

## Les opioïdes : quand un médicament devient une drogue

N. Donzé<sup>1</sup>, M. Augsburger<sup>2</sup>, <sup>1</sup>Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion, <sup>2</sup>Centre Universitaire Romand de Médecine Légale, Lausanne et Genève

### Introduction

Depuis plus d'un siècle, la morphine et les opioïdes sont indiqués pour le traitement de la douleur. Cependant, les opioïdes possèdent également des effets analgésiques, des effets dépressifs du système nerveux central, ainsi qu'une action euphorisante, qui peuvent alors favoriser un mésusage. Le trouble de l'utilisation des opioïdes (TUO) peut apparaître lors d'une mauvaise utilisation de ces substances. L'usage thérapeutique des opioïdes présente un risque de survenue d'un comportement addictif du patient, et par conséquent demande une utilisation prudente. Lorsqu'on parle d'opioïdes, on entend les substances naturelles et synthétiques qui agissent sur l'un des trois principaux récepteurs aux opioïdes (mu, kappa, delta). Les plus connus sont la morphine, son dérivé synthétique l'héroïne (diacétylmorphine), la codéine, le tramadol, le fentanyl, la méthadone, ou encore l'oxycodone. A noter qu'en cas d'intoxication aiguë aux opioïdes, un antagoniste est utilisé comme antidote, la naloxone.

### Epidémiologie

Selon un rapport de l'OMS publié en 2014, il apparaît qu'à l'échelle mondiale 69'000 personnes meurent chaque année d'une overdose d'opioïdes, et qu'environ 15 millions de personnes souffrent d'une addiction à cette famille de substances. Aux États-Unis, qui vit depuis plusieurs années une épidémie de mésusage des opioïdes, sur les 70'000 overdoses fatales, 2/3 concernent une prise massive d'opioïdes. Environ 3 millions de personnes de plus de 12 ans annonçaient un abus de médicaments antidouleurs en 2015, alors qu'entre 2011 et 2016, il y a eu 33'154 cas de décès par overdose d'oxycodone aux États-Unis, souvent en lien avec consommation d'alcool, de benzodiazépines ou d'autres sédatifs.

### Les opioïdes synthétiques

Les opioïdes agissent sur les récepteurs du système endorphinique (mu, kappa, delta) et produisent notamment les effets suivants : antalgie, analgésie, myosis, dépression respiratoire, sédation, constipation et euphorie. C'est généralement cette euphorie qui est recherchée lors d'un mésusage médicamenteux. On observe depuis quelques décennies que l'héroïne n'est plus l'opioïde le plus abusé, mais qu'elle est remplacée comme drogue d'abus par des substances comme l'oxycodone, le fentanyl ou des dérivés du fentanyl.

de nos jours, les effets addictogènes de l'oxycodone ont été mis en évidence, expliquant certainement le fait qu'à côté de l'héroïne et du fentanyl, l'oxycodone est le troisième opioïde qui a contribué aux décès par overdose aux États-Unis.

Si l'oxycodone reste un excellent traitement de la douleur, avec moins d'effets secondaires que la morphine (constipation, nausée, vertiges), elle présente également un fort potentiel addictogène qui ne doit pas être sous-estimé. Des études ont d'ailleurs mis en évidence que l'oxycodone active de manière plus importante le système de la récompense que la morphine. Elle doit être donc utilisée avec prudence.

### Fentanyl

Le fentanyl [2] est un analgésique central de type morphinomimétique, synthétisé en 1960 en Belgique. Le fentanyl présente 17 fois plus d'affinité que la morphine pour les récepteurs mu pour une puissance analgésique 50 à 100 fois supérieure à la morphine. Le fentanyl possède une demi-vie d'élimination plus longue que celle de la morphine. Il peut être administré par voie intraveineuse, intramusculaire, par voie orale ou transdermique. Depuis 1963, il est utilisé comme médicament en anesthésie, et depuis les années 1980, on observe qu'il est également consommé par voie intraveineuse à des fins récréatives, non thérapeutiques. Le fentanyl [3] est parfois consommé en mélange avec de l'héroïne ("fake heroin") ou de la cocaïne. Des mélanges avec de l'oxycodone, de l'hydrocodone ou de l'alprazolam ont également été observés. Enfin, plus récemment, des dérivés du fentanyl, comme par exemple, le tetrahydrofurfanylfentanyl (THFF) ou l'ocfentanyl qui est 200 fois plus puissant que la morphine ou l'alpha-méthylfentanyl, dont l'isomère cis est 7000 fois plus puissant que la morphine, ont été mis en évidence sur les marchés clandestins. L'acétylfentanyl a été détecté dans des solutions pour cigarettes électroniques ou dans des boissons alcoolisées sous le nom d'opium synthétique".

### Dosage

Un dépistage par immunochimie permet de suggérer la présence d'un opiacé (morphine, codéine ou héroïne), d'oxycodone, de fentanyl, de méthadone et de buprénorphine, selon le test employé. L'utilisation de la LC-MS/MS (chromatographie liquide couplé à un spectromètre de masse en tandem) permet une identification et un dosage des opioïdes suivants : morphine, codéine, 6-mono-acétyl-morphine (métabolite spécifique de l'héroïne), buprénorphine, dextrométhorphan, dihydrocodéine, fentanyl, hydrocodone, hydromorphone, méthadone, nortilidine, oxycodone, oxymorphone, péthidine, tapentadol, tramadol, métabolites du tramadol, dextrophane, naloxone, et nalmeffene.

### Matériel et tarif

	Echantillon	Position OPAS	Coût (CHF)
Immunochimie	Urine	1686.00	19.4 / 13
Dosage LC-MSMS*	Urine* et sang*	1661.00	140
	Méconium (nouveau-né)*		
	Cheveux*		200**

\* Réalisé au Centre universitaire romand de médecine légale (CURML)  
 \*\*Non remboursé

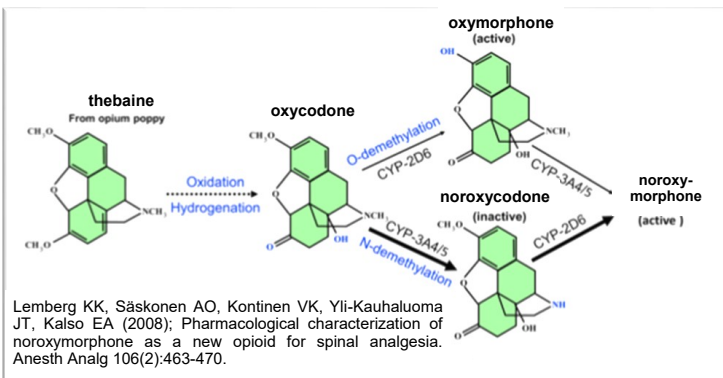


Figure 1 : Oxycodone synthèse et métabolisme

### Oxycodone

L'oxycodone, notamment substance active de l'Oxycontin® [1] appartient à la famille des plus puissants composés analgésiques pour le traitement de la douleur modérée à sévère. Chimiquement similaire à la morphine, elle a été synthétisée pour la première fois en Allemagne en 1916. Elle est considérée comme un opioïde semi-synthétique, car elle est le produit de la modification chimique d'un des alcaloïdes du pavot, la thébaïne (Figure 1). L'oxycodone est souvent prescrit pour le traitement de douleurs aiguës associées à des blessures traumatiques, postopératoires ou à des cancers. Comme l'oxycodone semblait présenter moins d'effets secondaires que la morphine et qu'elle a été présentée sans effet addictif majeur, elle a souvent été préférée dans les prescriptions contre la douleur. Cependant,

### Références

- Eric Strain, Andrew J Saxon, Michael Friedman. Opioid use disorder: Epidemiology, pharmacology, clinical manifestations, course, screening, assessment, and diagnosis, UpToDate, Apr 2021
- Ines Tabarra et al. Novel synthetic opioids. *Forensic Sciences Research*, 2019; vol. 4, no. 2, 111-140
- Katarzyna Kuczynska et al. Abuse of fentanyl: An emerging problem to face. *Forensic Sci Int.*, 2018 Aug; 289:207-214

### Personnes de contact

Nicolas Donzé  
 Dr Marc Augsburger

nicolas.donze@hopitalvs.ch  
 marc.augsburger@chuv.ch

## Opioide: Wenn Arzneimittel süchtig machen

N. Donzé<sup>1</sup>, M. Augsburg<sup>2</sup>, <sup>1</sup>Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten, <sup>2</sup>Universitätszentrum für Rechtsmedizin der französischsprachigen Schweiz, Lausanne und Genf

### Einleitung

Seit über einem Jahrhundert sind Morphium und Opiode in der Schmerztherapie indiziert. Opiode haben jedoch nicht nur schmerzstillende Wirkung, sondern unterdrücken auch das zentrale Nervensystem und wirken euphorisierend, sodass es zu Arzneimittelmisbrauch kommen kann. Eine unsachgemässe Einnahme dieser Stoffe kann Opioidsubstanzstörungen (OUD) zur Folge haben. Die therapeutische Anwendung der Opiode birgt für den Patienten eine Suchtgefahr und erfordert daher Vorsicht bei der Einnahme. Zu den Opioiden zählen natürliche und synthetische Substanzen, die an einem der drei wichtigsten Opioidrezeptoren wirken (My, Kappa, Delta). Die bekanntesten unter ihnen sind Morphium, sein synthetisches Derivat Heroin (Diacetylmorphin), Codein, Tramadol, Fentanyl, Methadon oder auch Oxycodon. Bei einer akuten Opioidvergiftung kommt Naloxon als Antagonist und Gegengift zum Einsatz.

### Epidemiologie

Einem Bericht der WHO aus dem Jahre 2014 zufolge sterben jedes Jahr weltweit 69.000 Personen an einer Überdosis an Opioiden und rund 15 Millionen sind nach einer Substanz aus dieser Stoffklasse süchtig. In den USA, wo Missbrauch von Opioiden seit mehreren Jahren auf der Tagesordnung steht, gehen 2/3 der 70.000 tödlichen Fälle von Überdosierungen auf Opiode zurück. Rund 3 Millionen Menschen über 12 Jahren waren 2015 von Schmerzmittelmisbrauch betroffen. Von 2011 bis 2016 starben in den USA 33.154 Patienten an einer Überdosis Oxycodon, häufig bei gleichzeitigem Alkoholmissbrauch oder bei gleichzeitiger Einnahme von Benzodiazepinen und anderen Tranquillizern.

### Synthetische Opiode

Opiode setzen an den Rezeptoren des Endorphinsystems (My, Kappa, Delta) an und wirken dabei vor allem wie folgt: analgetisch, anästhetisch, miotisch, atemunterdrückend, sedierend, verstopfend und euphorisierend. Es ist hauptsächlich die Euphorie, die zum Arzneimittelmisbrauch verleitet. Seit mehreren Jahrzehnten ist Heroin nicht mehr das am häufigsten missbräuchlich angewendete Opioid, sondern Substanzen wie Oxycodon, Fentanyl oder Fentanylderivate, die als Rauschmittel an seine Stelle getreten sind.

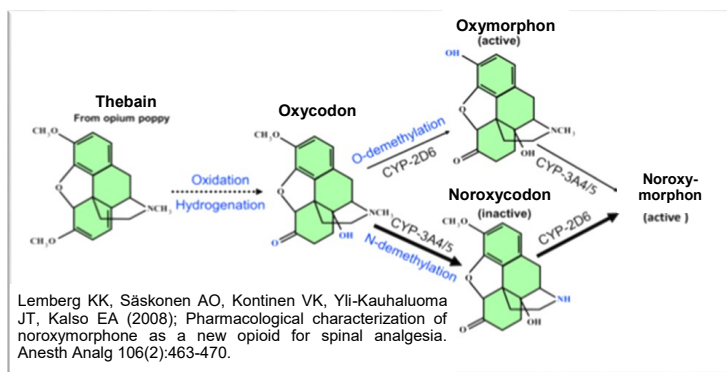


Abb. 1 : Oxycodon Synthese und Metabolismus

### Oxycodon

Oxycodon, vor allem sein Wirkstoff Oxycontin® [1], zählt zur Familie der stärksten analgetischen Zusammensetzungen in der Behandlung von mässigen bis starken Schmerzen. Chemisch ähnelt es dem Morphium; es wurde erstmals 1916 in Deutschland synthetisiert. Es gilt als halbsynthetisches Opioid, da es das Produkt der chemischen Veränderungen von Thebain, einem der Alkaloide des Mohns, ist (Abbildung 1). Oxycodon wird oftmals zur Behandlung von akuten Schmerzen infolge von traumatischen Verletzungen, nach einer Operation oder bei Krebserkrankungen verschrieben. Da bei Oxycodon scheinbar weniger Nebenwirkungen als bei Morphium auftreten und es als kaum süchtig machend beworben wurde, kam es bei der Verschreibung von schmerzstillenden Medikamenten vorzugsweise zum Einsatz. Heute jedoch wurde die süchtig machende Wirkung von Oxycodon nachgewiesen.

Dies erklärt sicherlich die Tatsache, dass Oxycodon nach Heroin und Fentanyl bei den Todesfällen durch Überdosierung von Opioiden in den USA an dritter Stelle steht.

Ogleich Oxycodon nach wie vor hervorragend für die Schmerztherapie geeignet ist und weniger Nebenwirkungen auftreten als bei Morphium (Verstopfung, Übelkeit, Schwindelgefühl), so birgt es ebenso ein hohes, nicht zu unterschätzendes Suchtpotenzial. Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass Oxycodon das Belohnungssystem stärker anregt als Morphium, weshalb es nur mit grösster Vorsicht anzuwenden ist.

### Fentanyl

Fentanyl [2] ist ein zentrales Analgetikum mit morphinomimetischen Eigenschaften, das 1960 in Belgien synthetisiert wurde. Fentanyl zeigt im Vergleich zu Morphium eine 17-mal höhere Affinität zu den My-Rezeptoren und eine 50- bis 100-mal höhere analgetische Wirksamkeit. Auch seine biologische Halbwertszeit ist länger als bei Morphium. Es kann intravenös, intramuskulär, oral oder durch die Haut verabreicht werden. Seit 1963 kommt es als Medikament in der Anästhesie zum Einsatz und seit den 1980er-Jahren lässt sich beobachten, dass es auch intravenös als Freizeitdroge und nicht nur zu therapeutischen Zwecken genutzt wird. Fentanyl [3] wird manchmal unter Beimischung von Heroin («Fake-Heroin») oder Kokain konsumiert. Auch Mischungen mit Oxycodon, Hydrocodon oder Alprazolam wurden ermittelt. In jüngster Zeit schliesslich wurden Fentanyl-derivate, darunter Tetrahydrofuranfentanyl (THFF) oder Ocfentanyl, das 200-mal stärker als Morphium wirkt, sowie Alpha-Methylfentanyl mit einem 7000-mal stärkeren cis-Isomer als bei Morphium auf dem Schwarzmarkt nachgewiesen. Acetylfentanyl wurde in Lösungen für E-Zigaretten oder in alkoholischen Getränken unter der Bezeichnung «synthetisches Opium» gefunden.

### Dosierung

Durch die immunchemische Erkennung lässt sich der Verdacht auf ein Vorhandensein von Opiaten (Morphium, Codein oder Heroin), Oxycodon, Fentanyl, Methadon oder Buprenorphin je nach angewendetem Test erhärten. Über eine Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS/MS) können folgende Opiode und ihre Dosierung bestimmt werden: Morphium, Codein, 6-Monoacetylmorphin (ein spezielles Stoffwechselprodukt des Heroins), Buprenorphin, Dextromethorphan, Dihydrocodein, Fentanyl, Hydrocodon, Hydromorphon, Methadon, Nortilidin, Oxycodon, Oxymorphon, Pethidin, Tapentadol, Tramadol und seine Stoffwechselprodukte, Dextrophan, Naloxon und Nalmefen.

### Material und Tarif

	Probe	OPAS-Position	Kosten (CHF)
Immunochemie	Urin	1686.00	19.4 / 13
LC-MSMS-Dosierung*	Urin* und Blut*	1661.00	140
	Mekonium (Neugeborenes)*		
	Haare*		200**

\* Durchgeführt im Universitätszentrum für Rechtsmedizin der französischsprachigen Schweiz (CURML)  
\*\*Nicht erstattet

### Literatur

- Eric Strain, Andrew J Saxon, Michael Friedman. Opioid use disorder: Epidemiology, pharmacology, clinical manifestations, course, screening, assessment, and diagnosis, UpToDate, Apr 2021
- Ines Tabarra et al. Novel synthetic opioids. *Forensic Sciences Research*, 2019; vol. 4, no. 2, 111-140
- Katarzyna Kuczynska et al. Abuse of fentanyl: An emerging problem to face. *Forensic Sci Int.*, 2018 Aug, 289:207-214

### Ansprechpartner

Nicolas Donzé  
Dr. Marc Augsburg

nicolas.donze@hopitalvs.ch  
marc.augsburger@chuv.ch