

TOXICOLOGIE DES PSYCHOTROPES

Année Univ. 2019/2020
Dr COULIBALY Sanou K;
MD; PhD. Toxicologie/Pharmacovigilant/Expert vérimologie; FMOS; USTTB
Email: sanoucoul@yahoo.fr
GSM: 00223 76730956

Ch1. Benzodiazépines

Ch2. Barbituriques

Ch3. Antidépresseurs

- Tricycliques

- Non tricycliques

Ch4. Carbamates

Ch5. Neuroleptiques

Objectifs

1. Poser le diagnostic d'une intoxication aux BZD à partir des doses toxiques.
2. Citer au moins 4 signes d'intoxication pure aux BZD en phase d'état.
3. Décrire le traitement spécifique d'une intoxication aux BZD.
4. Mécanisme d'action toxique des barbituriques?
5. Décrire le tableau clinique de l'intoxication aux barbituriques.
6. Dose toxique des ADT pour enfant et adulte,
7. Citer 3 signes neurologiques d'une intoxication atropinique des ADT dans sa forme modérée,
8. Décrire les signes cardiovasculaires de 2^{ème} stade d'une intoxication aux carbamates.
9. Citer 3 signes neuro. et cardiovasc. des phénothiazines.
10. Description des signes extrapyramidaux des butyroph.

INTOXICATIONS AUX BENZODIAZEPINES

I. INTRODUCTION

Benzodiazépines propriétés communes: **anxiolytiques, anticonvulsivants, amnésiantes, sédatives, hypnotiques et myorelaxantes.**

1. Intérêt: Elles entraînent une dépendance physique et psychique.

Intoxications aiguës volontaires sont très fréquentes, parfois moins graves car conduisant à une dépression respiratoire souvent modérée.

INTOXICATIONS AUX BENZODIAZEPINES

2. Gravité: poly-intoxications (alcool, autres médicaments) aboutissant à décès préhospitaliers.

II. TOXICOCINÉTIQUE

1. Absorption: digestive et pic plasmatique rapides entre 0,5 à 4h, mais retardé après ingestion de dose massive.

Liposoluble avec une importante **diffusion tissulaire** d'où la majoration des signes neurologiques.

INTOXICATIONS AUX BENZODIAZEPINES

2. Métabolisme: hépatique, avec pour certaines molécules la formation de métabolite actif :

- ✓ Diazépam: **N-Desméthyldiazépam**;
- ✓ Bromazépam: **3-hydroxybromazépam**.

3. Elimination: très variable suivant les molécules (3 à 70 h); très lente chez les personnes âgés.

INTOXICATIONS AUX BENZODIAZEPINES

III. Doses toxiques

Adulte : 0,1 à 0,5 g.

Enfant : 1 à 5 mg/kg.

- **Diazepam** (valium novazam): 1,5- 4 μ g dans le plasma
- **Alprazolam** (xanax): 0,1- 0,4 μ g dans le sérum.

INTOXICATIONS AUX BENZODIAZEPINES

IV. Physiopathologie

Les BZD agissent par l'intermédiaire de récepteurs centraux. Leur action est renforcée par la présence d'acide Gama-aminobutyrique (GABA) dont elles potentialisent les effets. La toxicité des BZD est liée à un simple renforcement de leurs **activités plasmatiques**. L'inhibition à ce niveau rend compte de leurs effets anxiolytiques, anticonvulsivants et myorelaxants. **Il n'existe pas d'organe cible spécifique.**

INTOXICATIONS AUX BENZODIAZEPINES

V. CLINIQUE

1. *Phase initiale:*

- Intoxication pure aux BZD: troubles du comportement, ébriété, agitation, désinhibition et agressivité.
- BZD associés à d'autres psychotropes: potentialisation des effets et surtout avec l'alcool.

INTOXICATIONS AUX BENZODIAZEPINES

2. Phase d'état:

- Troubles neurologiques: Obnubilation, somnolence, hypotonie musculaire, hyporéflexie et coma calme hypotonique;
- Troubles respiratoires: Dépression respiratoire modérée surtout avec les BZD d'action rapide;
- Troubles Cardio-v: hypotension artérielle modérée, tachycardie (bradycardie avec le flunitrazépam).

INTOXICATIONS AUX BENZODIAZEPINES

IV. Analyse toxicologique

La limite de détection varie selon la nature des benzodiazépines, la matrice, le matériel et la technique utilisée.

1. Liquide biologique utilisé: sérum, plasma, urines.

2. Méthodes utilisées:

- Chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) couplée au spectrométrie de masse (SM).
- Chromatographie en phase gazeuse (CPG) couplée au SM.
- CPG couplé au détecteur à capture d'électrons.

INTOXICATIONS AUX BENZODIAZEPINES

V. TRAITEMENT

1. Phase pré-hospitalière

- Transport médicalisé par SAMU (si nécessaire):
- VVP;
- Contrôler: Fréquence cardiorespiratoire, SAO₂, ECG.

2. Phase hospitalier

2.1. C.I:

- Pas de dosage sanguin en routine.
- Pas de lavage gastrique si intoxication pure aux BZD.

INTOXICATIONS AUX BENZODIAZEPINES

2.2. Traitement symptomatique: maintient des Fonctions vitales, intubation/ventilation => O₂ adaptée.

2.3. Traitement spécifique:

Cas de Mono-intoxication par benzodiazépines ou molécules apparentées (*zolpidem (Stilnox[®])*...) avec présence d'un coma nécessitant une ventilation assistée:

➤ Test diagnostique au flumazénil (ANEXATE[®]) 0,5 - 1 mg. A administrer par titration (**il ne s'agit pas d'un antidote**, mais un antagoniste à l'effet clinique des BZD).

INTOXICATIONS AUX BENZODIAZEPINES

- **Dose initiale: 0,3 mg** en IV lente en 1 min. Si pas de réveil après 2 minutes,
- **2^{ème} dose: 0,1 mg**. Si toujours pas d'amélioration,
- **Une injection de 0,1 mg toutes les 2 mn jusqu'à la dose totale maximale de 2 mg.**

L'absence de réponse clinique, après la dose de 2 mg doit faire rediscuter l'étiologie.

INTOXICATIONS AUX BENZODIAZEPINES

Effets indésirables liés:

- **Signes digestifs**: douleur abdominale, diarrhée, vmsst,...
- **Risque de ré-endormissement**: si intoxication massive et absence de traitement d'entretien après le bolus initial.
- **Convulsions**: sevrage ou épileptique traité par BZD).
- **Agitation, angoisse, palpitations, tremblements**: injection trop rapide.

INTOXICATIONS AUX BENZODIAZEPINES

3. Évolution: favorable en 24h-48h.

Symptomatologie prolongée si:

- Dose ingérée importante;
- BZD hypnotiques;
- Antécédents médicaux: I.Resp ou hépatique, IRC;
- Sujets âgés: coma prolongé, encombrement et surinfection pulmonaire.

NB: Un syndrome de sevrage peut apparaître au décours de l'intoxication chez un sujet traité depuis plusieurs semaines par benzodiazépines (*signes peuvent mimer un tableau psychiatrique*)

INTOXICATIONS AUX BARBITURIQUES

I. Introduction: intoxications actuellement rares, parfois graves. L'épilepsie et l'anesthésie générale restent les indications principales. On en distingue:

➤ *Barbituriques rapides:* disparu du marché des médicaments, à l'exception des anesthésiques (thiopental, amobarbital...), mais utilisés en médecine vétérinaire.

➤ *Barbituriques lents:* Barbital, Phénobarbital,... restent prescrits en médecine humaine.

INTOXICATIONS AUX BARBITURIQUES

II. Toxicocinétique et Dose toxique

- **Absorption** digestive rapide au niveau de l'estomac et du grêle. Hydrosoluble, lié aux protéines plasmatiques à 50% avec un volume de distribution faible. Ce sont des inducteurs enzymatiques, à l'origine des interactions médicamenteuses.

- $T_{1/2}$: 48 à 144h.

INTOXICATIONS AUX BARBITURIQUES

- **Métabolisation** hépatique: 55% à 70%; élimination urinaire: 30 à 45%.

- Dose toxique

Seuil du coma:

- Phénobarbital: **adulte: 1 g, enfant: 10-20 mg/kg**

-Autres barbituriques: **adulte: 500 mg, enfant:5-10 mg/kg**

INTOXICATIONS AUX BARBITURIQUES

III. Mécanisme toxique

Les barbituriques dérivent du noyau malonylurée. Les substitutions sur ce noyau conduisent à des propriétés sensiblement différentes: **anesthésiques, hypnotiques et anti-épileptiques.**

Ils sont dépresseurs:

- SNC
- Centres vasomoteurs et respiratoires bulbaires
- Myocardique direct à très forte dose.

Ils diminuent:

- Sensibilité des chémorécepteurs.

INTOXICATIONS AUX BARBITURIQUES

IV. Diagnostic positif

- **Latence:** 1 à 4 heures (ébrioité et somnolence),
 - **Coma calme** hypotonique, abolition des ROT, myosis, hypotonie pharyngée;
 - **Dépression respiratoire** et ptose linguale, hypoventilation alvéolaire, parfois hypothermie.
- Si intox. Sévère:** hypothermie profonde, insuffisance circulatoire aiguë, troubles neuro-végétatifs, parfois une rhabdomyolyse.
- **Complications aspécifiques:** pneumopathie d'inhalation, compression, myxoédème, phlyctènes, Hypothermie.

INTOXICATIONS AUX BARBITURIQUES

V. Examens complémentaires:

- *EEG*: hypoactivité cérébrospinale

ECG: activités cardiaques lentes, voire silence électrique.

- **Analyses toxicologiques**: sanguins, urinaires et liquide gastrique pour recherche du produit par Colorimétrie, Immunodosage ou Spectrométrie.

VI. Traitement

1. Traitement évacuateur: Lavage gastrique si intoxication récente à dose massive. Charbon activé éventuellement à renouveler
2. Traitement symptomatique: protection des voies respiratoires, ventilation contrôlée. Remplissage vasculaire si hypotension
3. Hémodialyse: coma profond, IR.

INTOXICATIONS AUX ANTIDEPRESSEURS30

INTRODUCTION

Ce sont des substances à activités neurotransmetteurs et monoaminergiques, soit directement ou indirectement. Ils sont surtout responsable de la plupart des surdosages et intoxication en raison de leur **index thérapeutique relativement étroit.**

I. Antidépresseurs tricycliques (ADT)

Molécules: Amitryptiline (LAROXYL), Imipramine (TOFRANIL), Clomipramine (ANAFRANIL), Nortriptyline.

2. Toxicocinétique et dose toxique:

- Absorption lente (4-8h) car base faible (effet anticholinergique surtout en cas de surdosage).
Distribution très importante avec une forte fixation protéique. Taux plasmatique faible (*concentrations thérapeutiques < 0,2 mg/l*).

I. Antidépresseurs tricycliques (ADT)

Biotransformation hépatique conduisant à des métabolites parfois plus actifs, voire plus toxiques

- **Elimination**: urinaire lente ($T_{1/2} > 15\text{h}$ parfois) avec un cycle entéro-hépatique.

Dose toxique

Enfant: 5 mg/kg; **Adulte**: 10 mg/kg (risque mineur) et 15 mg/kg (risque majeur).

Concentrations thérapeutiques $>1\text{mg/l}$, signe de gravité.

I. Antidépresseurs tricycliques (ADT)

3. Physiopathologie

➤ Bloquent la recapture de la noradrénaline et de 5-hydroxytryptamine (5-HT ou sérotonine), et dans une moindre mesure, de la dopamine au niveau des cellules présynaptiques. Majoration de la quantité des monoamines susceptibles d'entrer en interaction avec les récepteurs post-synaptiques.

I. Antidépresseurs tricycliques (ADT)

- Effet antimuscarinique responsable de la plupart des effets indésirables observés aux doses thérapeutiques.
- Action stabilisante de membrane au niveau du tissu myocardique, en déprimant le courant sodique rapide de la phase du potentiel d'action. Ce qui explique la **cardiotoxicité** (troubles de la conduction).
- Bloquent les récepteurs alfa-synaptiques d'où les **effets hypotenseurs**.

I. Antidépresseurs tricycliques (ADT)

4. Signes cliniques

4. 1. Formes modérées: latence 3-4h,

- *signes neurologiques*: alternance somnolence et agitation, trouble du comportement, dysarthrie, confusion.

- *Signes mineurs d'intoxication atropinique*: mydriase, tachycardie sinusale, peau sèche et chaude, sécheresse buccale, rétention d'urine, flou visuel.

I. Antidépresseurs tricycliques (ADT)

4.2. Formes graves: 10 à 15 fois dose thérapeutiques (4 à 12h)

- **Coma** parfois accompagné de convulsion et des signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire (Syndrome pyramidal bilatéral, ROT vifs, signe de Babinski, ataxie...).

- **Troubles cardiovasculaires:** troubles de la repolarisation et conduction intra-ventriculaire, hypotension sévère.

I. Antidépresseurs tricycliques (ADT)

4.3. *Signes de mauvais pronostic:*

Etat de mal convulsif, dépression respiratoire, élévation de la PVC, allongement de QRS $>1/100^e$.

5. Diagnostic

- Repose sur l'anamnèse;
- Concentration thérapeutiques $>1\text{mg/l}$;
- Présence des signes **d'imprégnation atropinique**,
- Recherche des ADT dans les urines et le liquide gastrique ou le sérum;

I. Antidépresseurs tricycliques (ADT)

- Dosage par chromatographie (5ml de sang veineux);
- ECG: QRS larges > 0.01 s, rotation axiale droite de QRS, onde R en aVR ≥ 3 mm.

6. Traitement

6.1. TTT évacuateur: évacuation digestive sous monitoring ECGque associée au charbon activé.

6.2. TTT symptomatique: intubation/ventilation; correction des convulsions, remplissage vasculaire, médicament vaso-actifs en fonction de l'état hémodynamique. Ce traitement se fait sous surveillance strict et ECGque.

I. Antidépresseurs tricycliques (ADT)

6.3. Traitementspécifique:

Lactate de sodium ou bicarbonate: 250 ml en perfusion rapide en 30 minutes avec 1,5 g de KCl, toutes les 8h, surtout en cas de trouble du rythme.

Traitement des convulsions par *BZD: Rivotril 1mg en IVL* (à renouveler si nécessaire).

INHIBITEURS DES MONOAMINES OXYDASES

1. Mécanisme toxique: Augmentent la concentration en **sérotonine** en inhibant les enzymes monoamines oxydases chargées de sa dégradation. **Doués d'effet thymo-analeptique** donnant une accumulation des catécholamines et d'autres neurotransmetteurs au niveau du cerveau.

2. Signes cliniques: irritabilité, anxiété, rougeur du visage, tachycardie, tachypnée, hypotension ou HTA.

INHIBITEURS DES MONOAMINES OXYDASES

En cas d'intox mixte (IMAO, ADT, opiacés, antiHTA...): coma convulsif, dépression respiratoire, troubles du rythme, poussées hypertensives incontrôlées, OAP et parfois hémorragies cérébro-méningées.

3. Diagnostic: repose sur la variation tensionnelle et la recherche du produit par colorimétrie dans les urines.

4. Traitement: évacuation digestive précoce et administration de charbon activé. Maintient des fonctions vitales.

INTOXICATIONS AUX CARBAMATES

I. Introduction

Intoxications relativement fréquentes et potentiellement très graves (complications cardiovasculaires).

Exemple: *Méprobamate: Equanil, Mépronizine, Vasocalm, Palpipax, Norgagil*

INTOXICATIONS AUX CARBAMATES

II. Toxicocinétique et dose toxique

1. Toxicocinétique:

- Absorption digestive irrégulière et prolongée.
- Métabolisation hépatique saturable très variable.
- Clairance urinaire faible, peu fixé aux protéines.
- Volume de distribution faible .

INTOXICATIONS AUX CARBAMATES

2. Dose toxique

- En fonction du médicaments:

Adulte : 5g; Enfant: 50 mg/kg.

- En fonction du dosage plasmatique:

Moins de 40 mg/l: dose thérapeutique avec parfois des EIM,

Plus de 100 mg/l: coma profond, hypotension,

Plus de 200mg/l: coma très profond, hypothermie, choc cardiogénique.

INTOXICATIONS AUX CARBAMATES

III. Signes cliniques

1. *Signes neurologiques*: somnolence, coma hypotonique avec hyporéflexie. Dans 10% des cas, on a coma hypertonique avec mydriase, et parfois syndrome pyramidal diffus.

2. *Signes cardio-vasculaires*:

✓ **1^{er} stade** (concentration plasm. <150 mg/l): vasoplégie et collapsus.

INTOXICATIONS AUX CARBAMATES

✓ **2^{ème} stade** (>200mg/l): insuffisance myocardique.

Dans les intoxications massives, on assiste à un coma avec hypotension initiale (**réveil en 24 à 48heures**) puis récurrence d'un coma plus profond lorsque les comprimés gastriques sont digérés.

3. **Signes digestifs**: gastroparesie, constipation, douleur abdo.

4. **Complications**: hypoventilation, hypothermie, rhabdomyolyse.

INTOXICATIONS AUX CARBAMATES

IV. Traitement

1. Traitement évacuateur

- charbon activé très efficace: répéter les doses 2 à 3 fois éventuellement si le transit est conservé.
- lavage gastrique dans les intoxications massives.

2. Traitement symptomatique

- **Traitement du collapsus**: remplissage vasculaire si échec, transfert en réanimation (dobutamine, adrénaline) sous contrôle hémodynamique.
- **Coma avec un score Glasgow <9/15**, intubation, ventilation contrôlée.

INTOXICATIONS AUX NEUROLEPTIQUES

Introduction

Médicaments antipsychotiques par excellence, elles possèdent des propriétés différentes en fonction des classes thérapeutiques:

- **Phénothiazines:** Lévomépromazine (Nozinan), Chlorpromazine (Largactil).
- **Butyrophénones:** Halopéridol (Haldol), Dropéridol (Droleptan).
- **Benzamides substitués:** Sulpiride (Dogmatil), Tiapride (Tiapridal).
- **Thioxanthènes:** Zuclopentixol (Clopixol).

INTOXICATIONS AUX NEUROLEPTIQUES

I. Phénothiazines: activités neuroleptiques, sédatives, antihistaminiques, antiparkinsoniennes, antitussives et ou antiémétiques.

1. Mécanisme d'action et dose toxique

▶ Elle exerce un effet antagoniste au niveau de plusieurs récepteurs centraux: dopaminergiques, histaminergique, α -adrénergiques, muscariniques et sérotoninergiques. Effets anticholinergiques (mydriase, rétention d'urine, tachycardie).

▶ **Dose toxique:** 500mg à 1g (adt); 10 à 20mg/kg (eft).

INTOXICATIONS AUX NEUROLEPTIQUES

2. Tableau clinique

-*Troubles neurologiques*: obnubilation/somnolence, coma profond, hypotonique (plus rarement hypertonique). Un myosis souvent présent, parfois syndrome extra-pyramidal. Des convulsions possibles avec les phénotiazines antihistaminiques et antiparkinsoniennes.

-*Troubles cardiovasculaires*: hypotension artérielle, tachycardie sinusale, troubles de conduction auriculo-ventriculaire ou intra-ventriculaire.

-*Hypothermie fréquente*; parfois ***troubles respiratoires***

INTOXICATIONS AUX NEUROLEPTIQUES

II. Butyrophénones:

1. Mécanisme d'action et dose toxique:

▶ Effets antagonistes pratiquement limités aux récepteurs dopaminergiques centraux, d'où les signes extrapyramidaux plus marqués.

▶ **Dose toxique:** **Adt:** 1,2 g; **Eft:** 1 à 10 mg/kg.

2. Tableau clinique:

- *Signes extrapyramidaux diffus ou localisés:* dyskinésies bucco-faciales, crises oculo-céphalogyres, hypertonie généralisée, trismus, torticolis spasmodique, protrusion de la langue.

- *Troubles de la conscience* souvent peu profonds, hypoTA et parx hypothermie.

INTOXICATIONS AUX NEUROLEPTIQUES

III. Benzamides:

Intox. aiguës similaires aux butyrophénones.

V. Diagnostic: recherche des benzamides dans le liquide gastrique ou dans les urines; dosage plasmatique (5ml de sang veineux), présence des signes extra-pyramidaux.

VI. Traitement:

1. TTT évacuateur: évacuation et adm du charbon activé.

2. TTT sympt:

- Coma: intubation trachéale et ventilation.

- Contrôle de l'hypoTA par remplissage vasc; correction de l'hypothermie par réchauffement progressif.

- Correction des s. extra-pyramidaux: BZD souvent suffisants, sinon atropine injectable.

INTOXICATIONS AUX NEUROLEPTIQUES

-Traitement des troubles cardiovasculaires:

- **Torsade de pointes et** désordres métaboliques associés
 - ▶ sulfate de magnésium 2g IVL, à renouveler éventuellement, puis 0.5 à 1g/h,
- **Bloc intraventriculaire** avec troubles du rythme ventriculaires: Lactate de sodium 250ml/h, Lidocaïne 1% à la seringue électriques pdt 0,5h.

FIN