

Lettre à la Rédaction – Letter to the editor

Duloxétine : concentrations sanguines post-mortem

Duloxetine: post-mortem blood concentrations

Guillaume Hoizey^{1*}, Marc Deveaux¹, Marjorie Chèze¹, Julie Evans², Gilbert Pepin¹

¹ Laboratoire TOXLAB, 7 rue Jacques Cartier, 75018 Paris, France

² Eurofins Forensic Services, London, UK

Mots clés : Duloxétine, intoxication, concentrations post-mortem

Key words: Duloxetine, intoxication, post-mortem concentrations

Reçu le 9 novembre 2009, accepté après modifications le 13 janvier 2010

Publication en ligne le 12 février 2010

1 Introduction

La duloxétine ou (+)-(S)-N-méthyl-3-(naphthalen-1-yloxy)-3-(thiophen-2-yl)propan-1-amine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline commercialisé en France depuis janvier 2008 sous le nom de Cymbalta® (AMM européenne obtenue en 2004). Il a été montré que la duloxétine ou énantiomère *S*-(+) de la molécule initialement développée possède une activité inhibitrice de la recapture de la sérotonine plus importante que son isomère optique, l'énantiomère *R*-(-), ce dernier n'étant pas commercialisé [1].

Présentée sous la forme de gélules gastro-résistantes dosées à 30 et 60 mg, la duloxétine est indiquée chez l'adulte dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés), dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique et dans le traitement de l'anxiété généralisée ; cette dernière indication porte la mention « non remboursable » dans le dictionnaire Vidal [2, 3].

Dans la plupart des indications précitées, la posologie initiale de duloxétine est de 60 mg par jour en une prise ; cette même posologie est recommandée pour le maintien de la réponse pharmacologique. Bien que l'intérêt d'une augmentation de la posologie chez les patients ne répondant pas à la dose initiale ne soit pas établi à ce jour, des posologies supérieures à 60 mg par jour sont possibles jusqu'à une dose quotidienne maximum de 120 mg. La réponse thérapeutique apparaît généralement après 2 à 4 semaines de traitement ; en cas d'arrêt, la dose doit être progressivement réduite, sur une durée d'au moins 1 à 2 semaines.

Sur le plan pharmacocinétique, la duloxétine est caractérisée par une biodisponibilité moyenne de l'ordre de 50 %

(32 à 80 %) par voie orale, une forte fixation aux protéines plasmatiques (> 95 %), un volume de distribution important (~ 17–26 L/kg), et une demi-vie d'élimination variant entre 8 et 17 heures (moyenne : 12 heures). Son métabolisme est intense et conduit à la formation de plusieurs métabolites inactifs. Les enzymes impliquées dans les réactions métaboliques de phase I sont essentiellement les cytochromes P450-2D6 et 1A2. Les réactions de conjugaisons qui suivent (phase II), conduisent à la formation de deux composés principaux : le glucuroconjugué 4-hydroxyduloxétine, et le sulfoncojugué 5-hydroxy, 6-méthoxyduloxétine. Soixante dix % de la dose ingérée est excrétée dans l'urine, la molécule mère n'étant retrouvée qu'à l'état de traces (< 1 %) [2].

Peu décrits dans la littérature, les signes d'un surdosage avec la duloxétine incluent somnolence, coma, syndrome sérotoninergique, convulsions et tachycardie. Les intoxications sont le plus souvent polymédicamenteuses, un unique cas de décès avec la duloxétine consommée seule suite à la prise d'une dose unique d'environ 1000 mg ayant été rapporté à ce jour (soit 8 à 16 fois la posologie quotidienne) [4].

Les cas médico-légaux sont encore plus rares. En effet, à ce jour, un unique article colligeant 12 cas d'intoxications mortelles impliquant la duloxétine est disponible [5]. Nous décrivons une nouvelle série de 15 cas médico-judiciaires où la duloxétine a été dosée dans du sang prélevé lors de l'autopsie.

2 Cas et méthodes

Les caractéristiques principales des cas de décès observés sur l'année 2008 et inclus dans ce travail, sont présentées dans le tableau I. Les investigations toxicologiques ont été réalisées sur le sang cardiaque et l'urine (lorsqu'elle

* Correspondance : Guillaume Hoizey, ghoizey@hotmail.fr

Tableau I. Caractéristiques et commémoratifs des 15 cas médico-judiciaires.

Cas #		Lieu de découverte du corps	Commémoratifs
1	femme, 43 ans	Domicile	Antécédents d'alcoolisme et dépression
2	femme, 43 ans	Hôpital	Intoxication polymédicamenteuse
3	femme, 41 ans	Domicile	Traces de coups sur le visage
4	femme, 55 ans	Domicile	Syndrome asphyxique
5	homme, 58 ans	Domicile	Antécédents de troubles psychiatriques
6 à 15	8 hommes, 2 femmes	Domicile	Suicide par intoxication polymédicamenteuse

était disponible) prélevés à l'autopsie. Chaque cas médico-légal a été traité dans le cadre de l'expertise toxicologique de référence [Note SJ-06-240-AB3/04.08.06 du Garde des Sceaux] et selon les procédures habituelles du laboratoire. A cet effet, une recherche large de substances médicamenteuses au moyen des couplages chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (CG-SM) et chromatographie liquide/barrettes de diodes (CLHP-BD), après extraction liquide-liquide des échantillons, était systématiquement effectuée. En mode impact électronique, les ions caractéristiques de la duloxétine obtenus en SM en spectre complet sont m/z 203, 157, 115 ; elle est partiellement dégradée dans l'injecteur du CG (température : 280 °C) pour donner un artefact caractérisé par les fragments suivants : m/z 144, 115, 89. L'identification de la duloxétine est meilleure via le « screening » réalisé en CLHP/BD que par CG-SM. Le dosage spécifique de la duloxétine était réalisé dans le sang cardiaque par CLHP/BD (λ_{max} 216,5 nm, épaulement à 228 nm). Bien que la validation complète de la méthode de dosage de la duloxétine n'ait pas été réalisée selon les critères habituels, une simple mesure de la fidélité et de l'exactitude à partir d'échantillons sanguins ($n = 6$) surchargés à des concentrations de 0,05 et 1,0 $\mu\text{g/mL}$ montrait que ces deux critères étaient satisfaisants avec, pour la fidélité, des coefficients de variations respectivement de 11,9 % et 6,2 %, et pour l'exactitude des pourcentages de variations respectivement de 8 % et - 9,7 %. La limite de quantification de la méthode a pu être déterminée à 0,02 $\mu\text{g/mL}$ et les courbes de calibrations étaient linéaires de 0,02 à 2 $\mu\text{g/mL}$ ($r^2 > 0,998$).

3 Résultats et discussion

Les concentrations de duloxétine mesurées dans le sang cardiaque des cas précités sont présentées dans le tableau II ; la mise en évidence dans l'urine et les principaux toxiques identifiés (alcool éthylique, substances médicamenteuses à concentrations toxiques) sont également précisés.

Compte tenu de la commercialisation récente de ce médicament, il existe à ce jour peu de données relatives aux concentrations sanguines susceptibles d'être associées à un usage thérapeutique. Une étude pharmacocinétique récente [6] réalisée chez 37 patients traités depuis au moins 7 jours par la duloxétine à des doses quotidiennes de duloxétine variant de 30 à 120 mg, montrait que la concentration sérique résiduelle moyenne à l'état d'équilibre était de 0,040 $\mu\text{g/mL}$ (80 échantillons analysés). La médiane des concentrations était de 0,037 $\mu\text{g/mL}$ et les 25^{èmes} et 75^{èmes} percentiles étaient

respectivement de 0,022 et 0,055 $\mu\text{g/mL}$. Il est également rapporté que les concentrations sériques résiduelles moyennes mesurées à l'état d'équilibre pharmacocinétique chez les patients recevant 60, 90 ou 120 mg par jour de duloxétine, étaient respectivement de 0,033 \pm 0,022 ; 0,043 \pm 0,022 et 0,048 \pm 0,017 $\mu\text{g/mL}$. Il existerait donc une relation linéaire entre les doses administrées et la concentration sérique moyenne. On note toutefois que la valeur des écart-types est élevée, témoignant ainsi de l'existence d'une importante variabilité inter-individuelle des concentrations sériques de duloxétine chez les patients dans un contexte thérapeutique. Ce point a plus récemment été confirmé dans une large étude de pharmacocinétique de population réalisée chez plus de 500 patients traités pour diverses indications par la duloxétine à doses thérapeutiques [7]. Les auteurs montrent que la clairance orale apparente et le volume de distribution étaient sujets à une très forte variabilité inter-individuelle caractérisée par des coefficients de variations supérieurs à 60 %. La question de la contribution des cytochromes CYP2D6 et CYP1A2 dans la variabilité de la pharmacocinétique de la duloxétine reste à l'étude.

Dans leur étude, Anderson et coll. [5] ont estimé que la zone des concentrations sanguines post-mortem associées à la prise thérapeutique de doses de duloxétine (60 mg/jour) s'étendait de 0,02 $\mu\text{g/mL}$ à 0,11 $\mu\text{g/mL}$ (tableau II). Dans la seule description de cas d'intoxications mortelles impliquant la duloxétine publiée à ce jour, les auteurs rapportent des concentrations dans le sang cardiaque post-mortem comprises entre < LD et 0,59 $\mu\text{g/mL}$ ($n = 12$) ; 9 cas sur les 12 recensés présentaient des concentrations supérieures aux concentrations thérapeutiques précitées. Dans aucun de ces cas, la duloxétine n'était identifiée seule ; une imprégnation alcoolique et/ou la consommation concomitante d'autres substances psychotropes étaient systématiquement retrouvées. En prenant en compte ces données, nos analyses montrent que les cas #1 à #5 présentent des concentrations mesurées dans le sang post-mortem atteignant de trois à quinze fois la limite supérieure de la zone des concentrations considérées comme thérapeutiques. Les autres cas présentaient des concentrations sanguines post-mortem soit thérapeutiques (cas #6 à #13), soit inférieures à la limite de quantification de la méthode (0,02 $\mu\text{g/mL}$; cas #14 et #15).

Dans notre série, la duloxétine n'a été identifiée seule et à une concentration importante que dans un cas (cas #2), les cas #1, #3, #4 et #5 présentant un tableau analytique comprenant la duloxétine associée à de l'alcool et/ou à des agents psychotropes identifiés à concentrations toxiques dans le sang. Pour ces cas, il n'est pas possible d'affirmer que la dose massive de duloxétine est la seule cause du décès, mais on peut

Tableau II. Concentrations post-mortem de duloxétine mesurées dans le sang cardiaque et principaux toxiques associés dans 15 cas médico-judiciaires

Cas #	Sang cardiaque ($\mu\text{g/mL}$)	Concentrations thérapeutiques ($\mu\text{g/mL}$) d'après [4]	Urine	Principaux toxiques associés
1	0,35	0,02–0,11	Défecté	Alcool : 1,17 g/L
2	1,39		Absence d'urine	–
3	0,51		Défecté	Alcool : 3,52 g/L
4	1,56		Défecté	Alcool : 4,56 g/L Paroxétine : 0,83 $\mu\text{g/mL}$
5	0,32		Absence d'urine	Mirtazapine : 0,32 $\mu\text{g/mL}$ Fluvoxamine : 0,80 $\mu\text{g/mL}$
6 à 13	0,02 à 0,11		Défecté	Alcool et/ou médicaments psychotropes à concentrations toxiques
				cas# 9 : intoxication par le butane
14–15	< LQ (0,02 $\mu\text{g/mL}$)		Défecté	Alcool et/ou médicaments psychotropes à concentrations toxiques

raisonnablement considérer qu'elle ait été un facteur significatif. Sur ce point, nos observations sont comparables à celles rapportées par Anderson et coll. [5].

4 Conclusion

Ce travail est donc la seconde série de cas médico-légaux publiés impliquant la duloxétine, antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline récemment commercialisé. Ceci permet d'apporter des données nouvelles concernant les concentrations sanguines de duloxétine retrouvées dans des cas de décès. Dans 4 cas sur les 5 pour lesquels les concentrations sanguines sont très nettement supérieures aux concentrations décrites comme thérapeutiques, il n'est pas possible de dire que la duloxétine soit seule responsable du décès. Compte tenu du volume de distribution important de la duloxétine (17–26 L/kg), il est fort probable que cette molécule soit sujette à des phénomènes de redistribution post-mortem; des données récentes [5] indiquent que la duloxétine fait l'objet d'une redistribution post-mortem avec un rapport des concentrations dans le sang cardiaque/sang périphérique de l'ordre d'un facteur 2. Ce point reste à confirmer par une autre étude. Enfin, on notera que des mesures de surveillance (avec notamment : une pharmacovigilance renforcée et un suivi national) ont été mises en place par l'Afssaps, en complément du plan de gestion des risques européen [8], préjugant ainsi de la toxicité de la molécule.

Références

1. Wong DT, Bymaster FP, Mayle DA, Reid LR, Krushinski JH, Robertson DW. LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. *Neuropsychopharmacology*. 1993; 8(1): 23–33.
2. Sharma A, Goldberg MJ, Cerimele BJ. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2000; 40: 161–167.
3. VIDAL Expert (logiciel de consultation des bases VIDAL) ver.1.3.0-10250. VIDAL & Havas Medimedia, 2009.
4. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in Man, 8th edn. Foster City: Biomedical Publications, 2008.
5. Anderson D, Reed S, Lintemoot J, Kegler S, DeQuintana S, Sandberg M, Muto J. A first look at duloxetine (Cymbalata®) in a postmortem laboratory. *J Anal Toxicol*. 2006; 30: 576–580.
6. Waldschmitt C, Vogel F, Maurer C, Hiemke C. Measurement of duloxetine in blood using high performance liquid chromatography with spectrophotometric detection and column switch. *Ther Drug Monit*. 2007; 29(6): 767–772.
7. Lobo ED, Quinla T, O'Brien L, Knadler MP, Heatman M. Population pharmacokinetics of orally administered duloxetine in patients : implications for dosing recommendation. *Clin Pharmacokinet*. 2009; 48(3): 189–197.
8. Document consulté sur le site <http://www.afssaps.fr> le 01 juillet 2009.