

Article original / Original article

Mise en évidence de prazépam dans du sang *post-mortem* après intoxication par le paracétamol, le dextropropoxyphène et le prazépam

Prazepam detection in post-mortem blood after acetaminophen, dextropropoxyphene and prazepam poisoning

François Mathiaux^{1,*}, Bernard Magret², Gérard Lachatre¹, Jean-Michel Gaulier¹

¹ Laboratoire de pharmacologie et toxicologie, CHU Dupuytren, 87042 Limoges Cedex, France

² Service de médecine légale, CHU Dupuytren, Limoges, France

Résumé – Objectif : Le prazépam est largement et rapidement métabolisé après ingestion. Sa détection dans le sang est de ce fait exceptionnelle. Nous rapportons le cas d'une polyintoxication par le prazépam, le dextropropoxyphène et le paracétamol pour laquelle une concentration significative de prazépam a été relevée dans le sang *post-mortem*. **Méthode :** Une expertise toxicologique a été réalisée par différentes techniques, incluant la chromatographie liquide avec détections par spectrophotométrie et spectrométrie de masse en tandem, et la chromatographie gazeuse avec spectrométrie de masse. **Résultats :** Il a été détecté dans le sang les xénobiotiques suivants : dextropropoxyphène à une concentration de 6420 µg/L, paracétamol à une concentration de 342 µg/L, prazépam à une concentration de 178 µg/L, nordazépam et oxazépam aux concentrations respectives de 2517 µg/L et 113 µg/L. **Conclusion :** Deux hypothèses sont proposées pour expliquer la présence de prazépam : une interaction médicamenteuse et/ou une nécrose hépatique induite par l'intoxication au paracétamol.

Mots clés : Prazépam, dextropropoxyphène, paracétamol

Abstract – Objective: Prazepam is broadly and quickly metabolized after ingestion. As a consequence, its detection in blood is exceptional. We report a case of a prazepam, dextropropoxyphene and acetaminophen poisoning in which a significant concentration of prazepam was noted in *post-mortem* blood. **Method:** A toxicological analysis was carried out by using various techniques including liquid chromatography coupled with spectrophotometry and mass spectrometry, and gas chromatography coupled with mass spectrometry. **Results:** The following xenobiotics were detected in the blood: dextropropoxyphene at a concentration of 6420 µg/L, acetaminophen at a concentration of 342 µg/L, prazepam at a concentration of 178 µg/L, nordazepam at a concentration of 2517 µg/L and oxazepam at a concentration of 113 µg/L. **Conclusion:** Two hypotheses are proposed to explain the presence of prazepam: a drug interaction and massive hepatic cytolysis caused by acetaminophen intoxication.

Key words: Prazepam, dextropropoxyphene, acetaminophen

Reçu le 10 avril 2013, accepté après modifications le 9 juillet 2013

Publication en ligne le 27 septembre 2013

1 Introduction

Le prazépam est une benzodiazépine commercialisée en France sous le nom de Lysanxia[®] et prescrite pour le traitement des manifestations anxieuses invalidantes, ainsi que la prévention et le traitement du *délirium tremens*. Il se présente sous la forme de comprimés dosés à 10 et 40 mg, ainsi que

sous la forme de solution buvable à 15 mg/mL. Les posologies utilisées chez l'adulte sont comprises entre 10 et 60 mg/j pour une durée de traitement qui ne devrait pas excéder 12 semaines. Après ingestion, le prazépam subit un important effet de premier passage hépatique donnant lieu à la production de métabolites actifs, le nordazépam, le 3-hydroxyprazépam et oxazépam, à l'origine de l'activité du médicament. La demi-vie d'élimination de ces métabolites est variable, de 30 à 150 h, et leur excrétion se fait par voie urinaire, après inactivation

* Correspondance :

François Mathiaux, francois.mathiaux@chu-limoges.fr

Tableau I. Performances des méthodes utilisées pour les recherches et/ou dosages de paracétamol, dextropropoxyphène, norpropoxyphène, prazépam, nordazépam et oxazépam.

	Limite de détection	Limite de quantification	Domaine de linéarité
dextropropoxyphène	8 µg/L	10 µg/L	10 à 10 000 µg/L
norpropoxyphène	8 µg/L	10 µg/L	10 à 10 000 µg/L
paracétamol	50 µg/L	500 µg/L	500 à 50 000 µg/L
prazépam	10 µg/L	25 µg/L	25 à 2000 µg/L
oxazépam	2,5 µg/L	25 µg/L	25 à 2000 µg/L
nordazépam	2,5 µg/L	25 µg/L	25 à 2000 µg/L

Tableau II. Concentrations sanguines des xénobiotiques identifiées, et comparaison des concentrations mesurées avec les concentrations thérapeutiques [5].

Xénobiotiques identifiés	Concentrations mesurées dans le sang périphérique	Concentrations « thérapeutiques » d'après Schulz et coll. [4]
dextropropoxyphène	6420 µg/L	50–300 µg/L
norpropoxyphène	3452 µg/L	50–750 µg/L
paracétamol	342 mg/L	<25 mg/L
prazépam	178 µg/L	non détecté
nordazépam	2517 µg/L	200–800 µg/L
oxazépam	113 µg/L	200–1500 µg/L

par glucuroconjugaison [1]. L'oxazépam glucuronide et le 3-hydroxyprazépam glucuronide représentent les principaux métabolites identifiés dans l'urine [2]. En raison de cet important effet de premier passage hépatique, la détection du prazépam dans le sang est normalement impossible, ou exceptionnelle. À notre connaissance, seul un cas de détection de prazépam dans du sang *post-mortem* (à une concentration de 17 µg/L) a été décrit dans la littérature : la présence de prazépam y était attribuée à une prise massive du principe actif et à la soudaineté du décès par rapport à l'intoxication [3].

L'objectif des auteurs est de présenter un cas d'un décès par poly-intoxication par le dextropropoxyphène, le paracétamol et le prazépam, pour lequel l'expertise toxicologique a permis la mise en évidence de prazépam dans le sang *post-mortem* en rapport avec une défaillance du métabolisme de ce produit.

2 Cas clinique

Un jeune homme de 17 ans, sans pathologie organique connue et en bonne condition physique, décède brutalement dans un tableau de détresse respiratoire aiguë. Cet adolescent, qui vivait dans une famille d'accueil, est réveillé par ses parents adoptifs à 6h45 du matin. Il se plaint alors d'une sensation de malaise et d'une asthénie au moment de se lever, symptômes qui le conduisent à rester assis au bord de son lit. Quelques instants plus tard, il est retrouvé, gisant sur le sol, mais conscient. Il présente une difficulté respiratoire qui évolue très vite en asphyxie aiguë, conduisant au décès du patient, 2 h après l'apparition des premiers signes. Cet adolescent était connu pour un syndrome dépressif et avait fait une tentative de suicide quelques années auparavant. Un traitement, non précisé, lui avait alors été prescrit pendant quelques semaines. Lors de la prise en charge médicale, des blisters vides de Lysanxia® (prazépam) et de Di-antalvic® (association

dextropropoxyphène et paracétamol) avaient été retrouvés autour du corps et dans les mains du patient. Le décompte des comprimés avait permis d'évaluer les quantités de principes actifs ayant pu être ingérées à 110 mg de prazépam, 8 g de paracétamol et 750 mg de dextropropoxyphène. Aucun élément de l'interrogatoire n'avait permis de dater la prise des médicaments.

3 Méthode

Une expertise toxicologique complète a été réalisée. Elle comprenait des screenings par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-SM) et par chromatographie liquide couplée à des détecteurs par barrette de diodes (CL-UV/BD) et spectrométrie de masse en tandem (CL-SM/SM) dans le sang cardiaque, l'urine et le liquide gastrique, complétés par des recherches spécifiques des médicaments et toxiques dans le sang périphérique : benzodiazépines (par CL-SM/SM), neuroleptiques, antiépileptiques, antidépresseurs, lithium, hétérosides cardiotoniques, bêta-bloquants, sulfamides hypoglycémifiants, anticoagulants oraux, dextropropoxyphène (par CG-SM), paracétamol (par CL-UV/BD), salicylés, théophylline, cyanures, rodenticides. Les stupéfiants (amphétamines, cannabis, opiacés, cocaïne) ont été recherchés dans l'urine, de même que le GHB, la buprénorphine, la norbuprénorphine, la méthadone et l'EDDP. Le dosage de l'éthanol a été effectué dans le sang, le liquide gastrique, l'urine et l'humeur vitrée. Les performances des méthodes analytiques utilisées pour le dosage du paracétamol, des benzodiazépines, du dextropropoxyphène et du norpropoxyphène sont renseignées dans le tableau I.

4 Résultats

Les résultats sont présentés dans le tableau II [4]. Aucun autre xénobiotique n'a été retrouvé dans les échantillons

biologiques, et en particulier aucune trace d'éthanol, ni de produits stupéfiants. Le rapport d'autopsie confronté aux résultats des analyses a permis de conclure à une mort d'origine toxique par détresse respiratoire aiguë secondaire à la prise massive d'une association de dextropropoxyphène et de paracétamol.

5 Discussion

L'élément intéressant de ce dossier est la mise en évidence de prazépam normalement non détecté dans le sang, même en cas de prise d'une dose importante [2, 3, 5]. Le prazépam est en effet très rapidement et totalement métabolisé par le foie lors de son premier passage hépatique. Les métabolites issus de cette transformation constituent les seules benzodiazépines détectées dans le sang après une prise de ce produit. Le prazépam subit dans un premier temps une désalkylation pour donner le desméthyldiazépam (nordazépam) transformé dans un deuxième temps en oxazépam après une réaction d'hydroxylation. Une hydroxylation directe du prazépam est possible permettant la formation de 3-hydroxyprazépam. L'oxazépam subit ensuite une glucuroconjugaison qui conduit à la formation de métabolites inactifs, éliminés par voie urinaire. Desméthyldiazépam, 3-hydroxyprazépam et oxazépam sont responsables de l'activité pharmacologique du prazépam.

Dans le cas présent, la détection du principe actif suggère un blocage des voies du métabolisme du prazépam. Ce blocage pourrait être expliqué par :

- une interaction médicamenteuse impliquant le système des cytochromes oxydases. L'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 participe au métabolisme du prazépam (désalkylation et hydroxylation), du paracétamol et du dextropropoxyphène. Dans le cas du dextropropoxyphène et du prazépam, il s'agit de la même principale voie métabolique. Dans le cas du paracétamol, la participation des cytochromes oxydases est faible aux concentrations thérapeutiques (elle implique plusieurs isoenzymes : 3A4, 2E1 et 1A2 [6]), mais est nettement augmentée en cas de surdosage. Étant donné la convergence de ces voies métaboliques, il est logique de penser qu'un phénomène de compétition ait pu se produire entre ces trois molécules, conduisant à une diminution de leur clairance et donc une augmentation de leurs concentrations sanguines. La détection du prazépam serait ici la conséquence de ce phénomène de compétition. L'absorption très rapide du paracétamol et du dextropropoxyphène et donc leur engagement précoce dans les voies des cytochromes oxydases est compatible avec cette hypothèse : l'activité du CYP3A4 étant déjà saturée au moment du premier passage hépatique du prazépam ;

- une défaillance hépatique massive et rapide induite par le paracétamol. Les concentrations toxiques de paracétamol retrouvées dans le sang sont en faveur de cette hypothèse. L'antécédent de consommation abusive et chronique de paracétamol par le patient permet par ailleurs de penser qu'il existait déjà auparavant une atteinte hépatique. Malheureusement, l'hypothèse d'une cytololyse massive n'a pu être confirmée en l'état, du fait de l'absence de bilan biologique réalisé du vivant du patient et de l'absence d'étude anatomopathologique *post-mortem*. Cette hypothèse est assujettie à l'existence d'un délai prolongé, de plusieurs heures, entre la prise de Di-antalvic® et la prise de prazépam. En effet, pour que le métabolisme du prazépam soit inhibé, il est nécessaire que se soit

développée une insuffisance hépatique. Dans le cas d'une défaillance hépatique induite par le paracétamol, celle-ci se produit généralement 10 à 12 h après l'intoxication. L'absorption et la métabolisation relativement rapide du prazépam impose dans ce cas un délai de plusieurs heures entre ces deux prises. En tenant compte d'une part des différences de cinétiques entre le dextropropoxyphène et le paracétamol, et d'autre part du délai nécessaire entre l'intoxication par le Di-antalvic® et l'apparition d'une insuffisance hépatique (dans l'hypothèse très plausible dans ce contexte d'une prise de Di-antalvic®, sans prise associée de paracétamol seul), il est raisonnable de penser que les concentrations en dextropropoxyphène et en son métabolite étaient bien supérieures à celles mesurées. En effet, le dextropropoxyphène est rapidement absorbé par l'organisme et sa demi-vie est en moyenne de 13 h, alors que celle du norpropoxyphène, métabolite faiblement actif, est comprise entre 16 et 48 h [7]. Au moment du pic d'imprégnation en dextropropoxyphène que l'on peut situer 8 à 12 h avant le décès du patient (délai de survenue de la défaillance hépatique soustrait du délai d'apparition du pic plasmatique de dextropropoxyphène, dans le cas d'une intoxication unique par le Di-antalvic®), la concentration pouvait être deux fois plus élevée que celle mesurée dans le sang *post-mortem*, si toutefois la demi-vie d'élimination sanguine de l'ordre de 13 h peut être prise en considération ici. Bien qu'il existe des cas de décompensation aiguë et retardée dans ce type d'intoxication [8], il est étonnant de constater que l'insuffisance respiratoire ne se soit pas manifestée plus bruyamment dans les premières heures. Dans le cas présent, il est possible que le patient ait souffert d'hypoxie prolongée, état toléré pendant la nuit, mais qui se serait décompensé au réveil. Cette hypoxie prolongée aurait elle-même pu être l'origine d'une souffrance hépatique, aggravant encore les conséquences de l'intoxication au paracétamol sur cet organe. Il est possible également que la prise de prazépam ait joué un rôle dans l'aggravation subite de cette insuffisance respiratoire : la concentration de nordazépam mesurée est en effet supérieure au seuil de toxicité considéré pour cette molécule [4], et est compatible avec la survenue d'une dépression respiratoire.

6 Conclusion

La détection – exceptionnelle – de prazépam dans le sang doit évoquer une inhibition de son métabolisme en rapport avec une interaction médicamenteuse et/ou une défaillance hépatique massive. Ici, il n'est pas possible de conclure quant à la responsabilité de l'une ou l'autre de ces causes, en l'absence de données complémentaires, biologiques et anatomopathologiques, et d'informations concernant le délai entre l'intoxication et le décès.

Références

1. Lysanxia®. Résumé Caractéristiques Produit. Laboratoires Lynapharm. AMM 1988.
2. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Ninth Edition. Biomedical Publications, Seal Beach. 2011, 1877 p.
3. Roussel O, Suply B, Perrin M. Intoxication au méprobamate : à propos de deux cas. *Ann Toxicol Anal.* 2008; 20(2): 89–95.

4. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1000 drugs and others xenobiotics. *Crit Care*. 2012; 16(4): 1–146.
5. Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, Maffini M, Mauri MC, Bareggi S. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013; 9(4): 423–440.
6. La revue Prescrire. Guide des interactions médicamenteuses 2013. 2012; 32(350): 174–175.
7. Di-antalvic®. Résumé Caractéristiques Produit. Laboratoires Sanofi-Aventis France. AMM 2001.
8. Young RJ. Dextropropoxyphene overdose. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs*. 1983; 26(1): 70–79.