

Revue des cas mortels d'intoxication à la méthadone : Expérience liégeoise

R. DENOOZ, N. DUBOIS, C. CHARLIER

Laboratoire de Toxicologie Clinique et Médico-légale, CHU Sart Tilman, Liège.

Objectif: La méthadone est un opioïde de synthèse largement utilisé en Belgique pour le traitement de substitution des pharmacodépendances aux opiacés. Son utilisation fréquente s'explique par ses intéressantes propriétés pharmacologiques facilitant notamment très efficacement la réinsertion sociale des héroïnomanes. Ses avantages ne peuvent cependant masquer une toxicité sévère objectivée par un nombre important de décès impliquant la méthadone (1-2). Le but de ce travail est de recenser les valeurs de méthadonémie obtenues dans les cas de décès médico-légaux reçus au laboratoire entre octobre 2002 et avril 2005.

Méthode: Sur une période de deux ans et demi, nous avons relevé tous les dossiers médico-légaux où la méthadone, seule ou en association avec d'autres xénobiotiques, pouvait expliquer le décès.

Résultats: La méthadone a été retrouvée dans le sang de 26 sujets décédés. Parmi ces 26 décès, 3 étaient d'origine accidentelle (incendie 2, accident de travail 1). Dans les 23 cas restants, la méthadone était associée à d'autres substances psychotropes, principalement

- benzodiazépines, 18 cas :
 - diazépam, nordiazépam, 7 cas
 - bromazépam, 5 cas
 - alprazolam, clonazépam, oxazépam, 3 cas
 - lorazépam, 2 cas
 - flurazépam, lormétazépam, 1 cas
- stupéfiants, 15 cas :
 - cannabis, 9 cas
 - cocaïne, 5 cas
 - amphétamines, 3 cas

Nous avons constitué deux groupes : le groupe A et le groupe B. Dans le groupe A (6 observations), on retrouvait associés à la méthadone, des xénobiotiques à des taux élevés et certainement toxiques. Dans le groupe B (17 observations), on observait la présence de xénobiotiques associés à des taux (infra) thérapeutiques. Les concentrations sanguines de méthadone exprimées en $\mu\text{g/l}$ sont

- pour le groupe A : 776 $\mu\text{g/L}$ (médiane) ; 169 (percentile 2,5) – 1937 (percentile 97,5),
- pour le groupe B : 308 $\mu\text{g/L}$ (médiane) ; 131 (percentile 2,5) – 7332 (percentile 97,5).

Conclusion: L'utilisation de la méthadone est un moyen thérapeutique utile et parfois satisfaisant, mais en raison de sa toxicité avérée, la posologie de la méthadone doit être adaptée avec discernement et laissée à l'appréciation d'un médecin expérimenté. On constate dans notre étude des décès où la méthadone est impliquée à de faibles concentrations (7 cas inférieurs à 200 $\mu\text{g/L}$), en l'absence de taux élevés d'autres xénobiotiques. L'interprétation des taux de méthadone relevés dans les affaires médico-légales avec décès du sujet est donc rendue parfois difficile.

Références:

- (1) Pépin G. Opiacés et opioïdes, in Kintz P Ed., Toxicologie et pharmacologie médicolégales. Elsevier, Nancy, 1998; 335-350.
- (2) Milroy CM. et coll. Methadone deaths: a toxicological analysis. J Clin Path. 2000; 53 (4): 277-281.

Application clinique d'une méthode de dosage simultané de 5 β -lactamines dans le plasma par HPLC-DAD.**R. DENOZ¹, F. FRIPPIAT², C. CHARLIER¹**

¹Service de Toxicologie clinique, médico-légale, de l'environnement et en entreprise; ¹Centre interfacultaire de recherche du médicament, ULg; ²Service d'Infectiologie et des Maladies Infectieuses; ^{1,2}Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman B35, 4000 Liège, Belgique.

Introduction: Les β -lactamines occupent toujours une place importante dans la prise en charge des infections sévères dans les unités de soins intensifs. Ces antibiotiques sont temps dépendants, ce qui implique que leur activité est directement corrélée avec le temps durant lequel leur concentration plasmatique est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) des microorganismes causant l'infection. La demi-vie relativement courte de ces agents antibactériens (1 à 2 heures en moyenne) explique l'élimination très rapide de ces molécules. Doubler la posologie lors de perfusions intermittentes ne permet en effet de prolonger que de deux heures le temps pendant lequel ces concentrations restent supérieures à la CMI. Pour ces raisons, la perfusion continue des β -lactamines s'est rapidement révélée plus efficace que l'administration intermittente. Pour assurer l'efficacité thérapeutique en cas d'infections sévères, plusieurs auteurs suggèrent des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre 4 à 5 fois supérieures à la CMI.

Le suivi thérapeutique pharmacologique des β -lactamines, couplé aux analyses microbiologiques, peut ainsi être un outil intéressant pour le traitement individualisé de patients sévèrement infectés.

Méthode: La méthode développée au laboratoire permet le dosage simultané de cinq antibiotiques à noyau β -lactame (céfépime, ceftazidime, céfuroxime, méropénème et pipéracilline) par chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur à barrettes de diodes. Les échantillons plasmatiques sont soumis à une extraction en phase solide avant l'analyse chromatographique sur colonne Symmetry C8 (Waters) au moyen d'une phase mobile binaire constituée d'un mélange d'acétonitrile et de tampon phosphate (pH 7.4). Le détecteur à barrettes de diodes fonctionne en mode balayage de 200 à 400nm.

Résultats: Le suivi thérapeutique pharmacologique réalisé sur une trentaine de patients traités par administration continue de ceftazidime a révélé de fortes variations interindividuelles quant aux concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre. Les différences observées dans les taux atteints sont principalement attribuables aux variations de la fonction rénale, fréquemment modifiée chez ces patients fragilisés.

Conclusion: Le dosage plasmatique d'antibiotiques β -lactames est un outil intéressant pour le traitement de patients sévèrement infectés. L'analyse d'échantillons plasmatiques obtenus de patients traités par la ceftazidime a montré l'efficacité de la méthode pour contrôler la thérapie antimicrobienne.

Référence:

R. Denoz, C. Charlier. Simultaneous determination of five β -lactam antibiotics (cefepim, ceftazidim, cefuroxim, meropenem and piperacillin) in human plasma by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Journal of Chromatography B*, 2008; 864:161-167.