

**REVUE DES CAS D'INTOXICATION MORTELLE A LA METHADONE:
OBSERVATIONS RECENSEES AU CHU DE LIEGE**

R. Denooz, C. Charlier

Laboratoire de Toxicologie Clinique et Médico-légale, CHU-B35, B4000 Liège, Belgique

Running title: INTOXICATIONS MORTELLES A LA METHADONE

Correspondance : R. Denooz, Résident spécialiste

Laboratoire de Toxicologie clinique et Toxicologie Médico-légale

Tour 2, 5^{ème} étage, CHU Sart Tilman B-35, B 4000 Liège (Belgique)

Téléphone : 00 32 4 366 88 16

Mots Clés: Méthadone, Intoxications mortelles, Drogues, Toxicologie Médico-légale

REVUE DES CAS D'INTOXICATION MORTELLE A LA METHADONE:

OBSERVATIONS RECENSEES AU CHU DE LIEGE

REVIEW OF METHADONE FATAL INTOXICATION:

OBSERVATIONS LISTED IN THE CHU OF LIEGE

RESUME

Tous les dossiers, enregistrés entre octobre 2002 et avril 2005, concernant les décès impliquant la méthadone, ont été analysés. On constate une augmentation régulière de ces intoxications mortelles, en Belgique comme dans d'autres pays, en raison notamment d'une prescription intensifiée du produit dont l'usage illicite comme drogue de rue devient problématique.

Sur la période de 30 mois concernée par l'étude, 26 décès liés à la méthadone ont été recensés, dont 3 sont survenus dans des circonstances accidentelles. Dans les 23 autres cas, la méthadone est présente mais toujours associée à des psychotropes, principalement les benzodiazépines (18 cas), les stupéfiants (15 cas) et enfin l'alcool (5 cas).

En se basant sur la nature des produits associés à la méthadone, on a constitué 2 groupes de sujets :

- dans le premier groupe (17 observations), on note la présence de xénobiotiques à des taux (infra)thérapeutiques ;
- dans le second groupe (6 observations), les xénobiotiques sont présents à des taux élevés et toxiques.

Les méthadonémies ($\mu\text{g/L}$) ne sont pas très différentes dans les 2 groupes d'individus puisque les valeurs médianes et les valeurs extrêmes sont respectivement de 308 et de 110-11300 pour le premier groupe et de 776 et de 93-2080 pour le second groupe. Il existe donc

un chevauchement important entre les concentrations sanguines thérapeutiques de méthadone (150 – 400 µg/L) et les concentrations sanguines observées dans les cas mortels. Aussi, faut-il insister sur le fait que toutes les informations et résultats post-mortem doivent être examinés de façon critique pour identifier et justifier la cause du décès.

SUMMARY

All methadone-associated deaths from October 2002 to April 2005 are analysed. A regular increase in these fatal intoxications has been recorded, in Belgium as in other countries, due, in particular, to an intensified prescription of this product, which illicit use as street dope becomes problematic.

Over the 30 months period covered by the study, 26 deaths related to methadone were listed, of which 3 occurred in accidental circumstances. In the other 23 cases, methadone can be found, yet always associated with psychotropic substances, mainly benzodiazepines (18 cases), narcotics (15 cases) and finally alcohol (5 cases).

Based upon the nature of the products combined with methadone, records have been split in two groups:

- in the first group (17 observations), xenobiotics at (infra)therapeutic rates are detected.
- in the other group (6 observations), xenobiotics at high and toxic rates are detected.

Blood methadone concentrations are not so different between the 2 groups of individuals since the median values and the extreme values are worth respectively 308, and 110-11300, for the first group and 776 and 93-2080 for the second group. There is thus an important overlapping between the therapeutic blood methadone concentrations (150-400 µg/L) and blood concentrations observed in fatalities. Thus, it is necessary to insist on the fact that all

information and post-mortem results must be examined in a critical way to identify and justify the cause of the death.

INTRODUCTION

La méthadone a été d'abord utilisée pendant la seconde guerre mondiale pour ses propriétés analgésiques. Ce n'est qu'au début des années 60 qu'elle fut préconisée aux Etats-Unis dans les traitements de substitution à l'héroïne. Ses remarquables propriétés pharmacologiques s'expliquent par sa forte affinité pour les récepteurs cellulaires aux opiacés et par sa longue durée d'action, permettant d'envisager une thérapie substitutive comprenant une seule prise du produit par jour. Son utilisation s'est aujourd'hui répandue dans le monde entier parce qu'elle permet de réduire efficacement la consommation de drogues illicites administrées par injection, ainsi que la transmission de maladies virales (HIV, hépatites B et C) liée à la contamination de seringues employées par les toxicomanes. Les patients sous traitement de substitution peuvent aussi espérer une amélioration de leurs aptitudes socioprofessionnelles. Il est évident que le fléau engendré par la consommation de drogues "dures" est et reste un sujet de préoccupation majeure en matière de Santé Publique.

Les intéressantes propriétés pharmacologiques de la méthadone ne peuvent cependant faire oublier sa forte toxicité, objectivée par un nombre important de décès qui lui sont imputables. Des cas d'intoxications mortelles à la méthadone ont été observés depuis de nombreuses années dans tous les pays où le produit est autorisé. Il n'y a évidemment et malheureusement pas de doute qu'un nombre important d'héroïnomanes, utilisant le traitement de substitution à la méthadone, continuent à consommer, de manière intermittente au moins, de l'héroïne. Ce fait est particulièrement vrai dans les premiers mois du sevrage, exposant alors le sujet à un risque accru d'overdose. Il est ainsi inévitable qu'un produit actif dans le traitement d'addiction, aussi importante que l'héroïnomanie, soit impliqué dans des intoxications mortelles, qu'elles soient accidentelles ou volontaires, ce qui est confirmé par la présence relativement fréquente de méthadone dans les prélèvements post-mortem (1-6).

De nombreux décès mettant en cause la méthadone ont été constatés chez des sujets toxicomanes non inscrits dans des programmes du sevrage. Les victimes peuvent aussi être des proches de patients sous traitement substitutif, parfois après une seule exposition à ce médicament, ou tout aussi fréquemment des enfants, après absorption de sirop ou de gélules de méthadone laissés par inattention et par négligence à leur portée. Parfois, les parents peuvent également administrer "leur" méthadone à leurs enfants dans le but de les calmer (!).

Pour réduire ce risque important, les autorités sanitaires ont légiféré pour rendre la délivrance de la méthadone strictement sous contrôle, obligeant le toxicomane à un suivi régulier auprès de professionnels de la Santé (médecins, pharmaciens, psychologues, assistants sociaux,...), et quand cela s'avère possible, à une consommation du produit directement à la pharmacie. Malgré cela, la méthadone est rapidement devenue une drogue de rue, aussi facilement accessible que les drogues illicites.

Notre expérience limitée dans le domaine de la toxicologie médico-légale, basée sur seulement trois années d'expertise, nous permet toutefois de confirmer le nombre élevé de décès où la méthadone est impliquée.

MATERIEL ET METHODES

Sur une période de deux ans et demi (octobre 2002 - avril 2005), on a étudié tous les dossiers médico-légaux où la méthadone a été identifiée dans des prélèvements provenant d'individus décédés. Les examens toxicologiques ont toujours été réalisés sur du sang, préférentiellement périphérique (fémoral), et parfois sur des urines si cela s'avérait possible. Les analyses de prélèvements d'organes n'ont pu être effectuées de manière systématique, puisque la décision d'autopsies était laissée à l'appréciation du médecin légiste.

Le screening toxicologique s'appuie sur des techniques immunologiques et chromatographiques :

- dans les urines, les stupéfiants (cannabinoïdes, opiacés, cocaïne et amphétamines), les benzodiazépines et les antidépresseurs tricycliques ont été mis en évidence par méthode immunochimique (Axsym[®] - Abbott). Le résultat, positif ou négatif, a été systématiquement confirmé par une chromatographie appropriée ;
- dans le sang
 - . l'éthanol et les solvants ont été évalués au moyen d'un chromatographe gazeux équipé d'un injecteur à espace de tête et d'un détecteur à ionisation de flamme (HS-GC-FID),
 - . les stupéfiants ont été dosés par une méthode chromatographique reliée à un spectromètre de masse (GC-MS),
 - . les médicaments, psychotropes et autres, ont été appréciés, après extraction à pH acide et à pH basique, par chromatographie liquide haute performance avec détecteur à barrettes de diodes (HPLC-DAD) et par GC-MS ;
- dans l'urine et dans le sang, la méthadone a été recherchée après extraction liquide-liquide en milieu basique, par HPLC-DAD. En cas de résultat positif, le dosage de la méthadone a été confirmé par GC-MS.

RESULTATS

Les résultats présentés reposent sur l'examen de 26 dossiers parmi lesquels 3 concernaient des cas de mort survenue au cours d'accidents (deux incendies et un accident de travail). Pour les 23 dossiers restants, la méthadone est impliquée dans le décès, toujours associée à des xénobiotiques (alcool, stupéfiants, psychotropes : benzodiazépines, antidépresseurs, neuroleptiques, barbituriques, etc.)

Les différentes observations ont été réparties en 2 groupes. Dans le premier groupe, on trouve 17 individus pour lesquels la méthadone était présente dans le sang, en association

avec des xénobiotiques à concentration thérapeutique, voire infra-thérapeutique (tableau 1). Dans l'autre groupe, constitué de 6 sujets, la méthadone était également présente dans le sang, accompagnée par des xénobiotiques à concentration toxique (tableau 2).

DISCUSSION

Les méthadonémies observées dans les 23 dossiers médico-légaux étudiés sont très variables. En tenant compte des taux sériques thérapeutiques communément admis (entre 150 et 400 $\mu\text{g/L}$), on peut envisager de classer les sujets de notre étude en 3 catégories :

- ceux dont le taux sérique est supra-thérapeutique ($>400 \mu\text{g/L}$), au nombre de 11,
- ceux dont le taux sérique est thérapeutique, au nombre de 10,
- ceux dont le taux sérique est infra-thérapeutique ($<150 \mu\text{g/L}$), au nombre de 2.

Certes, on peut s'étonner de relever des cas de décès où la méthadone a été retrouvée dans le sang à de faibles concentrations (6 cas inférieurs à 200 $\mu\text{g/L}$), en l'absence de taux élevés d'autres xénobiotiques. Mais des concentrations basses en méthadone peuvent être toxiques si elles concernent des individus, non héroïnomanes, qui absorbent de la méthadone pour la première fois.

Les méthadonémies (valeurs médianes et valeurs extrêmes) retrouvées dans notre étude sont équivalentes à celles décrites dans la littérature (tableau 3), à l'exception d'un résultat particulièrement élevé à 11300 $\mu\text{g/l}$ (6-9). En excluant cette dernière valeur, le résultat le plus élevé est de 2080 $\mu\text{g/l}$.

Les valeurs médianes des méthadonémies sont de 308 $\mu\text{g/l}$ (méthadone et xénobiotiques à concentration thérapeutique ou infra-thérapeutique) et de 776 $\mu\text{g/l}$ (méthadone et xénobiotiques à concentration toxique).

Si la méthadonémie est plus élevée quand les xénobiotiques associés sont présents en concentration toxique, les valeurs extrêmes de méthadonémie sont assez semblables,

puisque'en faisant abstraction de la concentration sérique exceptionnelle à 11300 µg/l, elles sont comprises entre 110 à 1380 µg/l dans le premier groupe et entre 93 et 2080 µg/l dans le second groupe.

En ce qui concerne la nature des xénobiotiques associés, on peut remarquer que la méthadone n'a jamais été retrouvée seule mais toujours accompagnée par d'autres médicaments (*figure 1*). Ces résultats mettent en évidence une polyconsommation importante avec un rôle vraisemblablement très significatif des psychotropes (19 cas) et des stupéfiants (15 cas). La présence de benzodiazépines (18 cas), parfois associées à l'alcool (5 cas), accentue très certainement la dépression respiratoire induite par la méthadone.

Dans ces conditions, la responsabilité de la méthadone dans les décès repris dans notre étude est difficile à évaluer. Certains taux sanguins étaient compris dans l'intervalle thérapeutique préconisé pour des sujets tolérants. La quantité de méthadone capable d'entraîner la mort est en tout cas très variable, selon qu'elle est utilisée chez des sujets tolérants ou non, et a fortiori chez des enfants.

REFERENCES

1. Heinemann A, Iwersen-Bergmann S, Stein S, Schmoldt A, Püschel K. Methadone-related fatalities in Hamburg 1990-1999: implications for quality standards in maintenance treatment? *Forensic Sci Int.* 2000; 113: 449-55.
2. Gagajewski A, Apple FS. Methadone-related deaths in Hennepin County, Minnesota: 1992-2002. *J Forensic Sci.* 2003; 48: 668-71.
3. Karch SB, Stephens BG. Toxicology and pathology of deaths related to methadone: retrospective review. *West J Med.* 2000; 172: 11-4.
4. Grab H, Behnsen S, Kimont H G, Staak M, Häferstein H. Methadone and its role in drug-related fatalities in Cologne 1989-2000. *Forensic Sci Int.* 2003; 132: 195-200.

5. Musshoff F, Lachenmeier D W, Madea B. Methadone substitution: medicolegal problems in Germany. *Forensic Sci Int.* 2003; 133: 118-24.
6. Wolff K. Characterization of Methadone Overdose: Clinical Considerations and the Scientific Evidence. *Ther Drug Monit.* 2002; 24: 457-70.
7. Milroy C M, Forrest A R W. Methadone deaths: a toxicological analysis. *J Clin Pathol.* 2000; 53: 277-81.
8. Wolf BC, Lavezzi WA, Sullivan LM, Flannagan LM. Methadone-related deaths in Palm Beach County. *J Forensic Sci.* 2004; 49: 375-8.
9. Mikolaenko I, Robinson C A, Davis G G. A review of Methadone Deaths in Jefferson County, Alabama. *Am J Forensic Med Pathol.* 2002; 23: 299-304.

Tableau 1 - Résultats obtenus dans le groupe de sujets présentant une méthadonémie positive associée à des xénobiotiques en concentration (infra)thérapeutique.

Dossier	Méthadonémie (µg/L)	Xénobiotiques associés		
		Psychotropes	Stupéfiants	Alcool (g/L)
1	110	Lorazépam	MDMA, MDA	-
2	163	Alprazolam, Bromazépam, Clonazépam, Nordiazépam	THC-COOH	-
3	173	Flurazépam	-	-
4	174	Tétrazépam, Trazadone, Prothipendil	-	0,20
5	178	-	THC, THC-COOH	-
6	198	Bromazépam	THC, Benzoylecgonine	-
7	250	Diazépam, Mélitracène	Benzoylecgonine	-
8	255	-	THC, THC-COOH	-
9	308	Lorazépam, Citalopram, Paroxétine, Tramadol	Cocaïne, Benzoylecgonine MDMA	-
10	310	Diazépam, Nordiazépam	THC-COOH	0,38
11	369	Alprazolam	-	-
12	454	-	THC-COOH	-
13	463	Diazépam, Nordiazépam Citalopram	Benzoylecgonine	-
14	542	Diazépam, Nordiazépam Oxazépam	-	-
15	1272	Sertraline	-	-
16	1380	-	THC, THC-COOH	-
17	11300	Lormétazépam	-	-

Tableau 2 - Résultats obtenus dans le groupe de sujets présentant une méthadonémie positive associée à des xénobiotiques en concentration supra-thérapeutique (toxique).

Dossier	Méthadonémie (µg/l)	Xénobiotiques associés		
		Psychotropes (µg/L)	Stupéfiants (µg/L)	Alcool (g/L)
18	93	Diazépam (507) Nordiazépam (847) Prothipendil (632)	-	2,72
19	704	Alprazolam (30) Clonazépam (15) Sertarine (888)	THC (2.0) THC-COOH (10.5)	1,31
20	726	Bromazépam (871)	-	-
21	827	Bromazépam (2865) Diazépam (28) Nordiazépam (246)	-	0,23
22	936	Clotiazépam (645) Clonazépam (35) Pimpampérone (1918)	THC-COOH (4.2)	-
23	2080	Bromazépam (1239) Mirtazapine (196) Codéine (65)	Benzoylécgonine (1083)	-

Tableau 3 - Valeurs médianes et valeurs extrêmes de méthadonémies publiées dans la littérature comparées à celles observées dans notre étude.

	Cas étudiés (n)	Valeurs Médianes (µg/L)	Valeurs Minimales et Maximales (µg/L)
Sheffield	16	294	49 - 2440
Palm Beach	75	441	50 - 1903
		(Moyenne)	
Jefferson	30	59	-
		(Moyenne)	
<i>Liège</i>	23	369	93 - 11300

Figure 1

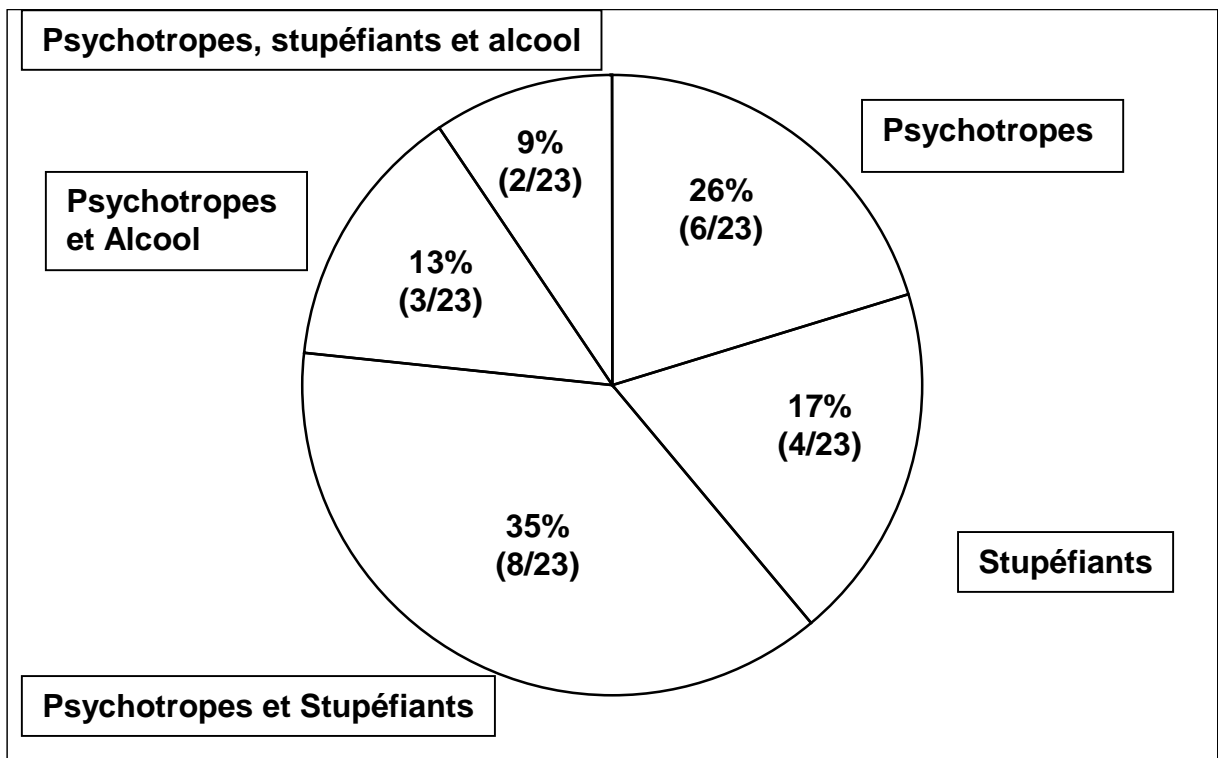


Figure 1 : Nature et fréquence des xénobiotiques associés à la méthadone