

Toxicologie
clinique



Bulletin d'information toxicologique

Volume 28, numéro 4, octobre 2012

Le Bulletin d'information toxicologique est une publication conjointe de l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec et du Centre antipoison du Québec.

Centre de santé et de services sociaux
de la Vieille-Capitale

Centre affilié universitaire

Centre antipoison du Québec

Institut national
de santé publique

Québec



Centre de toxicologie

Rédacteur en chef

Pierre-André Dubé, M. Sc., pharmacien
Institut national de santé publique du Québec

Rédacteur en chef adjoint

René Blais, M.D., directeur médical
Centre antipoison du Québec

Secrétaire à la rédaction

Nicole Dubé, agente administrative
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le portail de l'équipe de toxicologie clinique à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de l'Institut national de santé publique du Québec ou du Centre antipoison du Québec.

ISSN : 1927-0801 (En ligne)

©Gouvernement du Québec (2012)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



TABLE DES MATIÈRES

DOSSIER SPÉCIAL SUR LE FENTANYL	2
REVUE DES RAPPORTS DE CAS DE DÉCÈS PAR TIMBRE TRANSDERMIQUE DE FENTANYL	6
CAS DE CORONER ET INTOXICATIONS AU FENTANYL	25
ASPECTS ANALYTIQUES DU FENTANYL	30
PROTOCOLE DE TRAITEMENT DE L'INTOXICATION AIGUË AUX OPIOÏDES	34

DOSSIER SPÉCIAL SUR LE FENTANYL

Pierre-André Dubé, M. Sc.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

Éditorial

Au Canada, le timbre transdermique de fentanyl (TTF) est indiqué uniquement chez l'adulte de 18 ans et plus dans le traitement des douleurs chroniques persistantes, d'intensité modérée à sévère, qui ne sont pas bien maîtrisées par d'autres moyens, comme les opioïdes d'association ou à action brève, et seulement chez les patients qui :

- ◆ nécessitent une analgésie continue aux opioïdes, 24 heures sur 24, pendant une période prolongée;
- ◆ reçoivent déjà un traitement aux opioïdes à une dose quotidienne totale d'au moins 60 mg/jour d'équivalent morphine.⁽¹⁾

Il s'agit d'un système à libération continue qui permet de changer l'application du timbre seulement aux trois jours.

Le premier TTF commercialisé au Canada en 1992 était de type « réservoir ». Ce timbre ne pouvait malheureusement pas être coupé, car il libérait immédiatement tout son contenu. Un détail important qui donnait beaucoup de maux de tête aux cliniciens qui tentaient d'optimiser l'analgésie de leurs patients avec des demi-doses. Heureusement, au cours des dernières années, celui-ci a été remplacé par le système transdermique de type « matriciel ». Malgré tout, le TTF a fait l'objet de plusieurs Bulletins d'effets indésirables, d'avis et de mises en garde par Santé Canada.⁽²⁻¹⁰⁾

Le fentanyl est un médicament 100 fois plus puissant que la morphine, tandis que l'héroïne est environ 3 fois plus puissante que cette dernière. Le mésusage volontaire des TTF est donc un aspect assez inquiétant pour la santé publique. Dans la rue, on les retrouve sous différentes appellations : apache, china girl, china white, dance fever, friend, goodfella, jackpot, lethal injection, murder 8, new heroin, tango, TNT, cash. L'utilisateur recherche notamment des effets analgésiques, anxiolytiques ou euphorisants. On observe en clinique plusieurs façons de mésuser des TTF⁽¹¹⁻¹⁸⁾ :

- ◆ ingérer un TTF complet (préalablement mâché ou non);
- ◆ couper un TTF (système matriciel) en plusieurs morceaux, puis les appliquer sur les gencives ou autres muqueuses corporelles (p. ex., rectum, vagin);
- ◆ appliquer sur la peau plusieurs TTF « vides » retrouvés dans les poubelles;
- ◆ fumer un TTF;
- ◆ mettre un TTF dans l'eau chaude pour faire une tisane, puis boire son contenu;
- ◆ mettre un TTF dans l'eau chaude pour faire une tisane, puis s'injecter son contenu;

- ◆ mettre un TTF (système matriciel) au congélateur, puis le couper en minces lanières afin de les déposer par la suite dans le cul-de-sac conjonctival;
- ◆ retirer le contenu d'un TTF (système réservoir) à l'aide d'une seringue, puis s'injecter le contenu;
- ◆ et plus encore selon les blogues de consommateurs « avertis »!

Toutes ces façons de faire sont extrêmement dangereuses et peuvent induire une dépression respiratoire potentiellement fatale. Il est donc possible qu'un patient soit évalué à l'urgence en dépression respiratoire, avec un dépistage urinaire des opiacés négatif, aucun TTF apparent sur le corps, mais qui est réellement intoxiqué au fentanyl.

Le Centre antipoison du Québec (CAPQ) rapporte 152 consultations téléphoniques pour intoxication potentielle par TTF entre 2005 et 2011.⁽¹⁹⁾ Il s'agissait d'intoxications volontaires dans 46 % (n = 70) des cas, et d'erreurs thérapeutiques dans 18 % (n = 28). Presque la totalité des patients, soit 90 % (n = 137), était symptomatique lors de la consultation initiale, et 78 % (n = 119) des patients ont dû être dirigés vers le centre hospitalier le plus près pour une évaluation médicale immédiate. La voie d'exposition aux TTF était orale à 46 % (n = 71), cutanée à 26 % (n = 39), multiple à 9,9 % (n = 15), respiratoire à 2,6 % (n = 4), oculaire à 0,65 % (n = 1), et autres à 13 % (n = 22). La répartition selon l'âge montre que 52 % (n = 79) étaient âgés de plus de 45 ans et que 37 % (n = 56) étaient âgés entre 16 et 45 ans. On rapporte un cas chez les 6 à 15 ans (garçon de 14 ans, intoxication volontaire par voie multiple), et un cas chez les 5 ans et moins (une intoxication involontaire par voie cutanée chez une fillette de 17 mois). Toutefois, il ne faut pas oublier que ces statistiques ne sont pas absolues, puisqu'elles ne considèrent que les appels reçus et sous-estiment généralement le nombre réel d'intoxications non déclarées au CAPQ par les établissements de santé.

Ce dossier sur le fentanyl est le fruit d'une collaboration spéciale de professionnels de différentes disciplines : pharmacie, pharmacologie, toxicologie, médecine d'urgence, chimie, biochimie clinique. Il vise à sensibiliser les professionnels de la santé et les coroners aux risques associés au mésusage des TTF, en plus de faire un rappel des méthodes analytiques disponibles et du traitement de l'intoxication aiguë.

Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage, Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4645
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Monographie de produit - Duragesic MAT. Janssen-Ortho Inc 2010-07-26; [En ligne] <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00011238> (consulté le 2012-08-08).
- 2) Fentanyl transdermique (Duragesic): arrêt respiratoire chez des adolescents. Bulletin canadien des effets indésirables 2004;14(4):1-2. [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v14n4-fra.pdf (consulté le 2012-07-31).
- 3) Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant Duragesic (système transdermique de fentanyl). Santé Canada 2005-09-16; [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2005/duragesic_hpc-cps-fra.pdf (consulté le 2012-08-08).
- 4) Fentanyl transdermique: abus chez les adolescents. Bulletin canadien des effets indésirables 2005;15(3):1. [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v15n3-fra.pdf (consulté le 2012-08-08).
- 5) Retrait du timbre transdermique de fentanyl à cause du risque pour la santé. Santé Canada 2008-02-14; [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2008/2008_29-fra.php (consulté le 2012-08-08).
- 6) Timbre transdermique de fentanyl et effets indésirables mortels. Bulletin canadien des effets indésirables 2008;18(3):1-2. [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v18n3-fra.pdf (consulté le 2012-08-08).
- 7) Timbres transdermiques de fentanyl et exposition accidentelle chez l'enfant. Bulletin canadien des effets indésirables 2009-07;19(3):3. [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v19n3-fra.pdf (consulté le 2012-07-31).
- 8) Modifications importantes aux guides de conversion posologique pour les systèmes transdermiques de fentanyl. Santé Canada 2009-01-02; [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2009/fentanyl_hpc-cps-fra.pdf (consulté le 2012-08-08).
- 9) Systèmes transdermiques de fentanyl - Nouvelles modifications aux guides de conversion posologique. Santé Canada 2010-03-09; [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2010/fentanyl_2_nth-aah-fra.pdf (consulté le 2012-08-08).
- 10) Fentanyl et syndrome sérotoninergique. Bulletin canadien des effets indésirables 2012;22(2):2-3. [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n2-fra.pdf (consulté le 2012-08-08).
- 11) Barrueto F, Jr., Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. The fentanyl tea bag 13. Vet Hum Toxicol 2004 Feb;46(1):30-1.
- 12) Coon TP, Miller M, Kaylor D, Jones-Spangle K. Rectal insertion of fentanyl patches: a new route of toxicity. Ann Emerg Med 2005 Nov;46(5):473.

- 13) Manchikanti L, Helm IS, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, Boswell MV. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician* 2012 Jul;15(3 Suppl):ES9-ES38.
- 14) Nelson L, Schwaner R. Transdermal fentanyl: pharmacology and toxicology. *J Med Toxicol* 2009 Dec;5(4):230-41.
- 15) Reeves MD, Ginifer CJ. Fatal intravenous misuse of transdermal fentanyl 9. *Med J Aust* 2002 Nov 18;177(10):552-3.
- 16) Teske J, Weller JP, Larsch K, Troger HD, Karst M. Fatal outcome in a child after ingestion of a transdermal fentanyl patch. *Int J Legal Med* 2007 Mar;121(2):147-51.
- 17) Tharp AM, Winecker RE, Winston DC. Fatal intravenous fentanyl abuse: four cases involving extraction of fentanyl from transdermal patches. *Am J Forensic Med Pathol* 2004 Jun;25(2):178-81.
- 18) Thomas S, Winecker R, Pestaner JP. Unusual fentanyl patch administration. *Am J Forensic Med Pathol* 2008 Jun;29(2):162-3.
- 19) Lefebvre L. Statistiques d'intoxications 2005-2011 par fentanyl (données non publiées). Centre antipoison du Québec 2012.

REVUE DES RAPPORTS DE CAS DE DÉCÈS PAR TIMBRE TRANSDERMIQUE DE FENTANYL

Julie Veilleux, stagiaire en toxicologie clinique

Candidate au baccalauréat en pharmacologie, Université de Sherbrooke

Pierre-André Dubé, M. Sc.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Sirois, Ph. D.

Pharmacienne-épidémiologiste, Institut national de santé publique du Québec

Résumé

Le fentanyl est un opioïde puissant utilisé dans le traitement de la douleur chronique modérée à sévère. Il agit sur les récepteurs mu situés au niveau spinal, supraspinal et en périphérie générant ainsi de l'analgésie et de la sédation. L'administration d'une dose trop élevée peut générer des effets toxiques comme une dépression respiratoire, ou encore entraîner la mort. Les timbres transdermiques possèdent un potentiel d'abus très élevé. Le but de cet article est de présenter une revue systématique de la littérature des cas de décès rapportés reliés à la prise de fentanyl en timbres transdermiques qui ont été jugés accidentels ou volontaires. Dans la littérature, 81 cas de décès causés par un abus ou encore par le mésusage de fentanyl transdermique ont été répertoriés. L'âge médian des victimes était de 39 ans. Les hommes représentent 43 de ces cas, tandis que les femmes en représentent 20. Pour les 18 cas restants, ces informations étaient manquantes. Les concentrations sanguines de fentanyl détectées chez les victimes se situaient entre 2 µg/l et 152 µg/l (5,9 et 451 nmol/l). Les écarts de concentrations peuvent dépendre de plusieurs facteurs dont la tolérance des victimes, la prise de substances en concomitance, l'âge et le poids des victimes ainsi que l'influence de la redistribution post-mortem. Les décès accidentels rapportés auraient pu être évités. Une sensibilisation en vue d'une meilleure prévention devrait être effectuée auprès des professionnels de la santé afin que ceux-ci puissent informer adéquatement les patients quant aux risques liés à l'utilisation d'opioïdes puissants. Cela permettrait entre autres d'éviter les décès accidentels liés au mésusage et à l'abus de timbre transdermique de fentanyl.

Introduction

Le fentanyl est un opioïde synthétique fréquemment utilisé pour le soulagement de la douleur chronique modérée à sévère.⁽¹⁾ Cette molécule se lie au récepteur mu au niveau spinal, supraspinal et même en périphérie, produisant notamment un effet analgésique ainsi qu'un effet sédatif.⁽²⁾ Au Canada, les formes galéniques disponibles pour l'administration de cet analgésique sont les pellicules buccales, les comprimés sublinguaux, les solutions injectables et les timbres transdermiques.⁽³⁾ Le timbre transdermique de fentanyl (TTF) est d'ailleurs la formulation la plus prescrite, puisqu'il s'agit d'une forme de libération pharmaceutique facile à utiliser pour le patient à domicile.

Les TTF possèdent deux modes de libération pharmaceutique, c'est-à-dire le système à réservoir et le système matriciel. Ces deux formulations permettent une libération stable et prolongée du principe actif, ce qui est idéal pour le soulagement des douleurs chroniques. Le fentanyl est un médicament très liposoluble qui traverse aisément la barrière membranaire. Il possède d'ailleurs une excellente biodisponibilité de 92 % lorsqu'il est administré par voie transdermique. Après l'application du timbre, le médicament forme un dépôt sous-cutané qui produit une libération prolongée du principe actif. Cette caractéristique diminue les effets indésirables qui sont générés habituellement par les médicaments à libération immédiate. Cette grande liposolubilité permet également une large distribution de la molécule dans les différents compartiments du corps. Le fentanyl traverse aussi aisément la barrière hématoencéphalique.⁽¹⁾ Un TTF doit être laissé en place pour une période de 3 jours, soit l'équivalent de 72 heures.

Néanmoins, lorsque le TTF est retiré après un usage thérapeutique, les concentrations résiduelles de fentanyl contenues dans ce dernier restent très élevées. En effet, un TTF de la marque ratio-FENTANYL^{MD} (système matriciel) de 25 µg/h contient 4,125 mg de fentanyl. Après 72 heures d'utilisation conventionnelle, ce timbre contient tout de même plus de la moitié de la concentration initiale, soit 2,325 mg de principe actif.⁽⁴⁾

L'intervalle thérapeutique nécessaire afin que le fentanyl génère des effets analgésiques est de 0,2 à 1,2 µg/l (0,59 à 3,6 nmol/l). Selon Coopman et collab., la concentration sanguine de fentanyl nécessaire pour générer une dose toxique est infime. En effet, chez un patient naïf aux opioïdes, une concentration sanguine de 2 µg/l (5,9 nmol/l) serait suffisante pour engendrer une dépression respiratoire.⁽⁵⁾

Bien que les effets générés par l'administration de ce médicament soient désirables pour contrer la douleur, plusieurs patients vont ressentir des effets indésirables comme de la constipation et du prurit. De plus, à de trop fortes doses, le fentanyl peut générer une dépression respiratoire, un coma, et le décès.⁽⁶⁾

Puisque cet opioïde est 100 fois plus puissant que la morphine, il s'agit alors d'un médicament potentiellement létal à très faible dose. Les toxicomanes vont mésuser du TTF de plusieurs façons pour obtenir des effets euphorisants. Ils vont se l'injecter, l'inhaler, le boire sous forme de tisane, le fumer ou tout simplement appliquer de façon abusive des timbres transdermiques. La drogue contenue dans le système à réservoir se retrouve sous forme liquide, et il suffit aux toxicomanes de la récupérer à l'aide d'une seringue afin de se l'injecter. Bien que ce système semble plus simple à abuser, une étude menée auprès des toxicomanes canadiens démontre que le système matriciel serait préféré au timbre à réservoir.⁽¹⁾ Cela peut être dû au fait que les pharmaciens canadiens préfèrent s'approvisionner en timbre matriciel, ce qui augmente par le fait même leur disponibilité sur le marché noir canadien. De plus, l'avantage des timbres matriciels pour les toxicomanes est qu'ils peuvent être coupés. En effet, lorsqu'il est coupé, le timbre matriciel ne subit pas de perte de principe actif puisque le fentanyl est présent sous forme solide. Les toxicomanes peuvent donc facilement fractionner le TTF en plusieurs doses, et placer un morceau de timbre contre leur muqueuse buccale afin que le fentanyl y soit rapidement absorbé. Il est également possible de s'injecter le fentanyl provenant d'un timbre matriciel. Il suffit d'extraire le principe actif contenu dans la partie adhérente du timbre avec l'ajout de

divers solvants ou acidifiants. L'abus de cette drogue génère de graves conséquences chez les patients naïfs aux opioïdes, mais également chez les utilisateurs chroniques. L'abus provoque, entre autres, des surdoses, et peut également causer le décès de l'utilisateur.⁽¹⁾

Le but de cet article est de présenter une revue de la littérature des cas rapportés de décès reliés à la prise de TTF qui ont été jugés accidentels ou volontaires.

Méthode

Une recherche a été effectuée à l'aide de la base de données des articles indexés par PubMed^{MD} entre 1990 et mars 2012, en utilisant les mots clés suivants : fentanyl, abuse, transdermal patch, overdose, lethal intoxication, death, forensic sciences, drug misuse, drug injection. Elle se limitait aux articles comprenant des rapports de cas chez les humains.

Résultats

En tout, 19 articles traitant de cas divers d'intoxication au fentanyl ont été recueillis. Seulement 13 d'entre eux ont été conservés, puisqu'ils analysaient plus précisément les cas de décès reliés à l'utilisation de fentanyl. L'étude menée par Martin et collab.⁽⁷⁾ a, quant à elle, été retirée de la revue de littérature puisque la majorité des cas d'intoxication présentés étaient recensés dans les 12 autres articles. Le cas de décès rapporté par Edinboro et collab.⁽⁸⁾ a également été retiré de la revue, puisque la cause du décès n'a pas pu être déterminée. Le tri a ensuite été effectué au cas par cas. Cela a permis de retirer de l'étude tout patient étant décédé de cause naturelle ou encore ceux dont la cause de la mort était indéterminée. Finalement, 81 cas de décès causés par une intoxication au fentanyl ont été analysés dans cette revue de littérature.

Parmi les 81 décès répertoriés, 43 sont des hommes, 20 sont des femmes, et 18 sont de sexe inconnu. L'âge médian des personnes décédées est de 39 ans (1 à 84 ans). La principale cause du décès est accidentelle, et cela à cause d'abus de TTF ou encore d'une mauvaise utilisation de TFF. Seulement 6 cas de décès rapportés sont volontaires.

L'administration transdermique reste la voie d'abus la plus utilisée chez les victimes avec un total de 29 cas. L'abus par voie orale représente, quant à lui, 12 cas de décès suivis de près par l'administration intraveineuse avec 9 cas. Une faible proportion de défunts, soit 5 d'entre eux, a utilisé un mode d'administration multiple. La voie d'administration des TFF était malheureusement inconnue pour les 26 cas restants.

Dans les 81 cas analysés, 44 patients décédés avaient déjà abusé de drogue dans le passé, 19 d'entre eux étaient naïfs aux opioïdes et dans 18 cas, ce facteur n'était pas spécifié. Il est possible de constater que dans les cas présentés, tous les patients, excluant ceux dont le passé médical était non déterminé, souffraient de problèmes de santé. Le SIDA, le cancer, les douleurs chroniques, les hépatites ainsi que les problèmes psychiatriques sont des maladies présentes chez plusieurs défunts.

La concentration sanguine médiane de fentanyl observée chez les victimes se situe à 16 µg/l (48 nmol/l) (2 à 152 µg/l; 5,9 à 451 nmol/l).

La prise de médicaments ou de drogues en concomitance était un facteur important à considérer dans l'analyse. Les médicaments d'ordonnance comme le diazépam, l'amitriptyline, la sertraline, l'acétaminophène et l'alprazolam sont présents dans plusieurs cas répertoriés. La prise de drogue comme la méthamphétamine, l'amphétamine, la cocaïne, l'éthanol ainsi que les cannabinoïdes est également récurrente. Toutefois, la portée des dépistages n'était pas bien spécifiée dans les articles. La présence d'autres opioïdes a, de plus, été détectée dans le sang de plusieurs victimes, soit la morphine, l'hydrocodone, la codéine, l'oxycodone, la mépéridine, la méthadone, la dextrométhorphan, le propoxyphène, la nalbuphine et le tramadol. Les substances détectées n'ont pas été quantifiées dans tous les cas.

Tous les résultats sont résumés dans le tableau présenté à l'annexe de l'article.^(5,6,9-17)

Discussion

Les décès attribuables au TTF ne cessent d'augmenter avec les années. La délivrance d'ordonnances par les professionnels de la santé ainsi que l'émergence de laboratoires clandestins pourraient en partie expliquer cette augmentation.⁽¹⁸⁾ Les rapports de cas analysés démontrent un usage abusif des TTF, et ce, en particulier chez les hommes dans la trentaine et chez les femmes dans la quarantaine. La majorité des décès sont liés à l'abus ou encore au mésusage des TTF. Les décès volontaires ne représentent pour leur part qu'un faible pourcentage, soit 7 % (6/81) des cas rapportés. Les victimes les plus fréquemment retrouvées dans les cas d'abus de formulations transdermiques sont les individus souffrant de douleur chronique ou encore les individus ayant un passé de toxicomanie. Bien que le fentanyl administré sous forme de timbres procure un soulagement prolongé de la douleur, il nécessite de 6 à 8 heures pour débiter son action. Ainsi, les individus ont tendance à utiliser plusieurs timbres en moins de 72 heures pour soulager la douleur rapidement ou tout simplement pour se procurer des effets euphorisants. Or, cette pratique est à proscrire puisque les TTF sont conçus pour avoir une durée d'action s'échelonnant sur trois jours. De plus, lorsqu'ils sont retirés, l'effet analgésique peut perdurer sur une période allant jusqu'à 12 heures dû à l'absorption continue du dépôt de fentanyl qui s'est formé sous l'épiderme.⁽¹⁹⁾

Les concentrations sanguines des victimes varient énormément. En effet, la plus faible concentration rapportée ayant causé le décès d'un individu est de 2 µg/l (5,9 nmol/l), tandis que la plus élevée se situe à 152 µg/l (451 nmol/l). Cela peut s'expliquer par le fait que certaines personnes vont développer une tolérance aux opioïdes. Dans le cas rapporté par Kuhlman et collab., un homme de 41 ans naïf aux opioïdes a consommé le fentanyl par voie orale pour mettre fin à ses jours. La concentration sanguine de fentanyl détectée est de 2 µg/l (5,9 nmol/l).⁽¹⁴⁾ À l'opposé, le cas rapporté par Anderson et collab. fait état d'un toxicomane de 36 ans qui s'est administré du fentanyl par voie intraveineuse. Les analyses toxicologiques effectuées permettent de constater une concentration très élevée de fentanyl sanguin, soit 139 µg/l (413 nmol/l).⁽¹⁷⁾ Eu égard à son passé de toxicomane et de la concentration élevée de fentanyl

retrouvée dans son sang, cet homme avait certainement développé une tolérance face aux opioïdes. Plusieurs facteurs peuvent générer cette tolérance, c'est-à-dire une désensibilisation des récepteurs opioïdes causée par une administration chronique d'opioïdes exogènes, l'internalisation des récepteurs qui les rend alors inaccessibles pour les molécules analgésiques, ou la réduction du nombre de récepteurs.⁽²⁰⁾ La tolérance est un phénomène qui pourrait provenir de l'activation de la voie monoaminergique bulbo-spinale qui causerait alors une augmentation de la transmission nociceptive.⁽²¹⁾ Ce phénomène fait en sorte que le corps ne réagit plus lors de l'administration de la substance.⁽²²⁾ L'âge peut, lui aussi, être un facteur important à considérer puisque l'activité enzymatique n'est pas complètement développée chez les enfants et qu'elle diminue chez les personnes âgées.^(1,15,17) Les utilisateurs chroniques d'opioïdes comme les individus souffrant de douleurs chroniques peuvent avoir une concentration sanguine également plus élevée. Cette concentration élevée peut être causée par la redistribution postmortem. En effet, le fentanyl possède une grande liposolubilité ainsi qu'un grand volume de distribution, il s'accumule donc dans les tissus adipeux. Lors du décès, le pH sanguin devient plus acide et l'intégrité des membranes cellulaires en est affectée. La mort cellulaire permet alors la libération de l'opioïde dans la circulation systémique. Cette redistribution peut fausser le résultat des analyses toxicologiques postmortem.^(10,23)

Les défunts rapportés dans la littérature avaient pratiquement tous fait usage d'autres médicaments ou de drogues en concomitance avec la prise de TTF. En effet, les benzodiazépines, les antidépresseurs, les amphétamines, les psychotropes et également d'autres analgésiques étaient présents dans la majorité des cas de décès. Le fentanyl est métabolisé par le cytochrome P450 3A4. Or, plusieurs substances dont la clarithromycine, le ritonavir, le saquinavir, la naringénine (retrouvée dans le pamplemousse), la sertraline, la paroxétine et le propoxyphène sont des inhibiteurs de cette hémoprotéine.^(15,24) Le propoxyphène est un analgésique qui a d'ailleurs été retiré du marché canadien en 2010 puisqu'il générerait un métabolite toxique, le norpropoxyphène, qui bloque le canal sodique du myocarde. Cela a comme conséquence d'augmenter le complexe QRS et l'intervalle Q-T de l'ÉCG et de favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques.⁽²⁾ Lorsque l'activité enzymatique du cytochrome P450 3A4 est diminuée, le fentanyl est alors peu ou pas métabolisé et, à cause de sa grande liposolubilité, il s'accumule dans les tissus adipeux. Une fois le tissu saturé, les métabolites du fentanyl vont être redistribués dans la circulation sanguine ce qui peut avoir comme effet d'augmenter la demi-vie de cette drogue synthétique.⁽²²⁾

La prise de fentanyl et d'antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine peut, quant à elle, générer des syndromes sérotoninergiques. En effet, chez les patients atteints de cancer, l'association d'analgésiques et d'antidépresseurs est commune afin de traiter les comorbidités telles que la douleur et la dépression.⁽²⁵⁾ Le fentanyl est une drogue qui inhibe indirectement la recapture de la sérotonine dans le noyau raphé en inhibant l'action inhibitrice du GABA au niveau central. Cette combinaison de médicaments pourrait alors provoquer une accumulation importante de sérotonine au niveau de la fente synaptique des cellules nerveuses et ainsi déclencher un syndrome sérotoninergique.^(26,27) Ce dernier se caractérise par une altération de l'état mental et des troubles cognitifs et neuromusculaires, ainsi qu'une instabilité du système nerveux autonome et neurovégétatif.⁽²⁵⁾

Plusieurs victimes avaient également un problème d'alcoolisme. Or, l'alcool est un déresseur du système nerveux central. L'utilisation en concomitance de TFF et d'alcool peut additionner leurs effets toxiques respectifs et ainsi produire une hypotension, une dépression du système nerveux central (sédation marquée ou coma), ou encore une dépression respiratoire potentiellement fatale.⁽²⁸⁾

Le manque d'informations était récurrent dans plusieurs études analysées. Afin d'effectuer une recherche représentative, l'âge et le sexe des victimes auraient été nécessaires dans tous les cas rapportés. Le poids ou l'indice de masse corporelle des défunts, le délai entre le décès et les prélèvements biologiques, l'origine du spécimen sanguin (sang cardiaque ou sang périphérique) auraient été des facteurs importants à consigner afin, entre autres, d'estimer l'impact potentiel de la redistribution du fentanyl lors d'analyses postmortem. Seulement 5 articles sur 11 rapportent ces données.^(5,12,15-17) Le passé médical des victimes était d'ailleurs souvent omis dans les rapports de cas. Pourtant, il s'agit d'une caractéristique importante afin de déterminer s'il y a eu interaction médicamenteuse et bien entendu, cela permet de connaître la tolérance du patient face aux opioïdes.

Conclusion

Le fentanyl est un opioïde puissant qui peut générer des effets toxiques à très faible dose. D'ailleurs, les concentrations résiduelles de fentanyl contenues dans les TTF après une utilisation de 72 heures sont suffisantes pour générer une intoxication sévère. Les cas rapportés dans la littérature sont pour la plupart des décès accidentels, donc une situation potentiellement évitable. Les facteurs comme l'âge, le poids, la tolérance ainsi que la prise d'autres substances en concomitance peuvent potentialiser les effets toxiques générés par le fentanyl. De plus, l'influence de la redistribution postmortem peut altérer les données toxicologiques recueillies chez un patient décédé. Les mises en garde par les manufacturiers ainsi que celles émises par Santé Canada prônent l'utilisation et l'élimination adéquates des TTF.⁽²⁹⁾ Or, ces directives sont bien souvent méconnues ou encore, elles ne sont tout simplement pas respectées. Une sensibilisation en vue d'une meilleure prévention devrait être effectuée auprès des professionnels de la santé afin que ceux-ci puissent informer adéquatement les patients quant aux risques liés à l'utilisation d'opioïdes puissants. Cela permettrait, entre autres, d'éviter les décès accidentels liés au mésusage et à l'abus de TTF.

Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage, Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Nelson L, Schwaner R. Transdermal fentanyl: pharmacology and toxicology. *J Med Toxicol* 2009 Dec;5(4):230-41.
- 2) Goldfrank LR, Nelson L. Goldfrank's toxicological emergencies. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2011.
- 3) Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. Santé Canada 2010-04-01; [En ligne] <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> (consulté le 2012-01-19).
- 4) Ratiopharm Inc. ratio-FENTANYL^{MD}. Ratiopharm Inc , Québec, Canada 2009; [En ligne] http://ratiopharm.ca/french/pdf/FNT_PM_FR_2009_03_16_Clean_Control_127276.pdf (consulté le 2012-03-15).
- 5) Coopman V, Cordonnier J, Pien K, Van VD. LC-MS/MS analysis of fentanyl and norfentanyl in a fatality due to application of multiple Durogesic transdermal therapeutic systems. *Forensic Sci Int* 2007 Jul 4;169(2-3):223-7.
- 6) Tharp AM, Winecker RE, Winston DC. Fatal intravenous fentanyl abuse: four cases involving extraction of fentanyl from transdermal patches. *Am J Forensic Med Pathol* 2004 Jun;25(2):178-81.
- 7) Martin TL, Woodall KL, McLellan BA. Fentanyl-related deaths in Ontario, Canada: toxicological findings and circumstances of death in 112 cases (2002-2004). *J Anal Toxicol* 2006 Oct;30(8):603-10.
- 8) Edinboro LE, Poklis A, Trautman D, Lowry S, Backer R, Harvey CM. Fatal fentanyl intoxication following excessive transdermal application. *J Forensic Sci* 1997 Jul;42(4):741-3.
- 9) Woodall KL, Martin TL, McLellan BA. Oral abuse of fentanyl patches (Duragesic): seven case reports. *J Forensic Sci* 2008 Jan;53(1):222-5.
- 10) Thompson JG, Baker AM, Bracey AH, Seningen J, Kloss JS, Strobl AQ, Apple FS. Fentanyl concentrations in 23 postmortem cases from the hennepin county medical examiner's office. *J Forensic Sci* 2007 Jul;52(4):978-81.
- 11) Thomas S, Winecker R, Pestaner JP. Unusual fentanyl patch administration. *Am J Forensic Med Pathol* 2008 Jun;29(2):162-3.
- 12) Teske J, Weller JP, Larsch K, Troger HD, Karst M. Fatal outcome in a child after ingestion of a transdermal fentanyl patch. *Int J Legal Med* 2007 Mar;121(2):147-51.
- 13) Lilleng PK, Mehlum LI, Bachs L, Morild I. Deaths after intravenous misuse of transdermal fentanyl. *J Forensic Sci* 2004 Nov;49(6):1364-6.
- 14) Kuhlman JJ, Jr., McCaulley R, Valouch TJ, Behonick GS. Fentanyl use, misuse, and abuse: a summary of 23 postmortem cases. *J Anal Toxicol* 2003 Oct;27(7):499-504.
- 15) Jumbelic MI. Deaths with transdermal fentanyl patches. *Am J Forensic Med Pathol* 2010 Mar;31(1):18-21.

- 16) Biedrzycki OJ, Bevan D, Lucas S. Fatal overdose due to prescription fentanyl patches in a patient with sickle cell/beta-thalassemia and acute chest syndrome: A case report and review of the literature. *Am J Forensic Med Pathol* 2009 Jun;30(2):188-90.
- 17) Anderson DT, Muto JJ. Duragesic transdermal patch: postmortem tissue distribution of fentanyl in 25 cases. *J Anal Toxicol* 2000 Oct;24(7):627-34.
- 18) Comité international de contrôle des stupéfiants. Rapport 2006. Nations Unies 2007; [En ligne] <http://www.incb.org/pdf/ar/2006/annual-report-2006-fr.pdf> (consulté le 2012-04-13).
- 19) Vigilance Santé. Monographies Vigilance Santé. 2012.
- 20) Koch T, Widera A, Bartzsch K, Schulz S, Brandenburg LO, Wundrack N, Beyer A, Grecksch G, Holtt V. Receptor endocytosis counteracts the development of opioid tolerance. *Mol Pharmacol* 2005 Jan;67(1):280-7.
- 21) Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 1991 Jan 4;251(4989):85-7.
- 22) Smith HS. Opioid therapy in the 21st century. Oxford: Oxford University Press; 2008.
- 23) Andresen H, Gullans A, Veselinovic M, Anders S, Schmoldt A, Iwersen-Bergmann S, Mueller A. Fentanyl: toxic or therapeutic? Postmortem and antemortem blood concentrations after transdermal fentanyl application. *J Anal Toxicol* 2012 Apr;36(3):182-94.
- 24) Cytochrome P450 Drug Interactions . Pharmacist's letter 2011; [En ligne] www.pharmacistsletter.com (consulté le 2012-04-23).
- 25) Reich M, Lefebvre-Kuntz D. [Serotonergic antidepressants and opiate analgesics: a sometimes-painful association. A case report]. *Encephale* 2010 Jun;36 Suppl 2:D119-D123.
- 26) Ailawadhi S, Sung KW, Carlson LA, Baer MR. Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. *J Clin Pharm Ther* 2007 Apr;32(2):199-202.
- 27) Alexandrine Coulombe, Robert Thiffault. Le syndrome sérotoninergique secondaire à l'association du tramadol et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. *Pharmactuel* 2008; [En ligne] <http://www.pharmactuel.com/sommaires/200801pa.pdf> (consulté le 2012-04-13).
- 28) Association des pharmaciens du Canada. E-CPS. E-THERAPEUTICS 2011; [En ligne] <http://icare.bib.umontreal.ca/RessElec/ecps.html>; http://proxy.umontreal.ca/docs/intra/bib/mots_de_passe.htm (consulté le 2012-01-23).
- 29) Janssen-Ortho inc., Santé Canada. Avis public Duragesic^{MD}. Santé Canada 2005; [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/public/2005/duragesic_pa-ap-fra.pdf (consulté le 2012-04-25).

Annexe – Tableau 1
Intoxications létales causées par la prise de TTF

(Auteurs, année)	Numéro du cas	Sexe	Âge (années)	TTF (µg/h)	Concentration sanguine de fentanyl (µg/l)	Administration	Abus de drogue par le passé	Passé médical	Autres drogues détectées (mg/l)	Commentaires
(Anderson et collab., 2000) ⁽¹⁷⁾	1	H	19	n. d.	12 (36 nmol/l)	TD	OUI	n. d.	Benzoylécgonine (0,27)	Décès accidentel
	2	H	45	1 X 50	n. d.	n. d.	OUI	Dorsalgie	Fluoxétine (8,1) Norfluoxétine (7,3) Diazépam (3,3) Nordiazépam (6,9) Hydrocodone (<0,05)	Décès accidentel
	3	H	36	n. d.	139 (413 nmol/l)	IV	OUI	Opération au dos	Méthamphétamine (0,11) Cocaïne (2,0) Benzoylécgonine (2,0) Cocaéthylène (0,08) Codéine libre (0,79) Diazépam (0,28) Nordiazépam (0,32) Doxépine (0,19) Nordoxépine (0,06) Fluoxétine (0,37) Norfluoxétine (1,9)	Décès accidentel
	4	H	31	2 X 75	30 (89 nmol/l)	TD	OUI	SIDA, problème respiratoire et exposition à l'amiante	Éthanol (0,06) Flurazépam (0,30) Propoxyphène (0,45) Norpropoxyphène (0,30)	Décès accidentel
	5	H	29	n. d.	3,7 (11 nmol/l)	n. d.	OUI	SIDA en phase terminale, pneumonie et cancer	Éthanol (0,02) Normépridine (0,43) Méthamphétamine (0,05) Amphétamine (0,06)	Décès accidentel

Légende : n. d. (non déterminé); H (homme); F (femme); **IMC** (indice de masse corporelle); **PO** (voie orale); **IV** (voie intraveineuse); **TD** (voie transdermique); **TTF** (timbre transdermique de fentanyl).

Facteurs de conversion du fentanyl : µg/l x 2,97 = nmol/l (ou nmol/l x 0,337 = µg/l).

Intoxications létales causées par la prise de TTF (suite)

(Auteurs, année)	Numéro du cas	Sexe (années)	Âge (années)	TTF (µg/h)	Concentration sanguine de fentanyl (µg/l)	Administration	Abus de drogue par le passé	Passé médical	Autres drogues détectées (mg/l)	Commentaires
(Anderson et collab., 2000) ⁽¹⁷⁾	6	H	68	n. d.	16 (48 nmol/l)	TD	NON	Mésothéliome pleural	Amitriptyline (+ < 0,10) Nortriptyline (+ < 0,10) Morphine libre (0,90) Morphine totale (3,6)	Décès accidentel
	7	H	29	6 X 75	55 (164 nmol/l)	TD	OUI	SIDA	Méthamphétamine (13) Amphétamine (0,49)	Décès accidentel
	8	H	84	n. d.	5,5 (16 nmol/l)	TD	NON	Hypertension	Morphine libre (0,27) Morphine totale (1,2) Vérapamil (+ < 0,10)	Décès accidentel
	9	F	55	n. d.	12 (36 nmol/l)	TD	NON	Douleur chronique sévère au dos	Diazepam (0,32) Nordiazepam (0,49) Fluoxétine (1,6) Norfluoxétine (0,86) Prochlorpérazine (0,09)	Décès accidentel
	10	H	35	2 X 75	3,5 (10 nmol/l)	TD	OUI	n. d.	Éthanol (0,05) Cocaïne (0,04) Benzoylcgonine (3,1)	Décès accidentel
	11	H	55	1 X 50	22 (65 nmol/l)	TD	NON	Exposé à l'amiante	n. d.	Décès accidentel
	12	H	40	2 X 50 ou 2 X 100	6,4 (19 nmol/l)	TD	OUI	Dépression	Éthanol (0,06)	Décès accidentel
	13	H	34	n. d.	50 (149 nmol/l)	n. d.	OUI	Dépression, Hépatite C et dorsalgie	Méthamphétamine (0,31)	Décès accidentel
	14	F	40	6 X 100	34 (101 nmol/l)	TD	NON	Fumeur chronique	Carisoprodol (34) Méprobamate (42)	Décès accidentel

Intoxications létales causées par la prise de TTF (suite)

(Auteurs, année)	Numéro du cas	Sexe	Âge (années)	TTF (µg/h)	Concentration sanguine de fentanyl (µg/l)	Administration	Abus de drogue par le passé	Passé médical	Autres drogues détectées (mg/l)	Commentaires
(Anderson et collab., 2000) ⁽¹⁷⁾	15	H	53	n. d.	4,8 (14 nmol/l)	n. d.	NON	Sarcome mésothéliale du poumon droit	Diphéhydramine (+ < 10) Morphine libre (0,35)	Décès accidentel
	21	F	55	1 X 50	6,3 (19 nmol/l)	TD	NON	Dépression	Diazépam (0,75) Nordiazépam (2,6) Fluvoxamine (6,6) Nortriptyline (17)	Suicide
	22	F	54	11 X 75	29 (86 nmol/l)	TD	NON	Douleur chronique	Mépridine (0,20) Normépridine (2,1) Méthadone (1,2) Paroxétine (< 0,10) Alprazolam (1,1)	Suicide
(Biedrzycki et collab., 2009) ⁽¹⁶⁾	23	F	38	1 X 75	n. d.	TD	OUI	Maladie de Werner, ostéoporose avancée et démence sénile à un stade avancé	Codéine (0,28) Sertraline (0,66) Desméthylsertraline (0,55) Olanzapine (+ < 0,10) Bupropion (0,15)	Suicide
	1	H	32	n. d.	40 (119 nmol/l)	TD	NON	β-Thalassodrépano-cytose	Propoxyphène, Dihydrocodéine	Décès accidentel
(Coopman et collab., 2007) ⁽⁵⁾	1	F	78	10 X 100	21,3 (63 nmol/l)	TD	NON	Cancer généralisé (reins, poumon et ovaire)	n. d.	Suicide

Intoxications létales causées par la prise de TTF (suite)

(Auteurs, année)	Numéro du cas	Sexe	Âge (années)	TTF (µg/h)	Concentration sanguine de fentanyl (µg/l)	Administration	Abus de drogue par le passé	Passé médical	Autres drogues détectées (mg/l)	Commentaires
(Jumbelic, 2010) ⁽¹⁵⁾	1	F	43	1 X 75	22 (65 nmol/l)	TD	NON	Douleur chronique (cervical et lombaire)	Propoxyphène Phénobarbital Diphényldramine Topiramate Théophylline Acétaminophène	Décès accidentel. IMC : 27
	2	H	49	n. d.	22 (65 nmol/l)	PO	OUI	Maladie coronarienne	Hydrocodone Cyclobenzaprine Diazépam Sertraline Propoxyphène Acétaminophène Ibuprofène	Décès accidentel. IMC : 26,5
	3	H	28	4 X 100	28 (83 nmol/l)	PO	NON	Spasme lombaire	Alprazolam	Décès accidentel. IMC : 34,2. L'individu n'avait pas de timbre sur lui et aucune marque d'aiguille qui suggérerait une injection parentérale de la drogue. Le coronaire suggère alors que le patient aurait ingéré le timbre de fentanyl.
	4	H	16	n. d.	5 (15 nmol/l)	TD	OUI	n. d.	Paroxétine Tétrahydrocannabinole	Décès accidentel. IMC : 23,1
	5	F	49	2 X 50	10 (30 nmol/l)	TD	OUI	Pancréatite chronique	Alprazolam Bupropion Diazépam Quétiapine Trazodone	Décès accidentel. IMC : 18,4
	6	H	37	n. d.	13 (39 nmol/l)	PO	OUI	n. d.	Cocaïne Morphine (métabolite) Éthanol (0,04 g %)	Décès accidentel. IMC : 26,8

Intoxications létales causées par la prise de TTF (suite)

(Auteurs, année)	Numéro du cas	Sexe	Âge (années)	TTF (µg/h)	Concentration sanguine de fentanyl (µg/l)	Administration	Abus de drogue par le passé	Passé médical	Autres drogues détectées (mg/l)	Commentaires
(Jumbelic, 2010) ⁽¹⁵⁾	7	H	18	2 X 50	14 (42 nmol/l)	TD	NON	Névralgie du trijumeau glossopharyngie	Diazépam, Amitriptyline, Nortriptyline, Acétaminophène	Décès accidentel. IMC : 17,7
	8	F	43	1 X 75	19 (56 nmol/l)	TD	NON	Dissectomie cervicale et asthme	Bupropion, Carisoprodol, Méprobamate, Hydrocodone, Prométhazine, Sertraline, Acétaminophène	Décès accidentel. IMC : 22,1
(Kuhlman et collab., 2003) ⁽¹⁴⁾	3	H	16	n. d.	13 (39 nmol/l)	n. d.	OUI	n. d.	n. d.	Décès accidentel
	4	H	32	n. d.	21 (62 nmol/l)	n. d.	OUI	n. d.	Oxycodone (0,02) Fluoxétine (0,9)	Décès accidentel
	5	H	28	n. d.	5 (15 nmol/l)	IV	OUI	n. d.	n. d.	Décès accidentel
	6	H	42	n. d.	12 (36 nmol/l)	n. d.	OUI	Dépression et néphro lithiase chronique	Butalbital (2,6) Norpropoxyphène	Décès accidentel
	7	H	39	n. d.	3 (8,9 nmol/l)	PO	NON	Dorsalgie	Morphine (1,5) Oxycodone (0,02) Alprazolam (0,07) Citalopram (0,28)	Décès accidentel
	8	F	41	n. d.	10 (30 nmol/l)	IV	OUI	Dorsalgie	Oxycodone (0,10) Diazépam (< 0,5) Nordiazépam (< 0,5)	Décès accidentel
	9	H	20	n. d.	20 (59 nmol/l)	n. d.	OUI	n. d.	Oxycodone (0,08) Méthadone (0,34) Propoxyphène (3,6)	Décès accidentel

Intoxications létales causées par la prise de TTF (suite)

(Auteurs, année)	Numéro du cas	Sexe	Âge (années)	TTF (µg/h)	Concentration sanguine de fentanyl (µg/l)	Administration	Abus de drogue par le passé	Passé médical	Autres drogues détectées (mg/l)	Commentaires
(Kuhlman et collab., 2003) ⁽¹⁴⁾	10	H	39	n. d.	20 (59 nmol/l)	IV, TD	OUI	n. d.	Cocaine (0,01) Benzoylcgonine (1,2)	Décès accidentel
	11	H	49	n. d.	49 (146 nmol/l)	n. d.	OUI	n. d.	Méthadone (0,24) Mirtazapine	Décès accidentel
	12	F	24	n. d.	48 (143 nmol/l)	n. d.	OUI	Trouble bipolaire	Paroxétine Mirtazapine	Décès accidentel
	13	H	29	n. d.	19 (56 nmol/l)	n. d.	OUI	Douleur chronique et problèmes psychiatriques	Méthadone (0,16) Propoxyphène Norpropoxyphène (0,74) Diazepam Nordiazepam Sertraline Mirtazapine Diphényhydramine	Décès accidentel
	14	F	44	n. d.	20 (59 nmol/l)	TD	OUI	n. d.	Éthanol (0,30 gm%) Hydrocodone (0,03) Dextrométhorphane (<0,1)	Décès accidentel
	15	H	33	n. d.	4 (12 nmol/l)	n. d.	OUI	n. d.	Hydrocodone (0,05) Méthamphétamine (0,08) Amphétamine (0,02)	Décès accidentel
	16	F	41	n. d.	23 (68 nmol/l)	n. d.	OUI	Douleur chronique	Sertraline (0,78) Alprazolam (0,02)	Décès accidentel
	17	H	39	n. d.	31 (92 nmol/l)	PO, IV	OUI	n. d.	Hydrocodone (0,12) Oxycodone (<0,04)	Décès accidentel
	18	F	39	n. d.	11 (33 nmol/l)	TD	OUI	Chondro-dystrophie et diabète	Carbamazépine (3,2)	Décès accidentel

Intoxications létales causées par la prise de TTF (suite)

(Auteurs, année)	Numéro du cas	Sexe	Âge (années)	TTF (µg/h)	Concentration sanguine de fentanyl (µg/l)	Administration	Abus de drogue par le passé	Passé médical	Autres drogues détectées (mg/l)	Commentaires
(Kühlman et collab., 2003) ⁽¹⁴⁾	19	H	41	n. d.	2 (5,9 nmol/l)	PO	NON	Céphalée chronique	Méthadone (0,56) Propoxyphène (< 0,5) Norpropoxyphène Citalopram Sertraline Diphénhydramine (< 0,1) Diazépam (< 0,5)	Suicide
	20	F	34	n. d.	10 (30 nmol/l)	IV, TD	OUI	n. d.	Diphénhydramine (0,47) Amitriptyline Nortriptyline Méthocarbamol	Décès accidentel
	21	H	45	n. d.	40 (119 nmol/l)	IV, TD	OUI	n. d.	Sertraline (< 0,12) Diphénhydramine Amitriptyline Nortriptyline Zolpidem Orphénadrine Nordiazépam	Décès accidentel
(Lilleng et collab., 2004) ⁽¹⁵⁾	22	H	53	n. d.	38 (113 nmol/l)	TD	NON	n. d.	n. d.	Décès accidentel
	23	F	37	n. d.	36 (107 nmol/l)	TD	OUI	Plusieurs problèmes médicaux	Diazépam (< 0,5) Diphénhydramine (< 0,1) Nordiazépam Prométhazine Citalopram	Décès accidentel
	1	H	41	1 X 100	2,7 (8,0 nmol/l)	IV	OUI	n. d.	Amphétamine Cannabinoïde Morphine (0,0314) Éthanol (1,1 g/L)	Décès accidentel
	2	H	42	1 X 100	13,8 (41 nmol/l)	IV	OUI	Hépatite chronique	7-Aminoclonazépam (0,0571) Sertraline (0,0919) Éthanol (0,1 g/L)	Décès accidentel

Intoxications létales causées par la prise de TTF (suite)

(Auteurs, année)	Numéro du cas	Sexe	Âge (années)	TTF (µg/h)	Concentration sanguine de fentanyl (µg/l)	Administration	Abus de drogue par le passé	Passé médical	Autres drogues détectées (mg/l)	Commentaires
(Teske et collab., 2006) ⁽¹²⁾	1	F	1	1 X 25	19 (57 nmol/l)	PO	NON	n. d.	n. d.	Décès accidentel
(Tharp et collab., 2004) ⁽⁶⁾	1	H	35	n. d.	5 (15 nmol/l)	IV	OUI	n. d.	Propoxyphène (0,8) Amitriptyline (0,08) Nortriptyline (0,33)	Décès accidentel
	2	H	38	n. d.	27 (80 nmol/l)	IV	OUI	Infection du poumon droit par la bactérie <i>Coccidioides immitis</i> , hépatite chronique et artériosclérose coronarienne	n. d.	Décès accidentel
	3	H	42	n. d.	17 (51 nmol/l)	IV	OUI	Artériosclérose coronarienne, stéatose hépatique	Paroxétine (0,49) Cocaine (0,061) Benzoylécgonine (0,36) Diazépam (0,15)	Suicide
	4	H	39	n. d.	13 (39 nmol/l)	IV	OUI	Asthme, dépression et psychose	Hydrocodone (0,083) Oxycodone (0,076)	Décès accidentel
(Thomas et collab., 2008) ⁽¹¹⁾	1	H	42	100	11 (33 nmol/l)	PO, TD	OUI	n. d.	Venlafaxine (0,19) Diphényldramine (0,36) Propoxyphène et son métabolite (trace)	Décès accidentel. L'individu a été trouvé avec un timbre collé dans le bas du dos et deux timbres dans le tractus gastro-intestinal.

Intoxications létales causées par la prise de TTF (suite)

(Auteurs, année)	Numéro du cas	Sexe	Âge (années)	TTF (µg/h)	Concentration sanguine de fentanyl (µg/l)	Administration	Abus de drogue par le passé	Passé médical	Autres drogues détectées (mg/l)	Commentaires
(Thompson et collab., 2007) ⁽⁶⁰⁾	1	n. d.	n. d.	100	5 (15 nmol/l)	TD	n. d.	Carcinome épidermoïde des cellules du rectum	Clonazépam (trace)	Décès accidentel
	2	n. d.	n. d.	150	10 (30 nmol/l)	TD	n. d.	Douleur chronique	Amtriptyline (8 mg/kg) Nortriptyline (2 mg/kg)	Décès accidentel
	3	n. d.	n. d.	n. d.	15 (45 nmol/l)	n. d.	n. d.	Pneumonie	n. d.	Décès accidentel
	4	n. d.	n. d.	n. d.	19 (56 nmol/l)	n. d.	n. d.	Pneumonie interstitielle	Dropéridol Diphénhydramine Hydrocodone et ses métabolites Nalbuphine Trazodone et son métabolite	Décès accidentel
	5	n. d.	n. d.	n. d.	25 (74 nmol/l)	n. d.	n. d.	Hypoxie	Nortriptyline (19 mg/kg) Lévétiacétam (18) Topiramate (11,9) Trazodone (0,88)	Décès accidentel

Intoxications létales causées par la prise de TTF (suite)

(Auteurs, année)	Numéro du cas	Sexe	Âge (années)	TTF (µg/h)	Concentration sanguine de fentanyl (µg/l)	Administration	Abus de drogue par le passé	Passé médical	Autres drogues détectées (mg/l)	Commentaires
(Thompson et collab., 2007) ⁽¹⁰⁾	6	n. d.	n. d.	n. d.	34 (101 nmol/l)	n. d.	n. d.	Congestion du cœur et œdème pulmonaire	Cocaine (0,05) Benzoylcgonine (0,31) Éthanol (0,057 g/dl)	Décès accidentel
	8	n. d.	n. d.	300	120 (357 nmol/l)	n. d.	n. d.	Douleur chronique	Dihydrocodéine Propoxyphène et ses métabolites Venlafaxine	Décès accidentel
	9	n. d.	n. d.	150	5 (15 nmol/l)	TD	n. d.	Syndrome d'enfermement	Méthadone (0,54) Oxycodone (0,07) Trazodone (0,246)	Décès accidentel
	10	n. d.	n. d.	n. d.	7 (21 nmol/l)	n. d.	n. d.	Hernie	Benzoylcgonine (0,33) Éthanol (0,022 g/dl) Butalbital (0,45) Oxycodone (0,014)	Décès accidentel
	11	n. d.	n. d.	75	10 (30 nmol/l)	TD	n. d.	Syndrome myélodysplasique	Morphine (3,23)	Décès accidentel
	12	n. d.	n. d.	n. d.	11 (33 nmol/l)	n. d.	n. d.	n. d.	Éthanol (0,062 g/dl)	Décès accidentel
	13	n. d.	n. d.	n. d.	12 (36 nmol/l)	n. d.	n. d.	n. d.	Acétaminophène (<10) Alprazolam (0,013) Tramadol (1,5)	Décès accidentel
	14	n. d.	n. d.	n. d.	13 (39 nmol/l)	n. d.	n. d.	n. d.	Tramadol (0,24) D-desméthyltramadol (0,12) Norfentanyl (0,0031) Diphényldramine (0,010) Cyclobenzaprine (0,020)	Décès accidentel
	15	n. d.	n. d.	n. d.	14 (42 nmol/l)	n. d.	n. d.	n. d.	Morphine (0,38)	Décès accidentel

Intoxications létales causées par la prise de TTF (suite)

(Auteurs, année)	Numéro du cas	Sexe	Âge (années)	TTF (µg/h)	Concentration sanguine de fentanyl (µg/l)	Administration	Abus de drogue par le passé	Passé médical	Autres drogues détectées (mg/l)	Commentaires
(Thompson et collab., 2007) ⁽¹⁶⁾	16	n. d.	n. d.	n. d.	16 (48 nmol/l)	n. d.	n. d.	n. d.	Amitriptyline (1) Nortriptyline Propoxyphène (0,338) Norpropoxyphène (0,708)	Décès accidentel
	17	n. d.	n. d.	n. d.	20 (59 nmol/l)	n. d.	n. d.	n. d.	Phénobarbital (7,0) Nordiazépam (0,072) Diazépam (0,058)	Décès accidentel
	18	n. d.	n. d.	75	90 (267 nmol/l)	TD	n. d.	n. d.	Hydrocodone (0,24)	Décès accidentel
	19	n. d.	n. d.	n. d.	152 (452 nmol/l)	n. d.	n. d.	n. d.	Méthadone (1,86) Alprazolam (0,12) Éthanol (0,027 g/dl)	Décès accidentel
(Woodall et collab., 2008) ⁽⁶⁾	1	H	42	1 X 50	22 (65 nmol/l)	PO	OUI	Décès accidentel	Amitriptyline (0,4) Nortriptyline (0,4) Doxépine Codéine	Décès accidentel
	2	F	20	1 X 100	13 (39 nmol/l)	PO	OUI	n. d.	Méthylène-dioxy-méthamphétamine (0,17)	Décès accidentel
	3	F	51	n. d.	97 (288 nmol/l)	PO	NON	n. d.	Méthadone (0,15) Citalopram (1,1) Nortriptyline (1,1) Témazépam (0,13) Diphénhydramine (>2,0) Diazépam Nordiazépam Oxazépam	Décès accidentel
	5	F	42	n. d.	32 (95 nmol/l)	PO	OUI	Alcoolisme, abdominalgie et fracture de l'humérus	Éthanol (1600) Chlorphéniramine Amitriptyline Nortriptyline Codéine Dextrométhorphan	Décès accidentel
	6	H	32	2 X 50	7 (21 nmol/l)	PO	OUI	Alcoolisme	Éthanol (2090) Cannabinoïde (métabolite)	Décès accidentel
	7	H	41	1 X 50	8 (24 nmol/l)	PO	OUI	Douleur chronique, saignement gastro-intestinal et hémorragie pancréatique	Éthanol (1710) Cannabinoïde (métabolite)	Décès accidentel

CAS DE CORONER ET INTOXICATIONS AU FENTANYL

Gilles Sainton, M.D., M. Sc.

Médecin d'urgence, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Pierre-André Dubé, M. Sc.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

Introduction

La Loi sur la recherche des causes et des circonstances des décès prévoit que le coroner intervient dans tous les cas de décès violents ou obscurs qui surviennent au Québec, tels que les accidents, les suicides, les homicides ou lorsque la cause médicale probable est inconnue, afin de :

- ♦ déterminer les causes et les circonstances du décès tout en recherchant si ce décès aurait pu être évité;
- ♦ protéger les vies humaines en formulant, s'il y a lieu, des recommandations pour prévenir des décès semblables;
- ♦ informer le public sur les causes et les circonstances du décès.⁽¹⁾

L'intoxication aiguë par un timbre transdermique de fentanyl (TTF) est le plus souvent accidentelle. En effet, cette intoxication peut être secondaire à l'oubli d'enlever celui-ci lors de son changement ou encore par le transfert d'un timbre lors d'étreintes ou lors de partage d'un lit ou de la mobilisation d'un patient. Enfin, l'intoxication au fentanyl peut être volontaire, dans un but suicidaire, ou suivant un usage abusif et illicite.

En 2004, Santé Canada a reçu deux notifications de décès d'adolescents dont les auteurs soupçonnaient un lien avec l'utilisation d'un TTF leur ayant été prescrit.⁽²⁾ Dans le premier cas, on avait prescrit à une adolescente de 15 ans un TTF de 25 mcg/heure contre des céphalées chroniques. Elle a été découverte inerte et en dépression respiratoire 21 heures après une première application. Dans le deuxième cas, on avait prescrit à un adolescent de 14 ans un TTF de 25 mcg/heure contre un mal de gorge causé par une mononucléose infectieuse. Il a été trouvé en arrêt respiratoire 14 heures après l'application du premier timbre. L'utilisation de TTF dans ces cas n'était pas conforme à la monographie du produit. En décembre 2008, Santé Canada recevait une déclaration d'exposition accidentelle soupçonnée au TTF chez un enfant de 19 mois en bonne santé.⁽³⁾ Il dormait dans le lit de sa mère qui utilisait un TTF pour des douleurs chroniques. Le timbre s'était fixé par inadvertance à l'enfant.

D'après les données du Bureau du coroner du Québec, 29 personnes (15 femmes et 14 hommes) sont décédées à la suite d'une intoxication au fentanyl entre 2001 et 2010. Hormis un enfant de 14 ans décédé après avoir fumé des TTF, l'âge moyen était de 49 ans (de 25 à 87 ans). Quatorze (48 %) de ces décès faisaient suite à un geste suicidaire, 11 (38 %) étaient de nature accidentelle et 4 (14 %) étaient de nature indéterminée. Cependant, il est fort probable que le nombre d'intoxications mortelles ou non soit sous-estimé, et ce, pour plusieurs raisons.

Le but de cet article est de discuter des contraintes qu'un coroner doit surmonter dans l'investigation d'un décès à la suite d'une intoxication au TTF et des recommandations émises par certains coroners dans les dernières années pour prévenir des décès par le TTF.

Contraintes

Les TTF sont de plus en plus petits et transparents, à tel point qu'il peut être difficile de les détecter sur la peau. Un TTF peut aussi être ingéré ou injecté. Ainsi, les personnes intoxiquées n'ont pas toutes un ou plusieurs timbres collés sur le corps. Il peut donc être difficile pour le clinicien ou le coroner de déterminer qu'une personne est intoxiquée par ce produit spécifiquement. La présence de timbres transdermiques sur la peau, dans la bouche ou près de la victime, ou encore la découverte de morceaux de plastiques transparents de nature inconnue devraient être notés et suspectés comme étant des TTF.

Le diagnostic analytique de l'intoxication au fentanyl n'est pas sans faille. En effet, la molécule de fentanyl a une structure moléculaire très différente des autres opioïdes; c'est pourquoi elle n'est pas détectée lors de tests standards de dépistage urinaire des drogues de rue réalisés par immunoessais, et qui ne détectent que les dérivés naturels de la morphine (codéine, morphine, et jusqu'à un certain point l'hydromorphone) et non les composés synthétiques (buprénorphine, fentanyl, mépéridine, méthadone, oxycodone). Les dosages sanguins sont possibles, mais cela nécessite une technique particulière (chromatographie en phase gazeuse ou liquide et analyse par spectrométrie de masse) et, en fait, au Québec, seuls le Laboratoire de toxicologie de l'Institut national de la santé publique du Québec (INSPQ) et le Laboratoire de sciences judiciaires et de médecine légale de Montréal sont en mesure de les faire. De plus, pour le moment, le dosage du fentanyl ne fait pas partie du protocole de dépistage général des médicaments du Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ. Le dosage du fentanyl n'est donc effectué par ce laboratoire que si le clinicien ou le coroner en fait explicitement la demande, c'est-à-dire s'il a une raison de croire qu'une personne aurait pu s'intoxiquer à ce produit. De plus, la concentration sanguine de fentanyl retrouvée dépend du site de prélèvement (cardiaque ou périphérique), du délai postmortem (quelques heures ou plusieurs jours), et du phénomène de redistribution postmortem. Ainsi, en raison de ces variables et du manque de valeurs de référence postmortem (thérapeutiques, toxiques et létales), l'interprétation des concentrations sanguines peut être très difficile.⁽⁴⁾

Les interactions médicamenteuses doivent également être considérées. Le fentanyl est un substrat majeur du cytochrome P450 (CYP) 3A4, mais également du CYP2D6. La prescription récente d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (p. ex., la clarithromycine⁽⁵⁾ pour le traitement d'une infection d'origine bactérienne, ou encore le ritonavir⁽⁶⁾ dans le traitement de l'infection au VIH) pourrait ainsi diminuer l'élimination du fentanyl, provoquer une accumulation systémique du médicament, et ainsi induire une toxicité accrue par le fentanyl. L'association du fentanyl avec d'autres déprimeurs du système nerveux tels que l'alcool ou les benzodiazépines majore les risques de dépression respiratoire, d'œdèmes pulmonaire et cérébral, et de décès. De plus, la combinaison du fentanyl avec certains médicaments peut contribuer à l'apparition d'un syndrome sérotoninergique.⁽⁷⁾ Il est donc important que les cliniciens et les coroners

soient au fait de ces interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques potentiellement toxiques ou létales, selon le cas.

Cependant, il n'est pas toujours possible de prendre en considération ces interactions puisque, malheureusement, le profil pharmacologique (médicaments obtenus sous prescription médicale) d'une personne n'est pas toujours accessible, soit parce que les coordonnées de la pharmacie usuelle du patient sont inconnues, soit parce que les pharmacies ne sont pas ouvertes 24 heures sur 24.

Recommandations effectuées par des coroners

2006

À la suite de l'investigation d'un décès en partie lié à l'utilisation postopératoire immédiate d'un TTF, le coroner recommandait à l'Association des anesthésiologistes du Québec de sensibiliser ses membres au risque que comporte l'utilisation du TTF pour des patients autres que ceux souffrant de douleurs chroniques, et précisait que la formulation transdermique de fentanyl ne convient pas à la phase opératoire ou postopératoire.⁽⁸⁾

2011

Le milieu carcéral est un milieu propice à l'utilisation de TTF tant comme médicament que comme drogue d'abus. Ce médicament était déjà banni des Centres de détention fédéraux. En juillet 2011, à la suite d'un décès par intoxication au TTF d'un détenu dans un centre de détention provincial, une recommandation a été faite par le coroner, et depuis, ce médicament n'est plus disponible dans les établissements de détention provinciaux. Pour les détenus qui ont besoin de médicaments analgésiques puissants, ce médicament est maintenant remplacé par un analgésique d'efficacité équivalente, mais administré par voie orale et de plus courte durée d'action.

Cependant, les TTF sont de plus en plus petits et discrets une fois collés sur la peau. Après le décès de ce détenu, le coroner chargé de l'investigation a recommandé à Santé Canada d'évaluer la possibilité de faire modifier l'apparence des timbres transdermiques contenant un opioïde afin qu'ils soient facilement identifiables une fois collés sur la peau. Santé Canada n'a pas encore répondu à cette recommandation.

Le coroner a également demandé au Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ d'inclure la détection et le dosage du fentanyl dans le protocole de dépistage général des médicaments. L'INSPQ n'a pas encore répondu officiellement à cette recommandation, mais travaille actuellement sur l'amélioration de son dépistage (voir l'article suivant sur les analyses toxicologiques et le fentanyl).

Conclusion

L'intoxication aiguë par TTF est très probablement sous-estimée tant en médecine d'urgence que lors d'investigations effectuées par des coroners puisque les moyens d'intoxication sont très variés, que son usage comme drogue d'abus est moins connu que celui d'autres drogues, mais aussi parce que dans la plupart des cas, les analyses de laboratoire ne sont pas disponibles. Afin de diminuer les risques d'intoxication aiguë par les TTF, la prescription de cette molécule devrait être réservée aux patients les moins à risque d'erreur d'utilisation et les moins à risque d'utiliser cette molécule de façon abusive ou détournée. Les cliniciens devraient garder à l'esprit qu'une intoxication par TTF est possible, que ce soit volontairement ou accidentellement. Les établissements de santé devraient rendre accessible un test de dépistage urinaire de fentanyl aux cliniciens et l'INSPQ devrait éventuellement inclure la détection et le dosage du fentanyl dans une méthode de dépistage général des médicaments et drogues. Lors d'une requête d'analyses toxicologiques, le clinicien ou le coroner devrait fournir le plus d'informations possible sur la médication usuelle de la victime (profil pharmacologique) et des substances retrouvées sur, dans (p. ex., la bouche) ou près de la victime, afin de mieux orienter les méthodes analytiques qui devront être utilisées par les laboratoires.

Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage, Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4645
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Loi sur la recherche des causes et des circonstances des décès L.R.Q., chapitre R-0.2. Gouvernement du Québec 2012-07-01; [En ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/R_0_2/R0_2.html (consulté le 2012-07-31).
- 2) Fentanyl transdermique (Duragesic): arrêt respiratoire chez des adolescents. Bulletin canadien des effets indésirables 2004;14(4):1-2. [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v14n4-fra.pdf (consulté le 2012-07-31).
- 3) Timbres transdermiques de fentanyl et exposition accidentelle chez l'enfant. Bulletin canadien des effets indésirables 2009-07;19(3):3. [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v19n3-fra.pdf (consulté le 2012-07-31).
- 4) Andresen H, Gullans A, Veselinovic M, Anders S, Schmoltdt A, Iwersen-Bergmann S, Mueller A. Fentanyl: toxic or therapeutic? Postmortem and antemortem blood concentrations after transdermal fentanyl application. J Anal Toxicol 2012 Apr;36(3):182-94.

- 5) Cronnolly B, Pegrum H. Fentanyl - clarithromycin interaction. *BMJ Case Rep* 2012;2012.
- 6) Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology* 1999 Sep;91(3):681-5.
- 7) Fentanyl et syndrome sérotoninergique. *Bulletin canadien des effets indésirables* 2012;22(2):2-3. [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n2-fra.pdf (consulté le 2012-08-08).
- 8) Rapport des activités des coroners. Bureau du coroner 2006; [En ligne] http://www.coroner.gouv.qc.ca/fileadmin/documents/publications/rapport_activites_coroners_2006.pdf (consulté le 2012-08-08).

ASPECTS ANALYTIQUES DU FENTANYL

Nicolas J. Caron, Ph. D.

Biochimiste, Institut national de santé publique du Québec

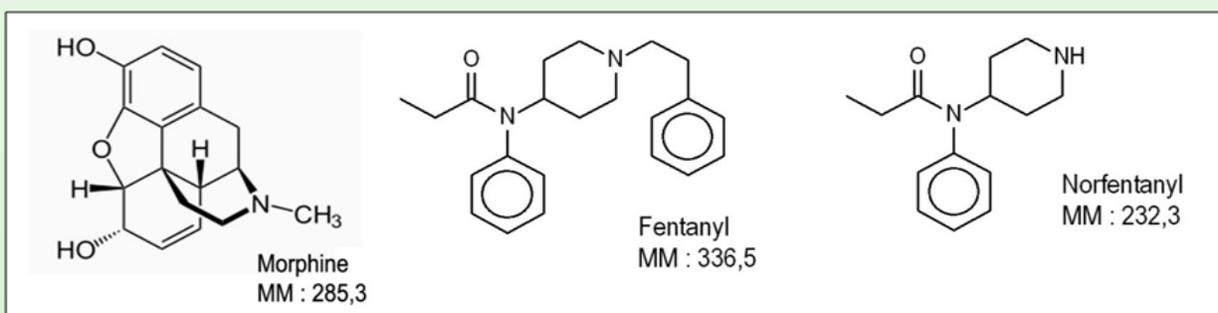
Michel A. Lefebvre, M. Sc.

Biochimiste clinique, Institut national de santé publique du Québec

Introduction

Le fentanyl est un opioïde synthétique très puissant dont l'utilisation dans un contexte thérapeutique ne requiert que de très faibles doses. On le détecte alors à des concentrations de quelques ng/ml (ou quelques nmol/L). À de telles concentrations, les méthodes de dépistage d'inconnus par GC-MS ne démontrent pas une sensibilité suffisante pour exclure totalement la présence de fentanyl dans un échantillon biologique. En effet, même si son hydrophobicité le rend relativement facile à extraire, ses concentrations usuelles dans l'urine sous les 10 ng/ml en font une molécule qu'on pourra difficilement distinguer du bruit de fond en routine. Il est donc nécessaire d'utiliser des méthodes directes pour le quantifier, mais également pour le dépister. Même si le fentanyl partage presque toutes les propriétés de la morphine, ses différences structurales (figure 1) le rendent invisible aux méthodes immunologiques de dépistage visant la morphine.⁽¹⁾

Figure 1 – Structure moléculaire de la morphine, du fentanyl et de son métabolite principal le norfentanyl



Certaines des premières études pharmacocinétiques consacrées au fentanyl furent effectuées à l'aide d'essais radio-immunologiques (RIA).⁽²⁾ Le manque de spécificité de ce type de méthode a ensuite incité les divers groupes œuvrant dans ce domaine à s'orienter vers la GC-MS⁽³⁾ ou vers l'utilisation de chromatographie liquide couplée à des détecteurs UV ou MS-MS.⁽⁴⁾ On retrouve maintenant des trousse ELISA qui peuvent être automatisées, mais surtout des trousse immuno-enzymatiques homogènes destinées au dépistage urinaire du fentanyl qui peuvent être installées sur des multanalyseurs robotisés. La compagnie Immunalysis offre une trousse dont nous avons fait la validation et qui est utilisée au Laboratoire de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Ce type de méthode immunologique doit se limiter au contexte d'urgence, tandis qu'il devrait être suivi d'une confirmation par GC-MS ou LC-MS dans un contexte de dépistage.

Laboratoire de toxicologie

Depuis 2004, le Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ offre la quantification (dosage) du fentanyl et de son métabolite (norfentanyl) dans le sang et le plasma. Ces deux composés sont extraits à pH alcalin avec un mélange chlorobutane/acétonitrile. Les extraits sont évaporés, repris dans la phase mobile et analysés par HPLC-MS-MS en mode MRM avec une source électrospray en mode positif. L'ampleur du domaine d'application de cette méthode nous permet de doser précisément la concentration sanguine du fentanyl et de son métabolite principal le norfentanyl.

Il faut être conscient que la détermination du fentanyl dans le sang et l'urine s'adresse aujourd'hui à des clientèles très diverses : l'intoxication aiguë, les cliniques de la douleur (particulièrement les personnes âgées), les programmes de désintoxication, etc. À cet effet, nous avons récemment implanté deux nouvelles méthodes d'analyse pour le dépistage et le dosage du fentanyl dans l'urine.

L'immunoessai homogène conçu par la compagnie Immunalysis nous permet de détecter la présence du fentanyl dans l'urine en utilisant un seuil de 2 ng/ml (5,9 nmol/L). Cet immunoessai démontre une immunoréactivité croisée très limitée pour les métabolites du fentanyl comme le norfentanyl (0 %) ou le despropionylfentanyl (8 %). Lors d'une étude sur une population de patients traités en clinique de la douleur, cette méthode automatisée a démontré une sensibilité de 100 % et une spécificité de 96 % en utilisant un seuil décisionnel à 2 ng/ml (en comparaison à la méthode de confirmation par LC-MS). Son domaine de linéarité est cependant très restreint et, en dehors d'un contexte d'urgence, elle n'est utilisée qu'en dépistage. Ce test est d'ailleurs en usage au Laboratoire de toxicologie dans le profil d'urgence.

La confirmation des échantillons positifs dans l'urine est effectuée par une méthode en LC-MS-MS qui permet de quantifier le fentanyl et le norfentanyl. De plus, la méthode permet de quantifier dans le même essai les substances suivantes : 6-acétylmorphine, benzoylécgonine, cocaïne, ecgonine méthyl ester, méthadone, EDDP, morphine, morphine-3-glucuronide, héroïne et lévamisole.⁽⁵⁾ Cette méthode a été rigoureusement validée. Elle utilise aussi la HPLC-MS-MS en mode MRM, et elle est beaucoup moins susceptible aux interférences qu'une méthode immunoenzymatique. Le tableau 1 (page suivante) résume ces différentes méthodes et certains des paramètres.

Tableau 1 – Méthodes disponibles au Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ pour le dépistage et le dosage du fentanyl

Méthodes	Numéro	Matrices	Fréquence	Limite de détection utilisée ng/ml (nmol/L)	
				Fentanyl	Norfentanyl
Dépistage immuno-enzymatique	C-529	Urine	Urgence 18h/24	2,0 (5,9)	n. d.
Dosage par LC-MS/MS	C-571	Urine	2 semaines	0,5 (1,5)	1,8 (7,7)
Dosage par LC-MS/MS	C-539	Plasma, sang	2 semaines	0,023 (0,068)	0,035 (0,15)

Légende : n. d. = non détecté

Conclusion

La fréquence d'utilisation du fentanyl dans une perspective thérapeutique est en forte croissance depuis une décennie en Amérique du Nord. De plus en plus de patients sont traités avec des timbres contenant du fentanyl. On s'attend à ce que le nombre de patients développant une dépendance augmente au même rythme, tout comme les possibilités d'utilisations illicites. Le Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ peut maintenant identifier cette molécule dans un contexte d'urgence, fournissant ainsi aux intervenants du système de la santé un outil supplémentaire pour limiter les dommages collatéraux à cette popularité grandissante.

Pour toute correspondance

Nicolas Caron
Laboratoire de toxicologie
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage, Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4645
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : nicolas.caron@inspq.qc.ca

Références

- 1) Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008 Mar;11(2 Suppl):S133-S153.
- 2) Michiels M, Hendriks R, Heykants J. Radioimmunoassay of the antidiarrhoeal loperamide. *Life Sci* 1977 Aug 1;21(3):451-9.

- 3) Goldberger BA, Chronister CW, Merves ML. Quantitation of fentanyl in blood and urine using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *Methods Mol Biol* 2010;603:245-52.
- 4) Huynh NH, Tyrefors N, Ekman L, Johansson M. Determination of fentanyl in human plasma and fentanyl and norfentanyl in human urine using LC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal* 2005 Apr 29;37(5):1095-100.
- 5) Caron NJ, Fleury N, Lefebvre MA. Performance evaluation of an enzymatic immunoassay for urinary screening of Fentanyl in hospitalized patients. Congrès annuel conjoint SQBC/CSCC, Québec, Juin 2012.

PROTOCOLE DE TRAITEMENT DE L'INTOXICATION AIGUË AUX OPIOÏDES

Alexandre Larocque, M.D., FRCPC

Urgentologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Consultant en toxicologie, Centre antipoison du Québec et Centre universitaire de Santé McGill

Résumé

Les opioïdes constituent une vaste classe pharmacologique réunissant des dérivés naturels de la plante *papaver somniferum* de même que des composés semi-synthétiques et synthétiques. Les intoxications aux opioïdes sont fréquentes et peuvent entraîner des conséquences graves allant jusqu'au décès. Ces molécules agissent principalement sur trois grandes familles de récepteurs : *mu*, *delta* et *kappa*. La triade classique de l'intoxication aux opioïdes est constituée de dépression respiratoire, de diminution de l'état de conscience et de myosis. De ces trois éléments, la dépression respiratoire constitue la caractéristique principale de laquelle découle la majorité de la morbidité et de la mortalité associées à ces intoxications. Le diagnostic de ces intoxications est principalement clinique et le traitement repose sur le maintien de la perméabilité des voies respiratoires et des fonctions d'oxygénation et de ventilation ainsi que sur l'utilisation rationnelle de la naloxone, un antagoniste compétitif des récepteurs *mu* permettant de renverser complètement la toxicité des opioïdes. La surveillance, tant chez le sujet exposé à un opioïde et initialement asymptomatique que chez celui ayant nécessité un traitement avec la naloxone, est de toute première importance et constitue la meilleure garantie de sécurité dans ces circonstances.

Introduction

Les opioïdes sont des substances aux effets analgésiques reconnus de très longue date. Leur utilisation en médecine demeure très importante, mais leurs effets psychoactifs en font des molécules très prisées chez certains toxicomanes. L'utilisation médicale et illicite des opioïdes mène à l'occasion à des états d'intoxication parfois sévères pouvant entraîner des conséquences graves allant jusqu'au décès. La disponibilité d'une vaste gamme de molécules dont certaines ont des caractéristiques pharmacologiques distinctes en termes de mécanismes d'action ou de vitesse de libération offre aux cliniciens un spectre de toxicité forçant une analyse de risque rigoureuse et une prise en charge tenant compte de ces caractéristiques particulières. Mentionnons que le mot « narcotiques », parfois utilisé en référence à cette classe pharmacologique, revêt plusieurs sens et est employé dans d'autres contextes (judiciaire notamment), ce qui porte à confusion. Son utilisation devrait donc être évitée d'un point de vue pharmacologique et le terme « opioïdes » devrait être privilégié.

Les prescriptions d'opioïdes sont en augmentation au Canada depuis 2005.⁽¹⁾ L'utilisation détournée d'opioïdes d'ordonnances à des fins non médicales connaît également une croissance significative.⁽²⁾ Le trafic transfrontalier d'héroïne et d'opium demeure important au pays, la Gendarmerie Royale du Canada rapportant des saisies de 213 kg d'héroïne et de 339 kg d'opium pour l'année 2009.⁽²⁾

L'objectif de cet article est de revoir la prise en charge des intoxications aux opioïdes en discutant des mécanismes de toxicité, de la présentation clinique de ces intoxications, de leur diagnostic et de leur traitement.

Mécanismes de toxicité

Les opioïdes constituent une grande classe pharmacologique réunissant les opiacés, alcaloïdes naturels dérivés de la plante *papaver somniferum* (morphine et codéine), les molécules semi-synthétiques (créées par modification chimique d'un opiacé, p. ex., l'héroïne, l'oxycodone, etc.) et synthétiques (produisant une activité pharmacologique similaire sans partager la structure chimique des molécules naturelles, p. ex., la mépéridine, la méthadone, le fentanyl, etc.).⁽³⁾

Trois grandes classes de récepteurs des opioïdes sont actuellement bien décrites : *mu*, *delta* et *kappa*. Chacune de ces classes regroupe plusieurs sous-types de récepteurs. Une quatrième classe de récepteurs a aussi été décrite, soit les récepteurs à la nociceptine/orphanine. Le rôle de cette quatrième classe reste toutefois à préciser.⁽³⁾

Bien que chaque sous-type de récepteurs soit vraisemblablement associé à des effets cliniques distincts, les opioïdes ont tous une activité sur plus d'un récepteur ou classe de récepteurs à la fois, complexifiant la prédiction des effets globaux attendus. Le rôle exact de chacun des sous-récepteurs est d'ailleurs encore à l'étude. Globalement, notons que les récepteurs *mu* semblent impliqués dans l'analgésie, la sédation, la sensation d'euphorie, la dépendance physique de même que dans la dépression respiratoire et la dysmotilité gastro-intestinale observée avec les opioïdes. Les récepteurs *delta* semblent également impliqués dans l'analgésie et modulent l'activité au niveau des récepteurs *mu*, mais on en connaît encore peu à leur sujet. Finalement, les récepteurs *kappa* sont aussi impliqués dans l'effet analgésique et dysphorique et seraient en partie responsables du myosis typiquement observé.⁽³⁾

L'impact des opioïdes sur la respiration est important et constitue d'ailleurs la caractéristique clinique principale de l'intoxication. Par leur effet agoniste au niveau des récepteurs *mu* et *delta*, les opioïdes diminuent à la fois la fréquence et l'amplitude respiratoire, réduisent la réactivité à l'hypercapnie et à l'hypoxie, interfèrent avec le réflexe de toux et dans certains cas occasionnent de la rigidité musculaire des parois thoracique et abdominale. À ceci s'ajoute une diminution du tonus au niveau des voies respiratoires supérieures contribuant à un risque accru d'obstruction. Le risque de rigidité musculaire et l'impact sur l'obstruction des voies respiratoires supérieures semblent plus marqués pour les molécules de la classe des phénylpipéridines (c.-à.d., le fentanyl, le sufentanyl, le rémifentanyl).⁽⁴⁾

Présentation clinique

Caractéristiques

Les trois caractéristiques cliniques classiques de l'intoxication aux opioïdes sont la dépression respiratoire, la diminution de l'état de conscience et le myosis. De ces trois caractéristiques, la

dépression respiratoire est prédominante et son absence devrait amener à remettre en question le diagnostic. Il est important de conceptualiser que la dépression respiratoire n'est pas qu'une conséquence de l'altération de l'état de conscience. La dépression respiratoire participe d'ailleurs partiellement à l'altération de l'état de conscience en occasionnant une rétention de dioxyde de carbone (CO₂) qui peut entraîner une narcose au CO₂. La présence concomitante des trois caractéristiques classiques de l'intoxication aux opioïdes est plus variable et l'intensité de chacun des éléments peut fluctuer.⁽⁵⁾ Le myosis comme élément isolé est peu fiable pour poser le diagnostic d'intoxication aux opioïdes.

Au-delà de la triade classique du toxidrome aux opioïdes, d'autres caractéristiques méritent mention. L'hypothermie est un élément fréquemment rencontré, témoignant d'un état hypoactif prolongé dans un environnement frais ou froid.⁽⁵⁾ Une immobilisation prolongée à la suite d'une intoxication aux opioïdes peut également entraîner une rhabdomyolyse, parfois significative, avec possible syndrome du compartiment et insuffisance rénale aiguë secondaires.^(5;6)

La présence d'œdème pulmonaire a fréquemment été rapportée dans le contexte d'intoxication aux opioïdes. Quelques mécanismes ont été proposés. D'une part, on croit que la pression intrathoracique négative générée lors de tentatives d'inspiration contre des voies respiratoires obstruées pourrait entraîner la translocation de liquide dans l'espace alvéolaire.⁽³⁾ D'autre part, certains évoquent qu'un sevrage rapide des opioïdes dans le contexte d'administration de naloxone peut entraîner une atteinte pulmonaire aiguë. Il faut être prudent ici avant de conclure à une causalité. Effectivement, il est vraisemblable de croire que le traitement à la naloxone ne fasse que révéler la présence d'un œdème déjà installé chez un individu dont la dépression respiratoire permettait difficilement de l'apprécier cliniquement.⁽³⁾ Par ailleurs, l'hypercapnie chez les individus présentant une dépression respiratoire induite par les opioïdes pourrait contribuer à une réponse du système sympathique démesurée lors de l'administration de naloxone, contribuant à créer un état d'œdème pulmonaire. Une étude animale a effectivement révélé que l'administration de naloxone ne provoquait pas de modifications significatives du tonus sympathique (augmentation de la pression artérielle et des concentrations plasmatiques de catécholamines) en situation d'hypocapnie ou de normocapnie, alors que la réponse était importante quand l'administration se faisait en situation d'hypercapnie.⁽⁷⁾ La naloxone ne serait donc pas directement responsable de l'atteinte pulmonaire aiguë, mais son administration en la présence d'une hypercapnie pourrait y contribuer.

Au niveau cardiovasculaire, les opioïdes peuvent entraîner une certaine vasodilatation causant une diminution surtout orthostatique de la tension artérielle. La relâche d'histamine, variable d'un opioïde à l'autre, peut également induire divers degrés d'hypotension.

Au niveau gastro-intestinal, les opioïdes peuvent entraîner de la nausée et des vomissements de même que de la constipation.

Molécules ayant une toxicité particulière

Au-delà de l'activité sur les récepteurs des opioïdes, certaines molécules ont également une activité pharmacologique à d'autres niveaux, produisant une toxicité supplémentaire ou différente de ce qui est attendu avec un opioïde simple.

Un tableau de toxicité sérotoninergique peut être rencontré dans le contexte d'une intoxication ou encore de l'usage thérapeutique de certains opioïdes, surtout lors de la prise concomitante d'un ou de plusieurs autres agents agissant sur la sérotonine. Le fentanyl, l'oxycodone, la mépéridine, la méthadone, la dextrométhorphanne, le tramadol et la buprénorphine ont tous été impliqués dans de tels cas.⁽⁸⁾ Sans entrer dans les détails, rappelons que la toxicité sérotoninergique se manifeste par divers degrés d'altération de l'état de conscience, de dysautonomie et de modification du tonus musculaire (clonus, rigidité).⁽⁹⁾

La méthadone, opioïde synthétique utilisé pour la désintoxication de même que pour le traitement des douleurs chroniques, existe sous une forme racémique dont l'isomère *s-méthadone* agit sur les canaux potassiques responsables de l'efflux de potassium lors de la phase de repolarisation. La méthadone est associée à un risque de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de pointe, surtout lors de prise chronique de fortes doses.⁽¹⁰⁾

La mépéridine, également un opioïde synthétique, a un moins grand impact au niveau de la constriction pupillaire, rendant le myosis plus rare et de moins grande durée. Une autre distinction de la mépéridine est la production d'un métabolite actif, la normépéridine, pouvant s'accumuler lors d'administration prolongée ou en présence d'insuffisance rénale. La normépéridine a un potentiel neurotoxique pouvant occasionner des tremblements, des myoclonies, du délirium de même que des convulsions non renversées par l'administration de naloxone.^(3;11)

Le tramadol est un analgésique ayant une faible activité au niveau des récepteurs *mu* en comparaison avec les autres opioïdes. Son métabolite M1 a une affinité plus grande pour ces récepteurs, mais l'activité analgésique du tramadol ne peut s'expliquer que par l'action au niveau des récepteurs opioïdes.⁽¹²⁾ Le tramadol inhibe également la recapture de la norépinéphrine et de la sérotonine et a été associé à un risque accru de convulsions.⁽¹³⁾

Le tapentadol est un nouvel analgésique ayant aussi une faible activité au niveau des récepteurs *mu* mais causant une forte inhibition de la recapture de la norépinéphrine, comparable en intensité à celle de la venlafaxine. Ses effets sérotoninergiques sont minimaux en comparaison au tramadol.⁽¹⁴⁾ Les données quant à la toxicité de cette molécule sont encore très limitées.

Bien que la dextrométhorphanne soit structurellement apparentée aux opioïdes et qu'elle soit utilisée médicalement pour ses propriétés antitussives, sa pharmacologie se distingue de celle des opioïdes. En effet, la dextrométhorphanne est également un antagoniste des récepteurs NMDA, au même titre que la phencyclidine (PCP) et la kétamine, et sa neurotoxicité peut se comparer sous certains aspects à celle observée avec ces molécules.^(3;15) Cette toxicité se manifeste généralement dans le contexte d'une prise volontaire à la recherche d'effets euphoriques et dissociatifs. Les effets sont fortement influencés par la dose utilisée. Ils vont d'une toxicité légère avec mydriase, tachycardie et hypertension à des hallucinations puis à divers degrés de dissociation pouvant être profonde et entraîner de la sédation ou encore de l'agitation.⁽¹⁵⁾ Notons également que la toxicité clinique peut être modulée par les autres molécules contenues dans le produit où se retrouve la dextrométhorphanne (p. ex., les antihistaminiques avec toxicité anticholinergique surajoutée à celle de la dextrométhorphanne).⁽¹⁵⁾

Finalement, l'abus d'opioïdes commercialisés par les compagnies pharmaceutiques et détournés vers le marché noir entraîne un risque d'intoxication à l'acétaminophène, plusieurs opioïdes étant commercialisés en combinaison avec ce médicament. Des patients abusant d'opioïdes pharmaceutiques sont donc à risque de se présenter avec un tableau clinique d'hépatotoxicité secondaire à l'acétaminophène.⁽⁵⁾

Diagnostic

Le diagnostic d'une intoxication aux opioïdes est principalement clinique, la dépression respiratoire représentant la caractéristique principale et pratiquement *sine qua non* de ces intoxications.⁽⁵⁾ Les autres caractéristiques cliniques énumérées précédemment doivent aussi être recherchées.

Dans l'examen clinique de ces patients, la présence sur la peau de marques d'injection peut être un indice supplémentaire. La présence d'un ou plusieurs timbres cutanés de fentanyl devrait aussi être recherchée activement, incluant dans l'oropharynx, et ce, également chez les enfants semblant présenter une intoxication aux opioïdes, ces derniers étant souvent naturellement attirés vers les autocollants. Les timbres de fentanyl contiennent généralement des quantités résiduelles significatives même après un usage standard de 72 heures.⁽¹⁶⁾

Chez le patient présentant une altération de l'état de conscience, la prise de signes vitaux complets incluant une température rectale et une glycémie capillaire est essentielle. Un examen externe à la recherche de signes de traumatisme de même qu'un examen neurologique minutieux devraient être faits. Tout signe neurologique focal devrait remettre le diagnostic d'intoxication aux opioïdes en question ou évoquer la survenue d'une complication.

Au niveau paraclinique, peu d'examens sont nécessaires. L'obtention d'un électrocardiogramme chez tout patient intoxiqué permet de vérifier la présence de troubles de conduction. En présence d'une exposition possible ou avérée à la méthadone, la vérification de l'intervalle QT est essentielle. Le dosage séquentiel de l'acétaminophène doit être considéré, surtout s'il y a abus de comprimés pharmaceutiques d'opioïdes pouvant en contenir ou si une intoxication volontaire dans un but suicidaire est possible ou avérée. Notons à cet effet que l'absorption de l'acétaminophène peut alors être retardée en présence d'un opioïde, celui-ci ralentissant le péristaltisme. Le nomogramme de Rumack-Matthew n'est pas fiable dans un tel contexte et nous incitons les cliniciens à communiquer avec leur centre antipoison afin de procéder à une évaluation adéquate du risque de toxicité à l'acétaminophène en pareille situation.

L'utilisation d'un dépistage de drogues urinaires présente peu d'intérêt dans la prise en charge du patient intoxiqué à un opioïde. D'une part, le diagnostic est largement clinique tout comme les indications de traiter. D'autre part, ces tests présentent plusieurs limitations, notamment en termes de résultats faussement positifs (la diphenhydramine, la quinine, les quinolones, le rifampin, le vérapamil et ses dérivés peuvent donner un résultat positif) et faussement négatifs (quelques opioïdes semi-synthétiques comme l'oxycodone et la buprénorphine, ainsi que les opioïdes synthétiques dont le fentanyl, la méthadone et la mépéridine ne sont pas détectés).⁽¹⁷⁾ Les cliniciens sont invités à communiquer avec leur laboratoire afin de préciser les limitations du test spécifique utilisé dans leur milieu. Il faut également rappeler que ces tests, basés sur

des immunoessais, ne constituent qu'un dépistage qu'il faut interpréter avec prudence face à un tableau clinique donné. Ils ne devraient pas être vus comme des tests diagnostiques.⁽¹⁸⁾

Traitement

Le traitement du patient symptomatique d'une intoxication aux opioïdes vise d'abord à assurer le maintien des fonctions vitales. L'évaluation de la perméabilité des voies respiratoires, de la capacité du patient à s'oxygéner et à se ventiler spontanément devraient constituer les premiers gestes de la prise en charge. Il peut être nécessaire de dégager les voies respiratoires par les manœuvres usuelles. Il est recommandé d'assister au besoin à l'aide d'un ballon-masque (*bag-valve mask*) les patients en dépression respiratoire afin, d'une part, d'assurer une oxygénation acceptable et d'autre part, de diminuer l'hypercapnie.⁽⁵⁾ La prudence reste de mise car un risque d'aspiration demeure, surtout en causant une dilatation gastrique par une ventilation trop vigoureuse chez un patient intoxiqué à une substance stimulant la zone des vomissements. Si la perméabilité des voies respiratoires ou l'oxygénation adéquate ne peuvent être obtenues, une intubation endotrachéale devrait alors être envisagée afin de prendre le contrôle définitif de ces fonctions vitales. L'utilisation de naloxone chez le patient déjà intubé n'est pas recommandée.

Si l'oxygénation et la ventilation peuvent être maintenues en supportant le patient, un traitement à la naloxone peut être débuté. La naloxone est un antagoniste compétitif des récepteurs *mu* permettant de renverser complètement la toxicité des opioïdes. Le dosage de naloxone est empirique et de petites doses de départ devraient être utilisées chez le patient suspecté de dépendance aux opioïdes afin d'éviter de précipiter un état de sevrage. Une approche prudente est d'administrer 0,04 mg par voie intraveineuse chaque 2 à 3 minutes jusqu'à correction de la dépression respiratoire.^(5;19) En l'absence de réponse après quelques doses, on peut ajuster prudemment les doses à la hausse. Chez le sujet non dépendant, des doses de 0,1 à 0,4 mg à la fois peuvent être utilisées de façon sécuritaire.⁽²⁰⁾ Si l'obtention d'un accès veineux est difficile, la naloxone peut s'administrer par voie sous-cutanée ou intramusculaire. L'administration intranasale est également décrite en utilisant la solution concentrée à 1 mg/ml. L'administration par voie endotrachéale n'est plus recommandée. On considère que l'effet voulu est atteint lorsque la fréquence respiratoire revient à la normale et que le patient maintient une saturation en oxygène adéquate sans administration d'oxygène. Un autre diagnostic devrait être considéré en l'absence de réponse adéquate après administration de 10 mg de naloxone.^(3;20) D'autres auteurs évoquent 15 mg comme dose maximale.⁽⁵⁾ Rappelons que l'utilisation de la naloxone devrait être considérée pour les intoxications relativement pures aux opioïdes et qu'il est futile et peut-être risqué de s'acharner à essayer de renverser les effets opioïdes avec la naloxone face à une intoxication mixte impliquant d'autres molécules pouvant déprimer l'état de conscience et la respiration.

La surveillance à la suite de l'administration de naloxone est de la plus grande importance car sa durée d'action, de 45 à 60 minutes, est généralement inférieure à celle de l'opioïde et le risque de récurrence de toxicité est donc réel. La surveillance devrait se faire autant que possible sans administration d'oxygène afin de dépister précocement la réinstallation d'une dépression respiratoire. S'il y a récurrence de toxicité, un nouveau traitement à la naloxone pourra être

administré. Une perfusion continue intraveineuse pourra aussi être envisagée, d'autant plus si l'opioïde impliqué est une molécule à longue action (molécule mère à longue demi-vie, comme la méthadone, ou formulation à libération prolongée). Il est raisonnable de commencer la perfusion en administrant à l'heure deux tiers de la dose ayant été nécessaire initialement. Par contre, l'utilisation d'une perfusion ne devrait pas se substituer à une surveillance adéquate, car il est probable que la dose administrée ait à être ajustée en fonction de la réponse clinique, encore une fois pour assurer un traitement de la toxicité sans occasionner de symptômes de sevrage.⁽²⁰⁾

Une période de surveillance minimale de 2 heures est nécessaire après la dernière dose de naloxone ou à la fin de la perfusion avant de conclure que le risque de récurrence est passé.⁽²⁰⁾ Certains auteurs vont jusqu'à suggérer une période d'observation de 4 à 6 heures suivant la fin de l'administration de l'antidote.⁽⁵⁾ Il est cependant important de noter que les stimulations sensorielles soutenues (douleurs, conversations, etc.) peuvent stimuler la respiration et masquer jusqu'à un certain point la dépression réelle persistante. Il est prudent de s'assurer que les effets cliniques sont réellement résolus en l'absence de telles stimulations avant de conclure à la fin de la toxicité.

Les timbres de fentanyl contenant de fortes quantités du médicament en comparaison aux doses thérapeutiques usuelles (p. ex., un timbre de 100 µg/h contient 10 mg de fentanyl) ont donné lieu au développement de plusieurs techniques d'administration chez les toxicomanes. Le contenu du réservoir est recueilli afin d'être inhalé, injecté ou encore ingéré. Les timbres sont parfois sucés ou encore ingérés complètement. Les timbres sont également chauffés contre la peau afin de potentialiser l'absorption.⁽¹⁶⁾ Plusieurs décès ont été rapportés suivant l'ingestion de timbres de fentanyl. La toxicité d'une telle ingestion peut être sévère et les patients avec une histoire d'ingestion de timbres de fentanyl devraient être observés de près et traités avec la naloxone au besoin.⁽¹⁶⁾

Chez les individus exposés à un opioïde, mais étant encore cliniquement asymptomatiques, une analyse de risque est nécessaire et viendra influencer les décisions subséquentes touchant à la décontamination et à la surveillance.

L'agent, la dose impliquée ainsi que le temps depuis l'exposition viendront influencer cette analyse. La prise concomitante d'autres dépresseurs du système nerveux central et la présence d'antécédents de problèmes respiratoires devront également être prises en compte.⁽²⁰⁾ La formulation pharmaceutique impliquée est également importante. Des comprimés à libération prolongée intacts auront en comparaison à une formulation standard des doses toxiques supérieures, car l'absorption et la durée d'action se trouvent prolongées dans le temps. Au contraire, si des comprimés à libération prolongée sont écrasés ou mâchés, l'absorption pourra se faire rapidement, augmentant le risque de toxicité et rendant la prédiction de la cinétique difficile.⁽²⁰⁾ Rappelons également qu'en état de surdosage, les données cinétiques ne sont plus fiables. Nous devons alors nous en remettre à l'évaluation clinique et à l'évolution dans le temps.⁽⁵⁾

La méthode de décontamination de choix reste le charbon de bois activé. Il pourra être considéré dans les ingestions orales récentes (idéalement moins d'une heure postingestion). Un plus grand délai avant l'administration pourra être toléré et des doses répétées envisagées si un opioïde à libération prolongée ou encore un timbre de fentanyl est impliqué et que le péristaltisme est présent.

Pour la durée d'observation du patient asymptomatique, elle doit à la fois tenir compte des données cinétiques connues (si elles sont jugées fiables) et de l'évolution du patient dans le temps. Le patient devrait être observé pour la période connue d'analgésie de l'opioïde impliqué ou pour une durée minimale de 6 heures si l'agent est inconnu. Afin de s'assurer que l'absorption est terminée, la présence de péristaltisme devra être confirmée avant de libérer le patient.⁽²⁰⁾ En ce qui touche spécifiquement la méthadone, ses propriétés pharmacocinétiques sont très variables d'un individu à l'autre. Une étude rétrospective faite sur 44 patients suggère que le délai moyen d'apparition des symptômes à la suite de la prise orale de méthadone est de 3,2 heures.⁽²¹⁾ Pour tous les patients de cette cohorte, la toxicité s'est manifestée dans les 9 heures suivant l'ingestion.⁽²¹⁾ Une observation minimale de 9 heures suivant l'ingestion de méthadone est donc nécessaire avant de conclure à l'absence de toxicité.⁽²⁰⁾

Conclusion

La dépression respiratoire constitue la caractéristique principale de l'intoxication aux opioïdes et contribue de façon significative à la morbidité et à la mortalité qui y est associée. Mis à part le contrôle des voies respiratoires et des fonctions d'oxygénation et de ventilation, la naloxone constitue le traitement de choix et son utilisation rationnelle permet de renverser la toxicité tout en évitant de provoquer un état de sevrage. La surveillance chez le patient asymptomatique et chez le patient symptomatique ayant été traité à la naloxone est de toute première importance et une bonne évaluation du risque permettra de proposer une prise en charge optimale et sécuritaire chez ces patients.

Pour toute correspondance

Alexandre Larocque
Département de médecine d'urgence
Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
3840, rue St-Urbain, Montréal (Québec) H2W 1T8
Téléphone : 514 890-8000, poste 14996
Télécopieur : 514 412-7114
Courriel : alexandre.larocque.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

- 1) Fischer B, Jones W, Krahn M, Rehm J. Differences and over-time changes in levels of prescription opioid analgesic dispensing from retail pharmacies in Canada, 2005-2010. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 Dec;20(12):1269-77.
- 2) Gendarmerie Royale du Canada - Renseignements Criminels. Rapport sur la situation des drogues illicites au Canada - 2009.
- 3) Nelson LS, Olsen D. Opioids. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th ed. New York: McGraw Hill; 2011. p. 559-78.
- 4) Lalley PM. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. *Respir Physiol Neurobiol* 2008 Dec 10;164(1-2):160-7.
- 5) Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med* 2012 Jul 12;367(2):146-55.
- 6) Rice EK, Isbel NM, Becker GJ, Atkins RC, McMahon LP. Heroin overdose and myoglobinuric acute renal failure. *Clin Nephrol* 2000 Dec;54(6):449-54.
- 7) Mills CA, Flacke JW, Miller JD, Davis LJ, Bloor BC, Flacke WE. Cardiovascular effects of fentanyl reversal by naloxone at varying arterial carbon dioxide tensions in dogs. *Anesth Analg* 1988 Aug;67(8):730-6.
- 8) Rastogi R, Swarm RA, Patel TA. Case scenario: opioid association with serotonin syndrome: implications to the practitioners. *Anesthesiology* 2011 Dec;115(6):1291-8.
- 9) Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005 Mar 17;352(11):1112-20.
- 10) Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schlapfer J, Sintra GL, Deglon JJ, et al. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007 May;81(5):719-28.
- 11) Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: a critical review. *Am J Ther* 2002 Jan;9(1):53-68.
- 12) Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(13):879-923.
- 13) Shadnia S, Brent J, Mousavi-Fatemi K, Hafezi P, Soltaninejad K. Recurrent seizures in tramadol intoxication: implications for therapy based on 100 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012 Aug;111(2):133-6.
- 14) Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a mu-opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs* 2011 May;25(5):359-70.
- 15) Boyer EW. Dextromethorphan abuse. *Pediatr Emerg Care* 2004 Dec;20(12):858-63.

- 16) Prosser JM, Jones BE, Nelson L. Complications of oral exposure to fentanyl transdermal delivery system patches. *J Med Toxicol* 2010 Dec;6(4):443-7.
- 17) Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2008 Jan;83(1):66-76.
- 18) Tenenbein M. Do you really need that emergency drug screen? *Clin Toxicol (Phila)* 2009 Apr;47(4):286-91.
- 19) Kim HK, Nelson LS. Effectiveness of low dose naloxone to reverse respiratory depression in opioid intoxication [abstract]. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50(7):577-8.
- 20) Laliberté M, Blais R, Letarte A, Lanteigne S. Opiacés/narcotiques - Guide de traitement #55, Centre antipoison du Québec. 2011.
- 21) LoVecchio F, Pizon A, Riley B, Sami A, D'Incognito C. Onset of symptoms after methadone overdose. *Am J Emerg Med* 2007 Jan;25(1):57-9.

