

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 :



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 TTF. 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 TTF 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) Sharp 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, 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.
- 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) Benzoylécgonine (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	Diphénhydramine (+ < 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) Benzoylégonine (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) Diazépam Nordiazépam 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) Dextrométhorphan ($<0,1$)	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
	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
(Lilleng et collab., 2004) ⁽¹⁵⁾	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) Diphénhydramine (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
(Woodall et collab., 2008) ⁽⁹⁾	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
	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