

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 :



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).