

Cette note a été
élaborée par l'OFDT



Réalisé en collaboration
avec le CEIP de CAEN¹

PHENACETINE

Produit de coupe de la cocaïne en augmentation

Note d'information SINTES du 29 novembre 2007

DCI (Dénomination Commune Internationale...) :
phénacétine

Autres dénominations : acétophénétidine,
N-(4-éthoxyphényl) acétamide, ...

La phénacétine est depuis plusieurs années de plus en plus utilisée comme produit de coupe de la cocaïne. Cette pratique, en augmentation depuis 2002, a atteint récemment des niveaux encore jamais observés.

Cette note présente un état des lieux chronologique des événements concernant la phénacétine et les différents éléments disponibles permettant d'estimer sa toxicité à court et moyen terme.

PRESENTATION DU PRODUIT

Précurseur du paracétamol, cette molécule a été commercialisée en France jusqu'en 1994 pour ses propriétés antalgiques (antidouleur) et antipyrétiques (baisse de la fièvre).

Les doses thérapeutiques recommandées sont alors de 0,25g à 1,5g² (par voie orale) et les contre-indications de la phénacétine sont les suivantes³ :

- Insuffisance rénale
- Toxicomanie
- Insuffisance hépato-cellulaire.

Les précautions d'emploi étaient un déficit en G6PD (Enzyme de métabolisation dont le déficit conduit à une anomalie des globules rouges).

Les spécialités contenant de la phénacétine ont commencé à être retirées de la vente au cours des années 80 du fait de sa toxicité rénale et de son potentiel carcinogène. En 1994, plus aucune spécialité contenant de la phénacétine n'était commercialisée en France.

LA PHENACETINE DANS LES PRODUITS CIRCULANTS

Données issues du dispositif SINTES/OFDT :

■ Enquête spécifique cocaïne 2006

En 2006, 374 échantillons de cocaïne ont été recueillis dans le cadre du dispositif SINTES autour de 9 agglomérations Françaises. La phénacétine est retrouvée associée à la cocaïne dans 189 échantillons (soit 51% des échantillons analysés) avec une répartition géographique hétérogène : Entre 70% et 90% à Bordeaux et Toulouse et respectivement 10% et 17% à Marseille et Lille.

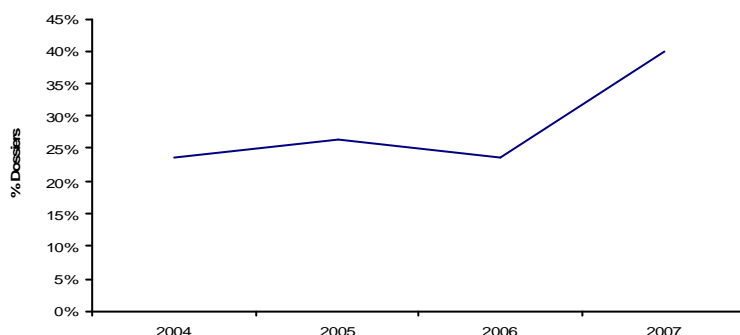
La présence possible de phénacétine dans la cocaïne n'est pas connue des usagers.

En effet, ceux-ci ne rapportent pas plus d'effets inattendus mais trouvent le produit, lorsque la phénacétine est présente plus souvent de mauvaise qualité. En outre, 55% des poudres coupées à la phénacétine contiennent un autre produit de coupe (en particulier le diltiazem, principe actif du Tildiem®).

Données des autorités judiciaires :

- Selon l'OCRTIS (Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants), la phénacétine était présente dans 40% des saisies de cocaïne lors du 1er trimestre 2007, dans 27% en 2005 et dans 23% en 2006⁴.

Tableau de l'évolution des dossiers de saisies de cocaïne contenant de la phénacétine (Source I.N.P.S, Service Central des Laboratoires)

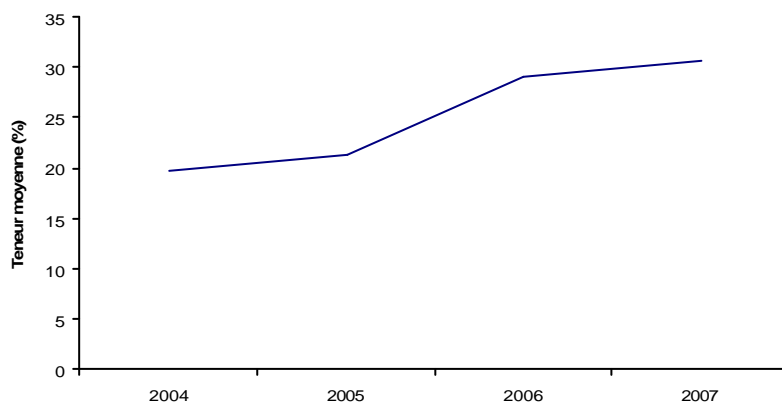


- Selon les Douanes (Service Commun des laboratoires), 21 % des saisies de cocaïne entre 2005 et 2006 analysées dans leur laboratoire contenaient de la phénacétine⁵.

Les teneurs en phénacétine

- D'après l'Institut National de Police Scientifique, la teneur moyenne en phénacétine dans les échantillons de cocaïne a augmenté de 20% à 30% entre 2004 et le 1er semestre 2007.

Tableau de l'évolution des teneurs en phénacétine (Source I.N.P.S, Service Central des Laboratoires)



- Dans les cas où le dosage a été demandé, les teneurs trouvées par les services des Douanes depuis 3 ans étaient comprises entre 20% à 30%.
- D'après le DIMS⁶, au cours du deuxième semestre 2006 aux Pays-Bas⁷, les échantillons coupés à la phénacétine contenaient en moyenne 28% de phénacétine (et 38% de cocaïne)⁸. A cette proportion, pour atteindre une dose de 1g/jour (voir plus bas « toxicité chronique »), l'utilisateur devrait absorber environ 4 g/j de poudre contenant 1,5g de cocaïne. A cette dose, la cocaïne est largement plus toxique que la phénacétine.

Eléments sur le marché de la phénacétine

La phénacétine ne se retrouve quasiment pas dans les dossiers de cocaïne saisie aux aéroports : elle est donc rajoutée à la cocaïne une fois celle-ci arrivée en Europe⁹.

Le producteur principal en est l'Espagne (où elle n'a plus d'Autorisation de Mise sur le Marché). Selon les douanes, elle y est produite par 2 sociétés et est utilisée dans l'industrie cosmétique. Les pays destinataires principaux sont l'Italie, la France, les Pays-Bas, le Royaume-Uni et la Hollande, mais, elle serait utilisée dans la majorité des pays européens. Récemment, 30 à 40% des saisies de cocaïne en Europe centrale contenaient de la phénacétine.

En France, deux sociétés françaises la commercialisent (UNIPLEX SAS à Rueil Malmaison et LEBUGLE ET CIE à Vernouillet)¹⁰.

La Chine serait aussi un pays producteur. Il existe notamment de nombreux sites internet chinois où l'on peut trouver de la phénacétine à un prix de 50\$ le Kg.

En 2000 il y avait encore 3 spécialités contenant de la phénacétine aux USA et en Belgique: Fiorinal® (avec et sans codéine) et Veganine®¹¹.

DONNEES CLINIQUES

Jusqu'à aujourd'hui, aucun cas d'intoxication après consommation du mélange cocaïne/phénacétine n'a été directement imputé à la phénacétine. Des cas d'intoxications où la phénacétine était mentionné comme adjuvant ont cependant été reportés.

En 2003, une publication¹² fait part d'un cas d'intoxication aiguë (avec décès) à la cocaïne (teneur 20 %) et à la phénacétine (teneur 30 %) chez un sujet transportant 24 sachets de poudre dans son tube digestif dont deux se sont ouverts. Les symptômes ne sont pas décrits. Le décès est imputé à un surdosage de cocaïne et l'auteur de l'article souligne que la concentration de phénacétine retrouvée dans le sang de la personne (20ug/ml) n'avait pas atteint le seuil de toxicité aiguë dans ce cas là (136ug/ml).

Entre décembre 2004 et avril 2005¹³, 19 cas confirmés et 7 cas suspects d'intoxication après une consommation de poudre contenant un mélange de cocaïne et d'atropine sont identifiés en France. Pour 7 personnes, en Lorraine, la poudre contient également de la phénacétine. Les troubles rapportés sont alors :

des hallucinations d'une dizaine d'heures et une amnésie. Tous ces cas d'intoxication ont alors été imputés à l'atropine, un des symptômes retrouvé, la mydriase, étant caractéristique de ce produit. Cependant, on pourrait là aussi s'interroger sur l'éventuel rôle de potentialisation de la phénacétine dans ces intoxications.

En 2007, un CAARUD¹⁴ de Saint Briec est contacté par un usager de cocaïne ayant ressenti des hallucinations visuelles et auditives, des crampes, une accélération du rythme cardiaque, des pertes de mémoire et de la notion du temps ainsi que des sensations de brûlures dans les veines et la gorge après injection et sniff d'environ 1 g de poudre dans les 12 heures précédant les symptômes. Dix usagers ayant acheté leur produit au même moment ont décrits des symptômes similaires. L'analyse d'un échantillon de cette poudre montre qu'elle contient de la cocaïne dosée à 3 % et de la phénacétine. Le dosage de la phénacétine n'a pu être réalisé mais le laboratoire de toxicologie de Marseille évoque une concentration importante d'après les analyses d'identification des substances présentes. Hallucination et confusion mentale sont effectivement décrits comme effets secondaires certains de la phénacétine utilisée à forte dose (voir plus bas dans « toxicité »).

CARACTERISTIQUES DE LA PHENACETINE

Propriétés physico chimiques:

La phénacétine se présente sous la forme d'une fine poudre composée de cristaux blancs brillants sans odeur et avec un léger goût amer rappelant la cocaïne qui elle-même se présente sous la forme d'une poudre blanche sans odeur, et dont le chlorhydrate a un goût légèrement amer.

Effet antipyrétique :

Les analgésiques-antipyrétiques comme la phénacétine réduisent la fièvre. Toutefois, ils ne modifient pas la température normale ou l'hyperthermie liée au coup de chaleur.

La prise en charge de l'hyperthermie provoquée par la cocaïne comporte le refroidissement actif par des moyens physiques et l'administration de benzodiazépines. La phénacétine n'est donc pas appropriée pour contrer une hyperthermie associée à un surdosage en cocaïne.

Effet antalgique :

On retrouve la phénacétine dans la composition du « pot belge »¹⁵, un mélange de différentes substances (amphétamines, antalgiques, héroïne, cocaïne, etc) délivrées à certains sportifs (cyclistes professionnels) dans un contexte de dopage. Les effets recherchés sont un effet euphorisant (lié aux amphétamines) faisant disparaître la fatigue et une meilleure acceptation de la douleur au moment de l'effort (liée aux antalgiques).

Effets sur le comportement et dépendance :

Ces effets sont rapportés dans des livres « anciens » de pharmacologie. Les effets euphorisant et sédatif, associés à l'analgésie, pourraient amener certains

sujets à utiliser le produit de façon répétée, un syndrome de sevrage se manifestant par un état d'irritabilité et des céphalées¹⁶.

Des phénomènes de dépendance¹⁷ et des cas d'abus chez l'homme¹⁸ ont aussi été décrits. Notamment à cause de sa propriété antinociceptive centrale (inhibition du « message » de la douleur) qui donnent l'impression de « se sentir mieux » et probablement aussi à cause à l'absence d'effet plateau (seuil au-delà duquel l'effet analgésique n'augmente plus). Cet effet plateau existe avec le paracétamol.

TOXICITE

La toxicité aiguë :

Les symptômes marquant un surdosage (dose supérieure à 3g par voie orale)¹⁹ de phénacétine sont les suivants :

- Cyanose secondaire à la formation de méthémoglobine ;
- Anémie fonctionnelle pouvant être à l'origine d'un collapsus cardiovasculaire et de crises d'angor ;
- Dépression respiratoire ;
- Eruptions cutaneo-muqueuses et hyperthermie ;
- Atteinte centrale se manifestant par une prostration ou un état hallucinatoire qui précède le coma ;
- Atteinte cellulaire hépatique possible.

Si l'on considère que la toxicité aiguë survient à partir de 3 grammes absorbés, il faut consommer 10 grammes de cocaïne dans la journée pour atteindre ce seuil. Cependant, il faut garder à l'esprit que les doses toxiques de phénacétine auxquelles nous nous référons s'appliquent à des médicaments pris par voie orale. Par cette voie d'administration, la phénacétine subit une élimination partielle par le passage entérohépatique (circulation entre les intestins et le foie par laquelle passe les molécules après leur absorption), ce qui n'est pas le cas lors qu'une prise par les voies d'administration nasales et injectables. Pour ces dernières, nous ne disposons d'aucune donnée permettant d'estimer la toxicité de la phénacétine.

Le traitement est symptomatique

- Correction du collapsus
- Transfusions
- Oxygénothérapie et traitement de la méthémoglobinémie par du bleu de méthylène

La toxicité chronique:

Elle se manifeste principalement par une atteinte rénale. Les premiers symptômes de cette néphropathie apparaissent après une prise quotidienne de 1g par jour (par voie orale) pendant 3 ans, ce qui équivaldrait à 3,3 g quotidiens d'une cocaïne contenant 30 % de phénacétine.

De plus, la phénacétine est classée comme « probablement cancérigène pour l'homme » par le centre international de recherche contre le cancer²⁰.

CONCLUSION

Depuis le début des années 2000, la phénacétine est de plus en plus fréquemment retrouvée dans les poudres de cocaïne. Parmi les différentes hypothèses pouvant expliquer ce phénomène, la plus simple est sans doute liée à l'aspect et au goût de la phénacétine très proches de ceux de la cocaïne.

A ce jour, aucun décès ou intoxication grave après consommation de poudre de cocaïne coupée à la phénacétine n'a été attribué directement à la phénacétine. Une explication pourrait être que les doses absorbées n'atteignent pas le seuil de toxicité aiguë. Mais on peut également faire l'hypothèse que, son utilisation comme produit de coupe étant inconnue des services d'urgences hospitaliers, ceux-ci n'envisagent pas cette possibilité en cas de malaise consécutif à une prise de cocaïne.

Il apparaît que les doses absorbées dans le cas d'association à la cocaïne sont largement inférieures aux doses pour lesquelles ont été observés des phénomènes toxiques au niveau du rein. Mais sa toxicité par voie nasale ou injectable de même que la toxicité de l'association phénacétine / cocaïne (et d'autres substances dans le cas des poly-consommateurs) n'ont pas été spécifiquement explorés.

¹ Danièle Debruyne, Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Caen, Rapport septembre 2007

² Pharmacopée Française, Xème édition, 97

³ <http://www.biam2.org/www/Sub2510.html#SubCI>

⁴ Rapport OCRIS 2005 et 2006. Exploitation Statistique S.T.U.P.S.© par le Service Central des Laboratoires de l'Institut National de Police Scientifique à Ecully (69) (Chef de Service : Thierry Soto)

⁵ Service Commun des Laboratoires (Rapport d'activité en matière de stupéfiants 2006).

⁶ Drug Information and Monitoring System (Netherlands focal point)

⁷ Report to the EMCDDA by the REITOX National Focal Point. The Netherland drug situation 2005

⁸ Toxicity of cocaine adulterants. Thesis by Rolf Meijers, student Biomedical sciences, Utrecht University

⁹ Extrait du rapport d'exploitation statistique 2006 du fichier S.T.U.P.S.© réalisé par le Service Central des Laboratoires de l'Institut National de Police Scientifique à Ecully (69).

¹⁰ Source : Service Central des Laboratoires de l'Institut National de Police Scientifique.

¹¹ <http://www.biam2.org/www/Sub2510.html>

¹² Fucci N. *Forensic Sci Int.* 2004 Apr 20;141(1):59-61. Phenacetin and cocaine in a body packer.

¹³ Note OFDT/SINTES : Cocaïne et atropine : 27 cas d'intoxication en France. 2ème vague de signalement en Europe. Note d'information du 21 novembre 2005 - version 2. (note initiale du 15 décembre 2004)

¹⁴ Source : Dispositif SINTES Veille / OFDT.

¹⁵ Mura *et al.*, *Ann. Toxicol. Anal.* 2001,13,18

¹⁶ Lechat, *Abrégé de pharmacologie médicale*, 1973 ; Giroud, Mathé, Meyniel, *pharmacologie clinique*, 1988.

¹⁷ *Klin Wochenschr.* 1982 Nov 2;60(21):1339-49. Phenacetin abuse and malignant tumors. An autopsy study covering 25 years (1953-1977).

¹⁸ Ferris *et al.* *Addiction to daprisal.. South Med J.* 1972. 65;200.

¹⁹ C.L. Winek *et al.* *Drugs and chemical blood-level data 2001. Forensic Science International* 122 (2001) 107-123.

²⁰ Liste réactualisée des produits génotoxiques classés par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC de Lyon) et Réglementation française sur les Produits cancérigènes