/. Les ressources ont été consultées pour la dernière fois le 2 juin 2016.



fentanyl sont reconnus pour leur toxicité, bon nombre d'entre eux étant considérablement plus toxiques que le fentanyl.**

Ressources recommandées

- Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. *Fentanyl*, 2015. Extrait du site www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl/fr

Acétyl-fentanyl

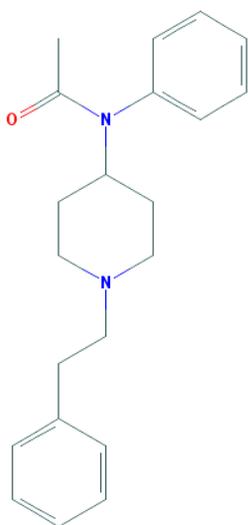


Figure 2. Structure chimique de l'acétyl-fentanyl (PubChem CID 527015; $C_{21}H_{26}N_2O$)

Butyrfentanyl

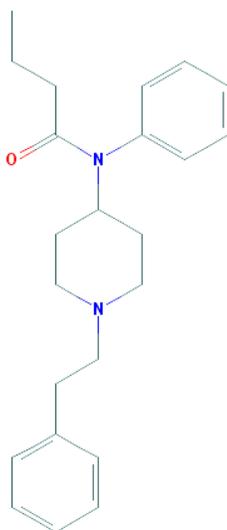


Figure 3. Structure chimique du butyrfentanyl (PubChem CID 621174; $C_{23}H_{30}N_2O$)

3-méthylfentanyl

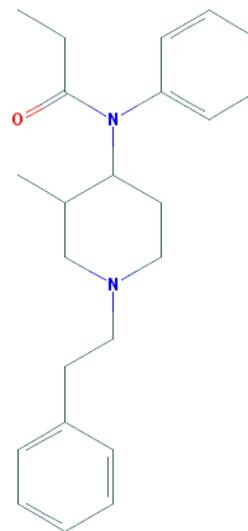


Figure 4. Structure chimique du 3-méthylfentanyl (PubChem CID 61996; $C_{23}H_{30}N_2O$)

** Pour les besoins du présent bulletin, les termes toxicité et puissance sont utilisés de façon interchangeable, car les données probantes portent à croire que le terme puissance peut accroître l'intérêt pour la substance. Même si la puissance et la toxicité sont fortement corrélées, il est reconnu qu'elles sont mesurées à l'aide de méthodes différentes qui peuvent varier en fonction de la substance.



W-18

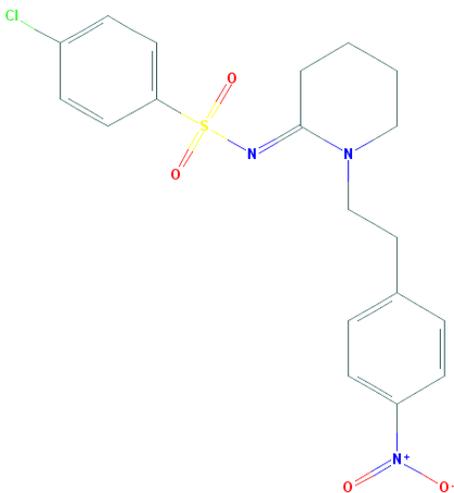


Figure 5. Structure chimique du W-18
(PubChem CID 13373555, 223436564;
C₁₉H₂₀ClN₃O₄S)

Le W-18 a été développé en 1981, à l'Université de l'Alberta, en tant qu'analgésique potentiel. Il fait partie d'une classe de composés, W-1 à W-32, connue sous le nom de la série W. Même s'il figure dans le présent bulletin sur les opioïdes synthétiques, des chercheurs ont récemment déclaré qu'aucune donnée probante ne permet de conclure qu'il s'agit d'un opioïde^{10,11}. Par précaution cependant, et jusqu'à ce que les essais pharmacologiques nécessaires aient été réalisés, le W-18 devrait être considéré comme analgésique potentiellement dangereux pouvant être vendu comme opioïde ou mélangé à d'autres drogues vendues comme étant des opioïdes.

Les composés de la série W ont été brevetés par Edward Knaus, Brent Warren et Theodore Ondrus en 1984¹², mais n'ont jamais été développés par la suite à titre d'analgésiques pharmaceutiques. Il existe très peu d'information sur le W-18 et les autres composés de la série¹³. Bien que la puissance et la toxicité du W-18 aient été rapportées à de nombreuses reprises, le manque de données pharmacologiques fait en sorte que

ces rapports sont de nature spéculative. Selon les données limitées contenues dans le brevet, le W-18 pourrait être un puissant analgésique posant un risque inconnu de surdose. Toutefois il n'y a pas d'information décrivant de façon fiable le mécanisme d'action, la puissance ou la toxicité du composé¹⁴.

Le 9 mai 2016, NMS Labs, un laboratoire de toxicologie judiciaire américain, « confirmait la présence de W-18 dans deux décès non-reliés dans un état du Midwest. À notre connaissance, il s'agit de la première confirmation toxicologique de décès liés à cette drogue¹⁵. » Le 20 mai, le bureau du médecin légiste en chef de l'Alberta émettait une déclaration selon laquelle le W-18 avait été détecté dans un homme qui était décédé. Toutefois, comme la présence d'autres drogues a aussi été détectée, il n'ont pu confirmer que le W-18 était la cause du décès¹⁶.

Le 1 juin 2016, le gouvernement du Canada annonçait qu'il avait, sur recommandation de Santé Canada, publié les dernières modifications ajoutant le W-18 à l'annexe 1 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* et à la partie I de l'annexe de la partie J (Drogues d'usage restreint) du *Règlement sur les aliments et drogues*, ce qui rend illégales des activités comme la production, la possession et le trafic de cette substance¹⁷.

Ressources recommandées

- ForensicToxGuy. (2016, April 24). What do we know about W-18? Extrait du site dosemakespoison.blogspot.ca/2016/04/what-do-we-know-about-w-18.html



AH-7921

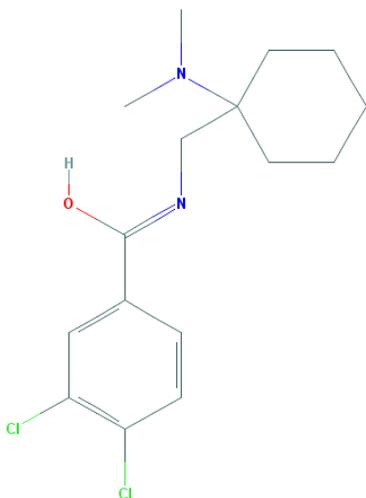


Figure 6. Structure chimique de l'AH-7921 (PubChem CID 275055802; C₁₆H₂₂Cl₂N₂O)

AH-7921 est un opioïde synthétique développé en tant qu'analgésique potentiel par la compagnie pharmaceutique britannique Allen and Hansburys en 1974. Il s'agit d'un agoniste des récepteurs opioïdes μ qui n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacologique chez l'humain¹⁸.

En date de 2015, 16 décès ont été associés à l'AH-7921 en Suède, au Royaume-Uni, en Norvège et aux États-Unis²⁰. Il a été associé à deux décès au Canada. Toutefois, dans un de ces cas, il n'a pas été identifié comme la cause de décès. La façon dont la substance a été consommée n'est pas connue (intentionnellement, par mégarde, en tant qu'ingrédient d'un produit pharmaceutique contrefait ou par inadvertance sous forme de poudre).

Le 1 juin 2016, le gouvernement du Canada annonçait qu'il avait, sur recommandation de Santé Canada, publié les dernières modifications ajoutant le AH-7921 à l'annexe 1 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* et à la partie I de l'annexe de la partie J (Drogues d'usage restreint) du *Règlement sur les aliments et drogues*, ce qui

rend illégales des activités comme la production, la possession et le trafic de cette substance¹⁷.

Ressources recommandées

- Katselou, M., I. Papoutsis, P. Nikolaou, C. Spiliopoulou, et S. Athanaselis. « AH-7921: the list of new psychoactive opioids is expanded », *Forensic Toxicology*, vol. 33, n° 2, 2015 p. 195–201. Extrait du site www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525185/
- Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. EMCDDA–Europol Joint Report on a new psychoactive substance: AH-7921 3,4-dichloro-N-[[1-(diméthylamino)cyclohexyl]methyl] benzamide, 2014. Lisbonne, Portugal: Auteur. Extrait du site www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/816/AH-7921_465209.pdf

U-47700

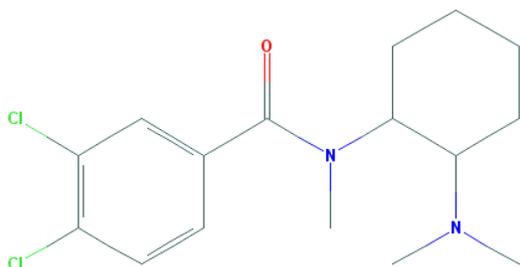


Figure 6. Structure chimique de l'U-47700 (PubChem CID 223436571, 13544015; C₁₆H₂₂Cl₂N₂O)

Autre analgésique qui n'a jamais été mis en marché, l'U-47700 est un agoniste synthétique des récepteurs opioïdes μ développé dans les années 1970 par la compagnie pharmaceutique Upjohn. Il a été dérivé de l'AH-7921. Sa puissance est estimée à sept à huit fois celle de la morphine. Aucune enquête sur les effets de l'U-47700 sur les humains n'a été publiée¹⁹.

Si au moins un rapport indique que cet opioïde aurait été détecté au Canada, il est soupçonné d'avoir contribué à plusieurs décès aux États-Unis⁴.



Ressources recommandées

- Cheney, B. V., J. Szmuszkovicz, R. A. Lahti, et D. A. Zichi. « Factors affecting binding of trans-N-[2-(methylamino) cyclohexyl] benzamides at the primary morphine receptor », *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 28, n° 12, 1985, p. 1853–1864.
- Bluelight. (novembre 2014). 2014 Novel opioid, U-47700 [fil de messages de serveur de liste]. Extrait du site www.bluelight.org/vb/threads/739960-Novel-opioid-U-47700

MT-45

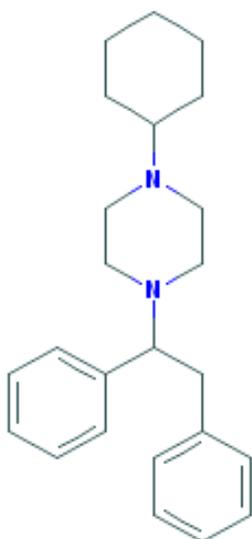


Figure 7. Structure chimique bidimensionnelle du MT-45 (PubChem CID 431865; C₂₄H₃₂N₂)

Le MT-45 est un opioïde synthétique breveté en 1975 par la compagnie pharmaceutique japonaise Dainippon Pharmaceutical²⁰. Aucune étude sur les humains n'a encore eu lieu pour déterminer les effets pharmacologiques ou comportementaux du MT-45²¹. Cependant, sa puissance serait comparable à celle de la morphine et il a été associé à la perte d'audition chez des consommateurs²². Il est associé à moins 28 décès en Suède, de 2013 à 2014, et à deux décès aux États-Unis. Nous n'avons reçu aucune information sur sa présence au Canada.

Le 1 juin 2016, le gouvernement du Canada annonçait qu'il avait, sur recommandation de Santé Canada, publié les dernières modifications ajoutant le MT-45 à l'annexe 1 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* et à la partie I de l'annexe de la partie J (Drogues d'usage restreint) du *Règlement sur les aliments et drogues*, ce qui rend illégales des activités comme la production, la possession et le trafic de cette substance¹⁷.

Ressources recommandées

- Papsun, D., A. Krywaczyk, J. C. Vose, E. A. Bundock, et B. K. Logan. « Analysis of MT-45, a novel synthetic opioid, in human whole blood by LC-MS-MS and its identification in a drug-related death », *Journal of Analytical Toxicology*, vol. 40, n° 4, 2016, p. 313–317.

Implications

Les risques associés à toute consommation de drogue sont considérablement plus importants lorsqu'on consomme un comprimé ou une poudre que l'on présume être un opioïde, sans toutefois en avoir la certitude :

- De **quelle** substance(s) psychoactive(s) il s'agit et sa/leur puissance;
- La **quantité** ou la **dose** de la substance en question.

Certains pensent²³ que l'apparition de plusieurs nouveaux opioïdes synthétiques serait reliée à la mise à l'annexe de 116 composés, dont un certain nombre d'analogues de fentanyl, par le gouvernement chinois en octobre 2015²⁴. Les implications de cette tendance pour les intervenants de santé et de sécurité publique seront abordées dans les sections suivantes.



Implications en matière de santé publique et de réduction des méfaits

Communication d'alertes aux personnes qui consomment des drogues

La présence de substances nombreuses et diverses dans les produits pharmaceutiques contrefaits et autres poudres de production illicite signifie que les personnes qui consomment ces produits en savent très peu sur la ou les substances qu'elles consomment, leur puissance et leur toxicité. Cela les expose à un risque accru de surdose. L'information sur ce qui pourrait se trouver dans les comprimés et poudres qu'ils consomment devrait être communiquée aux consommateurs de drogues.

En 2015, Soukup-Baljak, Greer, Amlani, Sampson et Buxton ont mené une série de groupes de discussion avec des consommateurs de drogues²⁵. Ils ont formulé, à la suite de ces recherches, des lignes directrices destinées à accroître l'efficacité des alertes :

- Les feuillets, les affiches et autres avis devraient éviter certaines expressions, telles que « fort », « intense » ou « plus puissant » qui pourraient susciter l'intérêt de certains consommateurs et avoir pour effet inattendu de conduire à une hausse de la demande pour la drogue en question. De meilleures alternatives seraient « plus toxique », « mortel », « fatal » et « plus concentré » car elles impliquent la notion de méfait.
- Dater les documents d'information pour permettre aux gens de savoir qu'il s'agit d'une préoccupation récente et non d'une problématique courante.
- Inclure des incitations précises à l'action. Si les personnes décident de consommer en dépit du danger, encouragez-les à :
 - Dresser un plan en cas de surdose;
 - Veiller à ce qu'une personne présente soit suffisamment sobre pour appeler le 911 si elle soupçonne une surdose;
 - Commencer par une petite quantité de drogue;
 - Si on soupçonne une surdose, administrer la respiration artificielle et la naloxone et faire le 911.
- Envisager de mentionner certains des symptômes d'une surdose pour que les gens sachent à quoi s'attendre :
- Quelques premiers signes de surdose aux opioïdes : grande somnolence, respiration difficile (qui ressemble à un ronflement pénible), respiration lente et superficielle, peau froide et moite, et insensibilité à la douleur.
- Une affiche du Programme ontarien de distribution des ressources pour la réduction des méfaits illustre ces signes²⁶.

Communication de la toxicité et de la puissance des nouveaux opioïdes synthétiques

L'inclusion des nouveaux opioïdes synthétiques dans des comprimés et des poudres vendus dans le marché illicite soulève d'importantes considérations relativement à la communication du risque que posent ces substances. Lorsqu'on décrit la puissance ou la toxicité de ces opioïdes synthétiques, on affirme souvent que ces drogues sont plusieurs fois plus toxiques ou puissantes que la morphine.

Si les substances comme le fentanyl et les autres opioïdes synthétiques peuvent être de plusieurs ordres de grandeur plus puissantes, et donc possiblement plus toxiques, que la morphine, ceux qui



les achètent dans le marché illicite les rencontrent rarement dans leur forme pure. Les produits qu'ils achètent sont mélangés à des agents de remplissage ou des diluants conçus pour accroître le volume du produit sans augmenter la quantité d'ingrédient actif. Toutefois, les laboratoires clandestins ont de la difficulté à distribuer la substance active de façon uniforme dans un lot de comprimés ou de poudre, particulièrement lorsque la dose active est très petite, comme lorsqu'il s'agit de substances aussi puissantes que le fentanyl. Il en résulte une distribution inégale de substance active, ce qui peut faire en sorte que certains comprimés ou poudres contiennent une petite quantité de substance active, alors que d'autres pourraient en contenir une dose mortelle.

Les médias et les alertes destinés aux consommateurs de drogues ne font souvent pas clairement état de ce détail. Certains partenaires du RCCET qui travaillent pour des programmes de réduction des méfaits mentionnent des rapports anecdotiques de personnes qui, après avoir consommé un comprimé factice d'OxyContin contenant du fentanyl sans subir de surdose ou même d'effet subjectif majeur, rejettent les avertissements des médias et de santé publique prétendant qu'il ne s'agit que d'exagérations ou d'hystérie liée aux drogues. On doit donc faire appel à un langage mesuré et préciser que la variabilité de la dose d'un comprimé ou d'une poudre à l'autre accroît le risque de surdose, et non pas simplement la puissance ou la toxicité de la substance active.

(Information fournie par des membres du RCCET.)

Implications pour les services d'urgence

La triade traditionnelle de la dépression respiratoire, du myosis ou constriction excessive de la pupille et de la baisse du niveau de conscience fait en sorte qu'un urgentologue ou un ambulancier paramédical pensera rapidement à une surdose d'opioïdes. On s'attend à ce que les nouveaux opioïdes synthétiques provoquent ce toxidrome, ou groupe de symptômes à la base d'un diagnostic d'empoisonnement comme le font les opioïdes plus connus, et donc devant être traité comme tout autre toxidrome d'opioïde ou de sédatif. Bien que les tests d'urine ne sont pas encore conçus pour détecter plusieurs des nouveaux opioïdes synthétiques, cette lacune n'a aucune incidence sur la prise en charge des patients présentant des cas d'intoxication aiguë aux opioïdes, car ces patients sont traités en fonction de leur présentation clinique et non des résultats de tests de dépistage de drogues.

Le traitement se concentre sur les soins de soutien avec la protection des voies respiratoires et l'assistance respiratoire et l'exclusion d'une éventuelle co-ingestion. La naloxone peut être administrée pour traiter les surdoses aux nouveaux opioïdes synthétiques, mais il pourrait être nécessaire d'utiliser jusqu'à six fois la dose intraveineuse de 0,4 mg pour le fentanyl en raison de sa toxicité accrue par rapport aux autres opioïdes et de la quantité imprévisible contenue dans chaque comprimé²⁷.

D'ici à ce que des renseignements supplémentaires soient disponibles, le traitement d'une intoxication aux opioïdes synthétiques ne doit pas différer de façon importante du traitement de toute autre intoxication aux opioïdes, sauf pour le fait qu'une dose plus élevée ou que des administrations répétées de naloxone pourraient être nécessaires pour contrer le toxidrome. Compte tenu de la disponibilité grandissante des opioïdes synthétiques et du fait que les consommateurs ne connaissent pas toujours la nature ou la quantité de ce qu'ils ingèrent, les ambulanciers paramédicaux et urgentologues pourraient être appelés à traiter des surdoses aux opioïdes dont la fréquence et la gravité augmentent.

(Renseignements fournis par l'Association canadienne des médecins d'urgence.)

Implications pour les laboratoires

Pour faire le dépistage des nouveaux opioïdes apparaissant sur le marché, les laboratoires de toxicologie doivent les ajouter à leurs méthodes analytiques. Pour ce faire, et pour confirmer



l'identité d'un composé particulier, ils ont besoin d'un étalon analytique (c.-à-d. un échantillon de la substance pour comparaison à l'échantillon faisant l'objet des analyses). Bien que cela puisse paraître simple, les laboratoires doivent surmonter certains défis :

- **Les coûts** : La mise à jour constante des méthodes analytiques du laboratoire est un processus coûteux et bon nombre de laboratoires n'ont pas le temps, le budget ou la technologie pour se tenir à jour dans un environnement aussi changeant.
- **Disponibilité et accessibilité des étalons analytiques** : Les laboratoires éprouvent de la difficulté à obtenir des étalons pour de nouvelles drogues lorsqu'ils ne sont pas disponibles commercialement. De plus, les laboratoires ont souvent à surmonter des obstacles bureaucratiques (p. ex. obtention d'exemptions de Santé Canada relatives à l'importation ou l'achat d'étalons) et des retards lorsqu'ils tentent d'obtenir des étalons analytiques pour drogues interdites par la loi.
- **Détection** : Comme leur puissance accrue peut réduire considérablement la dose efficace de certaines substances par rapport aux opioïdes communs, leur détection peut s'avérer difficile en raison de leur faible concentration dans le sang ou l'urine. Selon les estimations de puissance analgésique découlant d'études sur des rongeurs, on pourrait s'attendre à des concentrations environ 100 fois moindre que le fentanyl pour le W-18.
- **Dépistage de métabolites** : Comme le métabolisme de plusieurs de ces substances est inconnu, le dépistage de métabolites pourrait être problématique. De plus, les étalons analytiques peuvent ne pas exister pour les métabolites. Ainsi, si la substance a été en grande partie métabolisée, il est peu probable qu'on réussisse à détecter la drogue mère. Par exemple, il est possible que le W-18 soit en grande partie métabolisé en un analogue amino et probablement par d'autres voies, ce qui rend la détection de la drogue mère difficile.

En raison de ces défis, l'exposition à de nouvelles substances ne devrait pas être écartée uniquement en fonction de résultats négatifs obtenus en laboratoire.

(Renseignements fournis par le toxicologue en chef, bureau du médecin légiste en chef de l'Alberta, et par des membres du RCCET.)

Implications pour les centres antipoison

Les spécialistes des centres antipoison et les toxicologues médicaux sont préoccupés par la disponibilité accrue des opioïdes synthétiques comme les analogues du fentanyl et, plus récemment, par la saisie de plusieurs autres nouveaux opioïdes synthétiques. Plus précisément, la communauté de la toxicologie médicale est préoccupée par le fait que les connaissances sur la pharmacologie des nouveaux opioïdes sont limitées et que l'efficacité de la naloxone pour neutraliser leurs effets toxiques soit incertaine.

(Renseignements fournis par l'Association canadienne de centres antipoison.)

Implications pour l'application de la loi

L'exposition au fentanyl et à ses analogues a mené à l'hospitalisation de membres des forces policières au Canada comme aux États-Unis. Comme le fentanyl peut être absorbé par la peau, il est essentiel de fournir le matériel de protection personnelle et de contrôle de l'environnement nécessaire pour prévenir la contamination et l'exposition accidentelle pendant une enquête. Compte tenu de la toxicité des nouveaux opioïdes synthétiques, toute exposition éventuelle doit immédiatement être signalée aux services médicaux d'urgence. Les policiers qui se retrouvent dans un laboratoire clandestin ou en présence de presses de comprimés doit communiquer avec un agent formé pour les opérations dans des laboratoires clandestins ou avec un chimiste du Service d'analyse de drogues de Santé Canada afin de prévenir toute exposition ou contamination accidentelle. La GRC



dispose de lignes directrices pour la manutention de substances soupçonnées d'être du fentanyl et autres nouveaux opioïdes synthétiques et pour l'évaluation du risque. Les échantillons doivent être transportés en conformité avec le *Règlement sur le transport des marchandises dangereuses* afin d'éviter que toute personne qui participe au transport soit mise en danger. L'exposition éventuelle à un opioïde synthétique peut donner lieu à une détresse respiratoire et à une perte de conscience. Bien que l'efficacité de la naloxone n'ait pas encore été évaluée pour tous les nouveaux opioïdes synthétiques, en théorie elle devrait temporairement neutraliser les effets d'une exposition accidentelle et devrait donc être administrée. Vous pouvez obtenir de plus amples renseignements sur le transport ou la destruction de nouveaux opioïdes synthétiques auprès de l'Équipe de lutte et d'intervention contre les laboratoires clandestins de la GRC ou du Service d'analyse de drogues de Santé Canada.

(Renseignements extraits de documents préparés pour la GRC et reproduits avec permission.)

Le RCCET continuera à suivre la situation liée aux nouveaux opioïdes synthétiques et autres substances dans les produits pharmaceutiques contrefaits et autres drogues illicites au Canada. Si vous avez des questions, des commentaires, des renseignements à partager ou des corrections à apporter au présent bulletin ou si vous souhaitez vous abonner et recevoir des mises à jour dès que de nouveaux renseignements sont disponibles, veuillez écrire à l'adresse CCENDU@ccsa.ca.

Pour en savoir plus sur le RCCET et pour parcourir les alertes et bulletins précédents, veuillez consulter le site www.CCENDU.ca.

Préparé par le CCLT en partenariat avec le
Réseau communautaire canadien d'épidémiologie des toxicomanies (RCCET)

Le Réseau communautaire canadien d'épidémiologie des toxicomanies (RCCET) est un réseau pancanadien de partenaires communautaires qui s'échangent de l'information sur les tendances locales et les nouveaux enjeux touchant la consommation de substances et qui mettent en commun connaissances et outils propices à une collecte de données plus efficace.

Avertissement : Le CCLT a tout fait pour recenser et compiler l'information la meilleure et la plus fiable disponible sur le sujet, mais il ne peut, compte tenu de la nature de ce bulletin, confirmer la validité de toute l'information présentée ou tirée des liens fournis. Bien que le CCLT ait fait le maximum pour assurer l'exactitude de l'information, il n'offre aucune garantie ni ne fait aucune représentation, expresse ou implicite, quant à l'intégralité, à l'exactitude et à la fiabilité de l'information présentée dans ce bulletin ou de l'information contenue dans les liens fournis.

ISBN 978-1-77178-354-5

© Centre canadien de lutte contre les toxicomanies 2016



Centre canadien de lutte
contre les toxicomanies
Canadian Centre
on Substance Abuse

Le Centre canadien de lutte contre les toxicomanies transforme des vies en mobilisant les gens et les connaissances afin de réduire les méfaits de l'alcool et des drogues sur la société. En partenariat avec des organismes publics et privés et des organisations non gouvernementales, il travaille à améliorer la santé et la sécurité des Canadiens.

Les activités et les produits du CCLT sont réalisés grâce à la contribution financière de Santé Canada. Les opinions exprimées par le CCLT ne reflètent pas nécessairement celles du gouvernement du Canada.



- ¹ Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques. (2016). *Counterfeit Medicine*. Extrait le 2 juin 2016 du site www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/CounterfeitMedicine/
- ² Réseau communautaire canadien d'épidémiologie des toxicomanies. (2014). *Alerte du RCCET : Offre croissante de comprimés contrefaits d'oxycodone contenant du fentanyl*. Ottawa, Ont.: Centre canadien de lutte contre les toxicomanies.
- ³ Réseau communautaire canadien d'épidémiologie des toxicomanies. (2015). *Bulletin du RCCET : Décès impliquant le fentanyl au Canada, de 2009 à 2014*. Ottawa, Ont.: Centre canadien de lutte contre les toxicomanies.
- ⁴ Hall, J. N. (2016, Avril 3). Comprimés contrefaits de « Xanax » et d'oxycodone avec fentanyl. De plus, l'U-4770 et le W-18 confirmés en Floride. Courriel au serveur de liste du National Drug Early Warning System (NDEWS) Network.
- ⁵ Réseau communautaire canadien d'épidémiologie des toxicomanies. (2013). *Alerte du RCCET : Fentanyl illicite*. Ottawa, Ont.: Centre canadien de lutte contre les toxicomanies.
- ⁶ Organisation mondiale de la Santé. (2015). *Acetylfentanyl. Critical Review Report. Agenda item 5.2. Expert Committee on Drug Dependence Thirty-seventh Meeting*. Genève, 16-20 novembre 2015. Extrait le 2 juin 2016 du site www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2_Acetylfentanyl_CRev.pdf
- ⁷ Drug Enforcement Administration. (2015). Acetyl fentanyl (N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylacetamide). Extrait le 2 juin 2016 du site www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/acetylfentanyl.pdf
- ⁸ Cook County Government. (18 avril 2016). Medical Examiner Reports Deaths from Powerful Opioids on the Rise [entrée de blogue]. Extrait le 2 juin 2016 du site www.cookcountyil.gov/2016/04/18/medical-examiner-reports-deaths-from-powerful-opioids-on-the-rise/
- ⁹ Will County Illinois. (2016). 2016 Accidental Overdoses. Extrait le 2 juin 2016 du site www.willcountyillinois.com/County-Offices/Judicial-Services/Coroner/2016-Overdose-Statistics
- ¹⁰ Fournier, A. (24 mai 2016). Edmonton doctor warns dangers of W-18 are still a mystery. *CBC News*. Extrait le 2 juin 2016 du site www.cbc.ca/news/canada/edmonton/edmonton-doctor-warns-dangers-of-w-18-are-still-a-mystery-1.3596971
- ¹¹ Southwick, R. (2 juin 2016). Health Canada defends its position on W-18 in the face of rebuke. *Calgary Herald*. Extrait le 2 juin 2016 du site calgaryherald.com/news/local-news/health-canada-defends-its-position-on-w-18-in-the-face-of-rebuke
- ¹² Knaus, E. E., B. K. Warren, et T. A. Ondrus. (1984). Brevet n° 399 994 des É.-U., Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- ¹³ ForensicToxGuy. (24 avril 2016). What do we know about W-18? [entrée de blogue]. Extrait le 2 juin 2016 du site dosemakespoison.blogspot.ca/2016/04/what-do-we-know-about-w-18.html
- ¹⁴ Southwick, R. (1 juin 2016). Health Canada statements on W-18 misleading, potentially wrong, experts warn. *Calgary Herald*. Extrait le 2 juin 2016 du site calgaryherald.com/news/local-news/health-canada-statements-on-w-18-misleading-potentially-wrong-experts-warn
- ¹⁵ Logan, B. (9 mai 2016). W18 Confirmed in two fatalities in Illinois. Courriel au serveur de liste du National Drug Early Warning System (NDEWS) Network.
- ¹⁶ Gouvernement de l'Alberta. (2016). *Statement from the Office of the Chief Medical Examiner about an opioid-related death* [communiqué de presse]. Extrait le 2 juin 2016 du site www.alberta.ca/release.cfm?xID=417931935A88D-C031-5522-169EF74255EB6F7C
- ¹⁷ Gouvernement du Canada. (1 juin 2016). Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (parties G et J – léfétamine, AH-7921, MT-45 et W-18). *Gazette du Canada*, Partie II, 150(11). Extrait le 2 juin 2016 du site www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2016/2016-06-01/html/sor-dors106-fra.php
- ¹⁸ Katselou, M., I. Papoutsis, P. Nikolaou, C. Spiliopoulou et S. Athanaselis. « AH-7921: the list of new psychoactive opioids is expanded », *Forensic toxicology*, vol. 33, n° 2, 2015, p. 195-201.
- ¹⁹ Blanckert, P. (2016). *FACT SHEET: U47700* [fiche de renseignements]. Extrait le 2 juin 2016 du site www.me-assist.com/wp-content/uploads/2016/01/Fact-Sheet-U-47700.pdf
- ²⁰ Nishimura, H., H. Uno, K. Natsuka, N. Shimokawa, M. Shimizu, et H. Nakamura. (1976). Brevet n° 541 351 des É.-U.. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- ²¹ Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. (2014). *Risk Assessment Report of a new psychoactive substance: 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine (MT-45)*. Lisbonne, Portugal: Author. Extrait le 2 juin 2016 du site www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/70/MT-45_Risk_Assessment_Report_485096.pdf
- ²² Nakamura, H. et M. Shimizu. « Comparative study of 1-cyclohexyl-4-(1, 2-diphenylethyl)-piperazine and its enantiomorphs on analgesic and other pharmacological activities in experimental animals », *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, vol. 221, 1976, p. 105-121.
- ²³ Armstrong, D. (2016, Avril 26). Chinese labs modify deadly fentanyl to circumvent ban on sales to US. *STAT*. Extrait le 2 juin 2016 du site www.statnews.com/2016/04/26/chinese-sell-modified-fentanyl/
- ²⁴ Office des Nations Unies contre la drogue et le crime. (2015). China: China announces controls over 116 New Psychoactive Substances. Extrait le 2 juin 2016 du site www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/83b02e73-4896-4ed5-944c-51a7646647aa
- ²⁵ Soukup-Baljak, Y., A.M. Greer, A. Amlani, O. Sampson et J.A. Buxton. « Drug quality assessment practices and communication of drug alerts among people who use drugs », *International Journal of Drug Policy*, vol. 26, n° 12, 2015, p. 1251-1257.
- ²⁶ Programme ontarien de distribution des ressources pour la réduction des méfaits. (2012). *Opioid overdose signs and symptoms: Don't use alone* [affiche]. Extrait le 2 juin 2016 du site www.ohrdp.ca/wp-content/uploads/pdf/SignsSymptoms.pdf
- ²⁷ Boyer, E.W. « Management of opioid analgesic overdose », *New England Journal of Medicine*, vol. 367, n° 2, 2012, p. 146-155.