

Étude de cas

Intoxication au méprobamate : à propos de deux cas

Meprobamate poisoning: report of two cases

Olivier Roussel^{1*}, Benoit Suply², Martine Perrin¹

¹ Institut de Recherche Criminelle de la Gendarmerie Nationale, 93111 Rosny-sous-bois, France

² Unité Médico-Légale, Centre Hospitalier de Bretagne Sud, 56322 Lorient, France

Résumé – Objectif : Dans un contexte de découverte de cadavre dans deux situations distinctes et après autopsie de ceux-ci, un dépistage toxicologique a été réalisé sur les prélèvements effectués et disponibles afin de préciser, si possible, les causes de la mort. **Méthodes :** L'éthanolémie a été déterminée par CPG/DIF. Le dépistage des xénobiotiques organiques a été pratiqué après extraction liquide/liquide à pH acide et pH basique par CPG/SM et CLHP/DAD/SM. Les substances décelées ont, ensuite, été dosées par CLHP/SM, après extraction liquide/liquide appropriée et ajout d'étalon interne. **Résultats :** Dans les deux cas, de fortes concentrations sanguines en méprobamate ont été déterminées (78 et 120 µg/mL) associées principalement à des benzodiazépines (et au zolpidem dans le second cas). **Conclusion :** La surdose de méprobamate est, en toute vraisemblance, à l'origine des décès. De plus, les effets toxiques de celui-ci ont, probablement, été potentialisés par les benzodiazépines, le zolpidem et l'éthanol présents selon les cas.

Mots clés : Méprobamate, benzodiazépine, intoxication

Abstract – Aim: After the discovery of two different corpses and their autopsy, a toxicological screening has been performed on all available samples in order to investigate the cause of death. **Methods:** Blood alcohol has been determined by gas chromatography – flame ionisation detector. Organic xenobiotics have been searched for by liquid-liquid extraction at both acid and alkaline pH, and analysed by gas chromatography – mass spectrometry and liquid chromatography – diode array detector – mass spectrometry. All substances found, have then consequently been quantified by liquid chromatography – mass spectrometry (after addition of an internal standard followed by liquid-liquid extraction). **Results:** In both cases, high blood concentrations of meprobamate have been found (78 and 120 µg/mL) associated mainly with benzodiazepines (and with zolpidem in the second case). **Conclusion:** The overdose of meprobamate is responsible for the death. Furthermore, the toxic effects of this molecule have been potentiated by the benzodiazepines, zolpidem or ethanol (substances depending of the case).

Key words: Meprobamate, benzodiazepines, poisoning

Reçu le 21 mars 2008, accepté après modifications le 30 juin 2008
Publication en ligne le 31 janvier 2009

1 Introduction

Le méprobamate fait partie de la famille des carbamates. Contenu dans les spécialités commercialisées sous l'appellation Mépronizine[®] et Equanil[®], il est utilisé pour ses propriétés sédatives et anxiolytiques.

Décrite depuis les années 70 [1], l'intoxication aiguë par le méprobamate reste fréquente et représentait en 1998 près de 5 % des intoxications par psychotropes [2] et 80 à 90 % de ces cas sont des poly-intoxications [2, 3].

Cette intoxication est potentiellement grave, de par l'apparition d'un coma par dépression respiratoire et des pertur-

bations cardio-vasculaires. Les premiers symptômes sont souvent neurologiques, à moins que la défaillance circulatoire ne soit effective d'emblée.

2 Cas médicalégaux

2.1 Observation N°1

Le 13 février, le corps sans vie de Monsieur L., 52 ans, 80 kg, 1,75 m, est retrouvé recroquevillé dans le bac à douche de son domicile. Monsieur L., dépressif depuis le décès de son épouse, a déjà fait plusieurs tentatives de suicides au cours des dernières semaines (absorption de produits ménagers ou de médicaments). La victime est nue, ses poignets présentent de

* Correspondance : Olivier Roussel,
olivier.roussel@gendarmerie.defense.gouv.fr

Tableau I. Températures des différentes zones du chromatographe HP 5890 pour le dosage des alcools.

Zone	Température initiale (°C)	Chauffage (°C/min)	Durée du chauffage (min)	Température finale (°C)	Temps écoulé depuis l'injection (min)
Injecteur	150				
Détecteur	250				
	120	0	0,15	120	0,15
	120	25	1,6	160	1,75
Four	160	0	2,65	160	4,40
	160	35	0,57	180	4,97
	180	0	2,10	180	7,07

nombreuses estafilades cutanées sur les faces antérieures, une arme blanche est d'ailleurs découverte sous son corps. Non loin du corps, sont retrouvés plusieurs boîtes vides de médicaments : Mepronizine[®], Lysanxia[®] et Mianserine[®].

Au cours de l'autopsie, des prélèvements sanguins (cardiaque et périphérique) sont effectués, puis répartis dans des flacons contenant du fluorure de sodium et dans d'autres contenant à la fois du fluorure de sodium et de l'oxalate de potassium.

2.2 Observation N°2

Le 12 février, Mademoiselle M., 36 ans, 64 kg, 1,64 m, victime de coups et blessures, est gardée hospitalisée pour surveillance pendant 24 heures. Quelques jours après sa sortie, soit le 25 février, elle est retrouvée décédée à son domicile. Le premier examen est réalisé par le médecin légiste lors de la levée de corps ; les phénomènes cadavériques sont les suivants : pas d'éléments de putréfaction, la rigidité est installée, les lividités sont antérieures et donc conformes à sa position de découverte. Près du corps, sont retrouvés de nombreux médicaments (bromazepam, zolpidem, zopiclone, Mépronizine[®], Noctamide[®], Nureflex[®] et Domperidone[®]) dans ou hors de leur conditionnements.

Les conclusions autopsiques concluent à un décès consécutif à un syndrome asphyxique. Des urines, du sang (cardiaque et périphérique) et le contenu gastrique sont prélevés à des fins d'analyses toxicologiques ultérieures. Le sang est conservé dans des flacons contenant du fluorure de sodium.

3 Matériels et méthodes

3.1 Détermination de l'éthanolémie

L'éthanolémie est déterminée par analyse en chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur par ionisation de flamme, selon la méthode d'essai validée au sein de notre département.

Réactifs

- « Medidrug[®] Ethanol VB-plus » 0,5 g/L ; 0,8 g/L et 1,1 g/L (Medichem[®], Steinenbronn).
- « Multi-component alcohol calibration kit » (Cerilliant[®], Round Rock).

- Eau ultrapure sur système Millipore[®] (Billerica) gradient A10 équipé de cartouches Q Gard 1 et Quantum EX et d'un filtre Millipack 0,22 µm (résistivité de 18.2 Mohms/cm).
- Solution d'étalon interne : tertbutanol pour analyses (Labosi[®], Paris) à 0,200 g/L dans de l'eau ultrapure.

Instrumentation

Le couplage employé est un Agilent (Santa Clara) 5890 Série II équipé d'une colonne Agilent (Santa Clara) J&W Blood Alcohol (7,5 m × 0,32 mm × 0,20 µm). Les différentes zones du chromatographe sont chauffées comme indiqué dans le tableau I. Les solutions sont injectées en mode split 1/18^e et le débit au sein de la colonne est de 0,77 mL/min à 120 °C. Le volume d'injection est de 2 µL.

Préparation des gammes d'échantillonnage

La gamme d'étalonnage externe est préparée par dilution des solutions du « multi-component alcohol kit » au 10^e dans la solution d'étalon interne, directement dans les flacons de 2 mL. Les concentrations employées sont de : 0,1 ; 0,2 ; 0,5 ; 1 et 4 g/L. Les concentrations les plus faibles sont fabriquées par dilution de la solution à 0,5 g/L commercialisée.

Préparation des échantillons

Les échantillons sont préparés en double. 100 µL de prise d'essai sont dilués au 10^e dans la solution d'étalon interne. Un contrôle interne est préparé dans les mêmes conditions.

Validation de la méthode

Cette méthode a été validée, il y a plusieurs années, selon un protocole adapté à partir de la norme AFNOR XP T 90-210 (12/1999). La réponse est modélisée par une fonction de type $y = a \times x + b$ de 0,1 à 4,0 g/L, la méthode est juste de 0,2 à 4,0 g/L, la limite de détection est de 0,07 g/L. Les échantillons sont préparés en double et chaque préparation est analysée deux fois consécutivement. Dans ces conditions l'incertitude de mesure a été déterminée à moins de 4 % de la valeur moyenne des quatre résultats.

Tableau II. Températures des différentes zones du chromatographe TRACE 2000 pour le dépistage des xénobiotiques organiques non volatils.

Zone	Température initiale (°C)	Chauffage (°C/min)	Durée du chauffage (min)	Température finale (°C)	Temps écoulé depuis l'injection (min)
Injecteur	50	870	0,02	70	0,02
	70	0	1,00	70	1,02
	70	870	0,24	280	1,25
Décteur	250				
	60	0,0	2,0	60	2,0
	60	10,0	12,0	180	14,0
	180	7,0	14,3	280	28,3
	280	10,0	4,0	320	32,3
Four	320	0	4,0	320	36,3

Les résultats des échantillons sont acceptés tant que les résultats des contrôles internes s'écartent de moins de 4 % des valeurs cibles (ce paramètre est suivi par une carte de contrôle). Lors des essais interlaboratoires réalisés avec cette méthode, aucune non-conformité n'a été relevée.

3.2 Dépistage des xénobiotiques organiques

Les xénobiotiques recherchés sont extraits des matrices biologiques analysées par extraction liquide/liquide, les extraits obtenus sont analysés par chromatographie liquide haute performance et chromatographie en phase gazeuse couplées à la spectrométrie de masse.

Réactifs

- Acétonitrile pour CL/SM (Riedel-de Haen[®], Seelze).
- Acide méthanoïque analytiquement pur (Thermo Fisher Scientific[®], Waltham).
- Béta-glucuronidase 400 U/mL (Helix Pomatia) (Apoth technologies[®], Villeneuve-Saint-Georges).
- Eau ultrapure sur système Millipore[®] (Billerica) gradient A10 équipé de cartouches Q Gard 1 et Quantum EX et d'un filtre Millipack 0,22 µm (résistivité de 18.2 Mohms/cm).
- Méthanoate d'ammonium pour spectroscopie de masse (Fluka[®], Buchs).
- Méthanol pour CL/SM (Riedel-de Haen[®], Seelze).
- Un mélange d'extraction composé de 50 % de dichlorométhane pour CLHP (VWR Prolabo[®], Fontenay-sous-Bois), de 40 % d'hexane normapur (VWR Prolabo[®], Fontenay-sous-Bois) et de 10 % d'acétate d'éthyle pour CPG (Merck[®], Darmstadt) (V/V/V).
- Un tampon dihydrogénophosphate de potassium rectapur (VWR Prolabo[®], Fontenay-sous-Bois) 1 M dans l'eau ultrapure : pH 4,3 ± 0,1.
- Un tampon hydrogénophosphate de di-potassium ultrapur (Fluka[®], Buchs) 1 M dans l'eau ultrapure : pH 9,0 ± 0,1.

Préparation des échantillons

Pour chacun des liquides biologiques analysés, la prise d'essai est d'un millilitre. Seuls les prélèvements urinaires sont hydrolysés par la bêta-glucuronidase à 37 °C.

Deux extractions liquide/liquide sont pratiquées : une extraction à pH alcalin à l'aide d'un tampon à pH 9,0 et une extraction à pH acide à l'aide d'un tampon à pH 4,3. Pour chacune des extractions, 4 mL des tampons d'intérêt sont ajoutés à la prise d'essai, la solution obtenue est extraite par 5 mL du mélange d'extraction. La phase organique est recueillie puis évaporée, le résidu sec est repris par du méthanol. La solution méthanolique obtenue est fractionnée en deux parties, l'une destinée à l'analyse par chromatographie en phase gazeuse et l'autre, additionnée volume à volume de phase mobile aqueuse, destinée à l'analyse par chromatographie liquide haute performance.

Instrumentation pour l'analyse par chromatographie en phase gazeuse

Le couplage en phase gazeuse utilisé est de marque Thermo Fisher Scientific[®] (Waltham), il est constitué d'un chromatographe TRACE 2000 équipé d'un passeur d'échantillon AS 3000, d'un injecteur à programmation de température et d'une colonne Varian[®] (Palo Alto) CP-Sil 8 CB Low Bleed/MS (25 m × 0,25 mm × 0,25 µm) couplé à un spectromètre de masse DSQ. L'ensemble est piloté par le logiciel Xcalibur.

Deux microlitres de chacun des extraits sont injectés en mode « évaporation de solvant » et le débit au sein de la colonne est maintenu constant à 1,00 mL/min. Les différentes zones du chromatographe sont chauffées comme indiqué dans le tableau II. Le spectromètre de masse acquiert les ions de m/z 50 à 650 en mode balayage.

Instrumentation pour l'analyse par chromatographie en phase liquide

Le chromatographe liquide haute performance couplé à spectrophotomètre à barrette de diodes, à un spectrofluorimètre à barrette de diodes et un spectromètre de masse est de marque Agilent[®] de type 1100. Les constituants des extraits sont séparés dans une colonne Waters[®] (Milford) X-Terra[®] MS C18 (150 mm × 3 mm et Ø des particules 3,5 µm). L'ensemble est piloté par le logiciel Chemstation.

Selon les méthodes 2 µL à 10 µL de chacun des extraits sont injectés et le débit de phase mobile est de 0,50 mL/min

Tableau III. Gradient d'éluion de la CLHP AGILENT 1100 pour le dépistage des xénobiotiques organiques non volatils.

Temps (min)	Acétonitrile ⁽¹⁾
0	5 %
5	5 %
45	95 %
50	95 %
55	5 %

(1) En fonction de la méthode mise en œuvre, la phase aqueuse est soit un tampon méthanoate 5 mM à 0,2 % d'acide méthanoïque (mode positif) soit de l'eau ultrapure pour CLHP/SM (mode négatif).

en mode gradient selon les paramètres indiqués au tableau III. L'éluat de la colonne est divisé en deux parts non égales, 1/10 est analysé par le spectromètre de masse (acquisition en mode scan de m/z 70 à 650), les 9/10^e restants sont analysés par spectrométrie UV (acquisition de 190 ou 230 nm à 400 nm) et spectrofluorimétrie UV-visible (excitation à 230 nm, acquisition de 280 à 900 nm).

3.3 Dosage des xénobiotiques décelés

Après extractions liquide/liquide, les extraits obtenus sont analysés et les analytes sont dosés en chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en mode « ions sélectionnés ».

Réactifs

- Urine Toxicology Control C3 (Bio-rad Liquicheck[®], Irvine).
- Acétonitrile pour CL/SM (Riedel-de Haen[®], Seelze).
- Acide méthanoïque analypur (Thermo Fisher Scientific[®], Waltham).
- Aldicarb (CIL Cluseau Info Labo ; Sainte-Foy-la-Grande).
- Eau ultrapure sur système Millipore[®] (Billerica) gradient A10 équipé de cartouches Q Gard 1 et Quantum EX et d'un filtre Millipack 0,22 μ m (résistivité de 18.2 Mohms/cm).
- Méthanoate d'ammonium pour spectroscopie de masse (Fluka[®], Buchs).
- Méthanol pour CL/SM (Riedel-de Haen[®], Seelze).
- Simazine-D5 (Dr. Ehrenstorfer GmbH[®], Augsburg).
- Un mélange d'extraction composé de 50 % de dichlorométhane pour CLHP (VWR Prolabo[®], Fontenay-sous-Bois), de 40 % d'hexane normapur (VWR Prolabo[®], Fontenay-sous-Bois) et de 10 % d'acétate d'éthyle pour CPG (Merck[®], Darmstadt) (V/V/V).
- Un tampon hydrogénophosphate de di-potassium ultrapur (Fluka[®], Buchs) 1 M dans l'eau ultrapure : pH 9,0 \pm 0,1.
- Un tampon méthanoate d'ammonium pour spectroscopie de masse (Fluka[®], Buchs) 1 M dans l'eau ultrapure : pH 5,5 \pm 0,1.

Tableau IV. Gradient d'éluion de la CLHP AGILENT 1100 pour le dosage des xénobiotiques organiques non volatils.

Temps (min)	Méthanol ⁽²⁾
0	5 %
5	5 %
45	95 %
50	95 %
55	5 %

(2) La phase aqueuse est un tampon méthanoate 5 mM à 0,2 % d'acide méthanoïque.

Instrumentation

Le chromatographe liquide haute performance utilisé et sa colonne sont les mêmes que précédemment. Le gradient de solvant est décrit au tableau IV. Seule la fraction (1/10) dirigée vers le spectromètre de masse est analysée.

Dosage des benzodiazépines et assimilées : oxazépam, nordiazépam, prazépam, bromazépam, lormétazépam et zolpidem

Un millilitre de chacun des échantillons est extrait après ajout d'étalon interne (Simazine pentadeutérée) à pH 9,0 par 5 mL du mélange d'extraction. L'extrait est évaporé à sec puis repris par une solution de méthanol et tampon méthanoate d'ammonium 5 mM à 0,2 % d'acide méthanoïque 50/50 (V/V), placé aux ultrasons pendant 20 minutes puis 10 μ L sont analysés. Le spectromètre de masse analyse la fraction d'intérêt selon les paramètres répertoriés dans le tableau V. Les gammes d'étalonnage externe s'échelonnent pour le lormétazépam de 0 à 30 ng/mL, pour le zolpidem et le bromazépam de 0 à 500 ng/mL, pour le prazépam de 0 à 100 ng/mL, pour le nordiazépam et l'oxazépam de 0 à 3000 ng/mL. Une urine C3 de Biorad[®] est utilisée comme contrôle interne.

Dosage du méprobamate

Cent microlitres de chacun des échantillons sont extraits après ajout d'étalon interne (Aldicarb) à pH 5,5 (Tampon 1 M de méthanoate d'ammonium dans l'eau ultrapure) par 5 mL du mélange d'extraction. L'extrait est évaporé à sec puis repris par une solution de méthanol et tampon méthanoate d'ammonium 5 mM à 0,2 % d'acide méthanoïque 50/50 (V/V), placé aux ultrasons pendant 20 minutes puis 10 μ L sont analysés. Le spectromètre de masse analyse la fraction d'intérêt selon les paramètres répertoriés dans le tableau VI. La gamme d'étalonnage externe s'échelonne de 0 à 150 μ g/mL.

Dosage de la miansérine et de l'acéprométazine

Ces dosages sont réalisés sur le même principe que le dosage des benzodiazépines, seuls les ions de quantification sont différents (tableau VII). Les gammes d'étalonnage externe s'échelonnent régulièrement pour la miansérine de 0 à 100 μ g/L et pour l'acéprométazine de 0 à 500 ng/mL.

Tableau V. Paramètres d'acquisition et de dosage des benzodiazépines et assimilées détectées dans les échantillons d'intérêt.

Acquisition en mode SIM pour le dosage		Fragmenteur 230 V
Ion de quantification (<i>m/z</i>)	Tr 29,5 min	207 Simazine-D5
	Tr 36,9 min	271 Nordiazepam
	Tr 34,8 min	287 Oxazepam
	Tr 23,5 min	308 Zolpidem
	Tr 30,9 min	316 Bromazepam
	Tr 41,6 min	325 Prazepam
Tr 36,2 min		335 Lormetazepam
Acquisition en mode SCAN pour la confirmation		Fragmenteur 230 V Scan de 70 à 650 <i>m/z</i>
Paramètres la chambre d'ionisation		Mode ESI
Tension		1500 V
Gaz de nébulisation		20 psi
Gaz écran		7 L/min
Température du gaz écran		150 °C

Tableau VI. Paramètres d'acquisition et de dosage du méprobamate dans les échantillons d'intérêt.

Acquisition en mode SIM pour le dosage		Fragmenteur 30 V
Ion de quantification	Tr 25,9 min	208 Aldicarb
	Tr 26,9 min	219 Méprobamate
Acquisition en mode SCAN pour la confirmation		Fragmenteur 150 V Scan de 70 à 650 <i>m/z</i>
Paramètres la chambre d'ionisation		Mode ESI
Tension		1500 V
Gaz de nébulisation		20 psi
Gaz écran		7 L/min
Température du gaz écran		150 °C

Tableau VII. Paramètres d'acquisition et de dosage de la miansérine et de l'acéprométazine dans les échantillons d'intérêt.

Acquisition en mode SIM pour le dosage		Fragmenteur 230 V
Ion de quantification (<i>m/z</i>)	Tr 29,5 min	207 Simazine-D5
	Tr 28,0 min	265 Miansérine
	Tr 30,3 min	327 Acéprométazine
Acquisition en mode SCAN pour la confirmation		Fragmenteur 230 V Scan de 70 à 650 <i>m/z</i>
Paramètres la chambre d'ionisation		Mode ESI
Tension		1500 V
Gaz de nébulisation		20 psi
Gaz écran		7 L/min
Température du gaz écran		150 °C

Dosage du pentobarbital

Ce dosage est réalisé sur le même principe que le dosage des benzodiazépines, mais le pentobarbital formant préférentiellement des ions négatifs, le solvant aqueux d'élution est de l'eau ultrapure et les spectres d'identification et les ions de quantification sont acquis en mode négatif (tableaux VIII et IX). La gamme d'étalonnage externe s'échelonne régulièrement de 0 à 500 ng/mL. Une urine C3 de Biorad est utilisée comme contrôle interne.

4 Résultats

4.1 Observation n°1

Les analyses effectuées sur le sang de monsieur L. ont mis en évidence du méprobamate (120 µg/mL), de l'acéprométa-

Tableau VIII. Gradient d'élution de la CLHP AGILENT 1100 pour le dosage des xénobiotiques organiques non volatils.

Temps (min)	Méthanol ⁽³⁾
0	5 %
5	5 %
45	95 %
50	95 %
55	5 %

(3) La phase aqueuse est de l'eau ultrapure pour CLHP/SM.

zine (inférieure à la limite de quantification), des benzodiazépines (oxazepam 272 ng/mL, nordiazepam 2322 ng/mL et prazepam 17 ng/mL), de la miansérine (17 ng/mL) et de la caféine (non dosée).

Tableau IX. Paramètres d'acquisition et de dosage du phénobarbital dans les échantillons d'intérêt.

Acquisition en mode SIM pour le dosage		Fragmenteur 150 V
Ion de quantification	Tr 29,0 min	207 Simazine-D5
	Tr 31,7 min	225 Phénobarbital
Acquisition en mode SCAN pour la confirmation		Fragmenteur 150 V
		Scan de 70 à 650 m/z
Paramètres la chambre d'ionisation		Mode ESI
Tension		1000 V
Gaz de nébulisation		20 psi
Gaz écran		7 L/min
Température du gaz écran		150 °C

4.2 Observation n°2

Les analyses effectuées sur le contenu stomacal ont mis en évidence la présence d'éthanol ($1,29 \pm 0,06$ g/L), de méprobamate, d'acéprométazine et de benzodiazépines ou assimilées (bromazépam, lormétazépam et zolpidem). Du méprobamate, de l'acéprométazine, des benzodiazépines ou assimilées (bromazépam, hydroxybromazépam, lormétazépam et zolpidem), du pentobarbital, de la nicotine, de la cotinine et de la caféine ont été identifiés dans les urines.

Dans le sang, ont été retrouvés : de l'éthanol (1,16 g/L), du méprobamate (78 µg/mL), de l'acéprométazine (124 ng/mL), des benzodiazépines (bromazépam 330 ng/mL, hydroxybromazépam (non dosé), lormétazépam 144 ng/mL), du zolpidem (665 ng/mL), du pentobarbital (38 ng/mL), de la cotinine (non dosée) et de la caféine (non dosée).

5 Discussion

Des nombreux cas similaires ont déjà été publiés. Lambert et coll. [4] rapportent un cas d'intoxication mortelle au méprobamate (120 µg/mL) associé à du bromazépam (290 ng/mL). L'équipe de réanimation médicale de Tours [5] discute de six cas d'intoxication au méprobamate associé ou non à des benzodiazépines, des antidépresseurs tricycliques et des neuroleptiques. Gaillard et coll. [6] rapportent, après la compilation annuelle de ses résultats d'analyses toxicologiques en 1997, des concentrations post-mortem en méprobamate de 41 à 397 µg/mL souvent en association (17/19 cas soit 89 %) dont trois assez semblables aux nôtres :

- 157 µg/mL de méprobamate associé au phénobarbital (27 µg/mL), acéprométazine (120 ng/mL), nordiazépam (15 µg/mL), oxazépam (600 ng/mL) et diazépam (200 ng/mL) ;
- 209 µg/mL de méprobamate associé à l'alcool (1,2 g/L), bromazépam (400 ng/mL) et clomipramine (1600 ng/mL) ;
- 263 µg/mL de méprobamate associé au phénobarbital (16 µg/mL) et oxazépam (1500 ng/mL).

Dans l'observation n°1, la concentration sanguine importante de méprobamate, associée à l'acéprométazine, témoigne d'une prise massive de Mépronizine[®] dont les emballages ont été retrouvés sur les lieux de découverte du corps. À fortes doses, le méprobamate entraîne généralement un syndrome pseudo-ébrio, suivi par un coma habituellement calme, hypotonique et hyporefléxique : coma de type barbiturique (mais dans 10 %

des cas, paradoxalement, c'est un coma hypertonique avec syndrome pyramidal qui est observé).

La profondeur et la gravité du coma sont reliées étroitement au taux sanguin du méprobamate. À 120 µg/mL, un coma avéré est habituellement observé [7]. Dès 80 µg/mL, des complications vasculaires de type hypovolémie par vasoplégie sont observables (également responsable potentiel de l'évolution fatale) [8].

La miansérine, pouvant provoquer des troubles hémodynamiques [5], dépresseur respiratoire à forte dose [9], a été retrouvée à une concentration thérapeutique basse [10]. Elle n'a vraisemblablement pas participé à l'intoxication. Par contre, les benzodiazépines, retrouvées à des concentrations actives [10], ont pu potentialiser la dépression respiratoire centrale et la vasoplégie.

Par ailleurs, la présence de prazépam, compatible avec la prise de Lysanxia[®], est surprenante. Le prazépam n'est pas habituellement détecté car il est rapidement métabolisé en oxazépam et nordiazépam lors du premier passage hépatique. La quantité importante ingérée et/ou la soudaineté de la mort peuvent être à l'origine de cette observation.

Dans l'observation n°2, la présence de méprobamate et d'acéprométazine dans le sang confirme aussi l'absorption de Mépronizine[®]. Dans ce cas, pour cette intoxication de moyenne importance (inférieure à 80 µg/mL), le méprobamate est susceptible d'avoir entraîné un effet dépresseur central se traduisant par un coma calme et hypotonique accompagné de complications cardiovasculaires par un effet dépresseur des centres vasoconstricteurs hypothalamiques.

Comme dans le cas précédent, il s'agit d'une poly-intoxication médicamenteuse (benzodiazépines et benzodiazépines-like) associée à une absorption massive d'alcool. L'éthanol, les benzodiazépines et le zolpidem, présents à des concentrations supratherapeutiques voire toxiques [10], ont pu potentialiser la dépression respiratoire centrale induite.

6 Conclusion

Le méprobamate, chef de file des carbamates, reste encore très utilisé comme anxiolytique. Bien que supplanté par la famille des benzodiazépines, son utilisation reste à l'origine d'intoxication aiguë fréquente en France et potentiellement grave, associant d'une part un effet dépresseur central entraînant un coma par dépression respiratoire, et d'autre part des perturbations cardio-vasculaires résultant, pour des

doses moyennes, d'un mécanisme de vasoplégie ou d'une toxicité cardiaque directe par un effet inotrope négatif pour des doses plus importantes. L'étude des cas présents aboutit à la mise en cause d'une surdose de méprobamate dans le décès des deux personnes. Les effets toxiques du méprobamate ont, probablement, été potentialisés, dans le premier cas, par les benzodiazépines, et dans le second cas par les benzodiazépines, le zolpidem et l'éthanol.

Notifications :

Cas A02200600704 et A02200601439 notifiés le 25 mai 2006 au laboratoire SANOFI-AVENTIS.

Cas LM/CM/ATH20060568 notifié le 25 mai 2006 au laboratoire AKZO NOBEL.

Références

- Allen MD, Greenblatt DJ, Noel BJ. Meprobamate overdosage : a continuing problem. *Clin Toxicol.* 1977; 11(5): 501-515.
- Kergueris MF, Lamiable D. Incidence du méprobamate dans les intoxications médicamenteuses. *Toxicorama.* 1998; 10(1): 2-6.
- Eysseric H, Vincent F, Danel V, Bessard G, Barret L. Taux sanguin de méprobamate : quelles corrélations clinico-biologiques. *Toxicorama.* 1998; 10(1): 7-14.
- Lambert WE, De Leenheer AP, Van Bocxlaer JF, Piette M. Meprobamate intoxication : rare and difficult to find. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992; 30(4): 683-684.
- Landier C, Lanotte R, Legras A, Dequin PF, Perrotin D. État de choc lors d'intoxication aiguë par le méprobamate. Six observations. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1994; 13(3): 407-411.
- Gaillard Y, Billault F, Pépin G. Meprobamate overdosage : a continuing problem. Sensitive GC-MS quantitation after solid phase extraction in 19 fatal cases. *Forensic Sci Int.* 1997; 86(3): 173-180.
- Baselt RC. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man* 7th Edition. Foster City : Biomedical Publications. 2004.
- Blanc I, Tichadou L, Bourdon J-H, De Haro L, Hayek M, Arditti J. Intoxications volontaires par le méprobamate. Suivi clinique et analytique des observations colligés au centre antipoison de Marseille au cours du 1^{er} semestre 2006. *Ann Toxicol Anal.* 2007; 19(2): 151-152.
- Dahlin KL, Lastbom L, Blomgren B, Ryrfeldt A. Acute lung failure induced by tricyclic antidepressants. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997; 146(2): 309-316.
- Document consulté sur le site <http://www.tiaft.org/> le 21 janvier 2008.