
Intoxications par psychotropes



Chapitre 37 Intoxications par psychotropes

- A. Benzodiazépines et hypnotiques apparentées
- II. Barbituriques
- III. Antidépresseurs polycycliques
- IV. Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
- V. Lithium
- VI. Neuroleptiques
- VII. Opioides

Item 332. Principales intoxications aiguës

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une intoxication par les psychotropes, les médicaments cardiotropes, le CO, l'alcool. (Connaître l'épidémiologie des intoxications chez l'enfant.)
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge préhospitalière et hospitalière.

Les intoxications par psychotropes sont responsables avant tout d'un coma. Il faut éliminer un autre diagnostic en cas d'incertitude. Les manifestations cliniques spécifiques liées au toxique constituent le toxidrome et permettent d'orienter le diagnostic étiologique. La prise en charge des patients intoxiqués par psychotropes comprend surtout des mesures symptomatiques. La décontamination digestive, réalisée si l'ingestion date de moins de 1-2 heures et en l'absence de contre-indications, se fait par administration de charbon activé pour les psychotropes à l'exception du lithium, non carbo-adsorbable, qui relève donc d'un lavage gastrique.

I Benzodiazépines et hypnotiques apparentées

Les benzodiazépines (BZD) sont utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques, sédatives, anticonvulsivantes et myorelaxantes. Elles représentent la principale cause d'intoxication aiguë à l'origine d'un coma calme hypotonique et hyporéflexique (syndrome de myorelaxation). Celui-ci est rarement très profond, mais peut en revanche s'accompagner de complications respiratoires de mécanisme obstructif, lié à l'obstruction pharyngo-laryngée. Les hypnotiques apparentés aux BZD – famille des cyclopyrrolones avec le zopiclone (Imovane®) et famille des imidazopyridines avec le zolpidem (Stilnox®) – ainsi que certaines BZD de courte durée d'action peuvent entraîner des comas qui s'aggravent rapidement. Toutes les BZD potentialisent les effets dépresseurs du système nerveux central des autres psychotropes, y compris l'alcool. Chez les sujets âgés, l'intoxication aiguë peut être responsable d'une intense myorésolution pouvant être prolongée, alors même que le coma est peu profond, entraînant un risque d'encombrement et de surinfection bronchopulmonaire et des difficultés pour le sevrage du ventilateur. Une agitation, des hallucinations sont fréquentes avec le lorazépam (Témesta®) au réveil du coma ou à la phase initiale, surtout chez l'enfant.

L'extrême diversité des principes actifs des BZD fait que le dosage spécifique n'est pas de pratique courante. Les molécules apparentées aux BZD ne sont pas identifiées par les tests de dépistage.

L'antidote des intoxications aux BZD ou hypnotiques apparentés est le **flumazénil** (cf. chapitre 36). De même que le coma, le collapsus des voies aériennes est reversé par le flumazénil. La durée d'action limitée du flumazénil expose au risque de récurrence des troubles de conscience et respiratoires, justifiant une surveillance en unité de soins continus et nécessitant un relais à la seringue électrique.

II Barbituriques

Le coma induit par le **phénobarbital** (Gardéнал®), seul barbiturique d'action lente commercialisé, est souvent précédé par une période pseudo-ébrieuse. Il est calme, hypotonique avec abolition des réflexes ostéotendineux et hypothermie. L'électroencéphalogramme montre de grandes ondes lentes non réactives, séparées, dans les formes graves, par des périodes de silence électrique. L'incidence des complications non spécifiques du coma est particulièrement importante en raison de sa profondeur et de sa durée de plusieurs jours.

L'absorption des barbituriques s'effectue dans l'estomac et est favorisée par l'ingestion associée d'alcool à jeun. Le métabolisme hépatique après conjugaison conduit à la formation de métabolites inactifs éliminés dans les urines. L'élimination rénale du phénobarbital sous forme inchangée,

de l'ordre de 30 %, peut être portée à 50 % par alcalinisation des urines, qui diminue la réabsorption tubulaire du médicament sous forme ionisée (pKa à 7,3). Il existe une bonne corrélation entre la profondeur du coma et la barbitémie.

Le traitement est d'abord symptomatique : intubation, ventilation mécanique, réchauffement progressif si hypothermie, remplissage vasculaire si hypotension, prévention des complications du décubitus, etc. Deux mesures spécifiques peuvent en outre être considérées :

- le charbon activé en doses répétées afin de réduire la demi-vie d'élimination du phénobarbital chez un sujet comateux intubé et en ventilation mécanique ;
- la diurèse alcaline afin d'accroître l'élimination rénale du phénobarbital, en perfusant du bicarbonate de sodium isotonique (14 ‰), avec des apports potassiques adaptés et une surveillance régulière du pH urinaire (objectif thérapeutique > 8) et du ionogramme sanguin.

Le phénobarbital est dialysable mais l'indication de l'épuration extrarénale est exceptionnelle (insuffisance rénale organique sévère, insuffisance hépatique).

III Antidépresseurs polycycliques

Cette classe d'antidépresseurs comporte des médicaments à structure tricyclique (clomipramine, amitriptyline et dosulépine), ainsi que des médicaments à structure tétracyclique (maprotiline) qui possèdent tous la même toxicité. L'incidence de ces intoxications diminue avec l'augmentation de prescription des nouveaux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Le tableau neurologique des intoxications par antidépresseurs polycycliques associe, à des degrés divers, une **encéphalopathie anticholinergique**, un coma et un effet stabilisant de membrane. L'encéphalopathie anticholinergique peut provoquer :

- un syndrome confusionnel, avec agitation, hallucinations, dysarthrie et tremblements des extrémités ;
- une hypertonie pyramidale des quatre membres, avec hyperréflexivité ostéotendineuse, trépitation épileptoïde et réflexes cutanés plantaires en extension ;
- un syndrome neurovégétatif atropinique, avec tachycardie sinusale, sécheresse des muqueuses, mydriase bilatérale, rétention urinaire, abolition des bruits intestinaux. Le ralentissement gastro-intestinal est à l'origine d'une stagnation des comprimés et d'une absorption prolongée ;
- un coma peu profond avec des myoclonies et des convulsions précoces.

La gravité de cette intoxication est liée à l'intensité des **troubles cardiovasculaires**. Il peut s'agir, pour les faibles doses, d'une tachycardie sinusale ou d'une tachyarythmie supraventriculaire, résultant de l'action anticholinergique. Pour des doses plus élevées (> 1,5 g), les manifestations sont liées à l'effet stabilisant de membrane (par blocage des canaux sodiques, avec inhibition du courant rapide de sodium dans la phase 0 de la dépolarisation et allongement de la période réfractaire absolue) : aplatissement des ondes T, allongement de l'espace QT, élargissement des complexes QRS. Le bloc de conduction intraventriculaire favorise la survenue d'arythmie ventriculaire (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, torsades de pointe et extrasystoles

ventriculaires). Il peut s'y associer une insuffisance circulatoire d'origine mixte, par action inotrope négative sur le myocarde et/ou action vasoplégique sur les cellules musculaires lisses vasculaires. Un arrêt cardiaque peut survenir des suites d'une asystole (ralentissement extrême de la conduction intraventriculaire), d'une fibrillation ventriculaire (par échappement ventriculaire) ou d'un état de choc réfractaire (réduction majeure de l'inotropisme myocardique et vasoplégie). Les critères de mauvais pronostic, laissant présager d'un risque de complications cardiovasculaires, sont une dose ingérée > 1,5 g, la présence de troubles de la conscience, de convulsions, d'hypotension et surtout d'un élargissement des QRS > 0,160 s.

Le traitement est d'abord symptomatique, associé à une décontamination gastro-intestinale, en respectant ses contre-indications. Les convulsions sont traitées par BZD IV (diazépam ou clonazépam) et nécessitent l'intubation du patient. La perfusion de bicarbonate de sodium molaire (84 %) est utile pour faire régresser les troubles de conduction intraventriculaire : perfuser 250 ml avec 2 g de KCl en cas de QRS > 0,120 s et hypotension, et renouveler si nécessaire. En cas de collapsus, il faut avoir recours aux catécholamines. Le sulfate de magnésium est utile, en présence d'extrasytostoles ventriculaires, pour prévenir le risque d'arythmie ventriculaire plus grave. **Les antiarythmiques sont inutiles et dangereux.** Pour autoriser la sortie d'un patient de réanimation, il faut un électrocardiogramme normalisé ou resté normal pendant plus de 6 heures, en l'absence de troubles de la conscience, de signes atropiniques et après avis psychiatrique.

IV Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Il s'agit de la fluoxétine (Prozac®), de la fluvoxamine (Floxyfral®), de la paroxétine (Déroxat®), du trazodone (Trazolan®), du citalopram (Seropram®), de l'escitalopram (Seroplex®), de la sertraline (Zoloft®). Ils sont à l'origine d'un **syndrome sérotoninergique**, qui se définit par la présence simultanée d'au moins trois des signes suivants : confusion, agitation, délire, hallucinations, manie, coma, convulsions, myoclonies (signe le plus spécifique), hyperréflexie, sueurs, frissons, tremblements, diarrhée, fièvre ou incoordination motrice. Les signes d'encéphalopathie sont beaucoup plus fréquents que le coma. Ces signes doivent être présents en dehors de toute autre cause, infectieuse, métabolique ou phénomène de sevrage et le patient ne doit pas être sous neuroleptique. Il faut également noter qu'un tel syndrome peut apparaître pour des doses pharmacologiques, lors d'augmentation de doses ou d'association d'antidépresseurs. Le traitement est symptomatique, associé à une décontamination digestive par charbon activé en respectant ses contre-indications. En cas d'hyperthermie (> 39 °C), il faut recourir au refroidissement externe, la curarisation après sédation et ventilation mécanique et l'administration de cyproheptadine (antidote du syndrome sérotoninergique).

Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline sont la venlafaxine (Effexor®), la duloxétine (Cymbalta®), le milnacipran (Ixel®). L'intoxication par le milnacipran est à l'origine de nausées, vomissements, d'une constipation et d'une hypersudation. À fortes doses (à partir de 1,9 g), le tableau se complète d'une somnolence, voire d'un coma et d'une dépression respiratoire. En plus des effets neurologiques,

l'intoxication par la venlafaxine peut se compliquer d'une défaillance cardiaque par effet stabilisant de membrane.

V Lithium

Le lithium est utilisé dans le traitement de la maladie bipolaire. L'absorption digestive est rapide, avec un pic plasmatique après 1 à 2 heures. Le lithium n'est pas métabolisé et est éliminé quasi exclusivement par le rein, de façon parallèle au sodium. L'élimination peut être réduite en cas de régime hyposodé, de déshydratation, d'hypovolémie, d'insuffisance cardiaque et rénale ou par l'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des diurétiques thiazidiques. La gravité du tableau clinique dépend du type d'intoxication : intoxication aiguë du sujet non traité, habituellement sans gravité malgré une lithémie élevée, ou intoxication aiguë sur un traitement chronique, plus grave. L'intoxication aiguë en contexte de prise chronique est responsable d'un tableau clinique plus sévère et plus prolongé. Une intoxication peut aussi survenir par surdosage à la suite d'une insuffisance rénale, organique ou fonctionnelle. Ces intoxications sont volontiers prolongées, à l'origine de complications secondaires à une réanimation prolongée.

Les principaux symptômes sont **neurologiques**, associant confusion, somnolence, dysarthrie, tremblements, myoclonies, hypertonie pyramidale, encéphalopathie et convulsions. Ce tableau peut parfois se prolonger sur plusieurs jours voire semaines (encéphalopathie crépusculaire) et être responsable de complications du décubitus, de pneumonie acquise sous ventilation et d'un retard à l'extubation. De rares cas de troubles de conduction auriculoventriculaire ou intraventriculaire ont été rapportés. Il existe un risque de diabète insipide néphrogénique toujours transitoire mais qui peut être extrêmement sévère. Les patients présentent fréquemment une diarrhée, source de déshydratation, qui aggrave toute insuffisance rénale préexistante.

La zone thérapeutique de lithémie est comprise entre 0,8 et 1,2 mmol/l. Il n'existe cependant pas de corrélations entre la sévérité de l'intoxication et la lithémie. La mesure de la concentration intra-érythrocytaire ne semble pas non plus apporter d'information supplémentaire. L'indication d'un EEG doit être assez large pour identifier un état de mal non convulsif.

Le lithium n'est pas adsorbé par le charbon activé, la décontamination digestive, si indiquée, fait donc appel au lavage gastrique. Il ne doit être réalisé que chez un patient parfaitement conscient. Le traitement est symptomatique, avec intubation et ventilation assistée si encéphalopathie ou convulsions répétées, anticonvulsivants si convulsion... La diurèse saline favorise l'élimination rénale du lithium et l'indication de l'hémodialyse est discutée selon des critères cliniques (coma, convulsions) et cinétiques (prolongation de la demi-vie par insuffisance rénale).

VI Neuroleptiques

Le tableau clinique du surdosage aux neuroleptiques est fonction des propriétés prédominantes de la molécule :

- les antihistaminiques, comme l'alimémazine (Théralène®) ou la prométhazine (Phénergan®), donnent un tableau anticholinergique, pouvant comporter agitation, tremblement, myoclonies, coma et convulsions avec signes atropiniques

(mydriase, sécheresse buccale, tachycardie, rétention d'urine) ;

- les neuroleptiques à chaîne aliphatique, comme la chlorpromazine (Largactil®) ou la lévomépromazine (Nozinan®), provoquent un coma calme, hypotonique, souvent prolongé, qui s'accompagne de myosis, d'hypotension (vasoplégie par effet alphabloquant) et d'hypothermie ;
- les neuroleptiques pipérazinés, comme la thiopropérazine (Majeptil®), entraînent des comas hypertoniques, avec un risque de troubles de conduction auriculo- ou intraventriculaire par effet stabilisant de membrane, comme pour la thioridazine (Melleril®) ;
- les antipsychotiques atypiques ou de seconde génération, comme l'olanzapine (Zyprexa®) et la quétiapine (Xéroquel®), sont moins souvent à l'origine d'effets extrapyramidaux mais présentent des risques cardiovasculaires (allongement du QT et choc) à très fortes doses.

Il faut distinguer le **syndrome malin des neuroleptiques**, qui survient au cours des traitements prolongés. Il associe fièvre élevée, hypertonie, insuffisance rénale aiguë et, plus tardivement, troubles de la conscience et collapsus. L'hypertonie s'accompagne d'une rhabdomyolyse dont témoigne l'élévation de la créatine phosphokinase (CPK) et de la kaliémie et pouvant mettre rapidement en jeu le pronostic vital.

Le traitement de l'intoxication par neuroleptiques est symptomatique, associé à une décontamination intestinale précoce en respectant ses contre-indications.

Le traitement du syndrome malin des neuroleptiques repose sur la correction des troubles hydroélectrolytiques et l'administration de **dantrolène** (Dantrium®, 1 mg/kg IV, jusqu'à une dose totale cumulée de 10 mg/kg).

VII Opioides

L'intoxication aux opioïdes est en général liée à un surdosage ou mésusage chez un **toxicomane**, mais peut aussi résulter d'un **surdosage thérapeutique**, notamment chez l'insuffisant respiratoire, rénal ou hépatique. Le tableau typique associe coma hypotonique, bradypnée (fréquence respiratoire < 12 cycles/min) et myosis serré en « tête d'épingle ». La cyanose traduit l'intensité de l'hypoxie. Un œdème aigu lésionnel du poumon est rare et de mécanisme mal élucidé. Les pneumonies d'inhalation sont très fréquentes. L'existence d'une complication respiratoire doit être suspectée chaque fois qu'il existe une polypnée ou que persiste une cyanose sous oxygène.

La demi-vie plasmatique d'élimination de la morphine est de 4 heures, celle du tramadol est de 5 à 7 heures, celle de la buprénorphine de 12 heures et celle de la méthadone de 25 heures. Les opiacés naturels (morphine et dérivés naturels ou semi-synthétiques) et les opioïdes (méthadone, buprénorphine, tramadol) sont détectés par tests immunoenzymatiques distincts et peuvent alors être dosés par des méthodes spécifiques.

Le traitement est symptomatique (oxygène, intubation et ventilation mécanique, remplissage vasculaire si collapsus).

L'oxygène doit être administré devant toute overdose.

L'antidote, la **naloxone**, est administré en cas de coma ou de dépression respiratoire profonde afin d'éviter l'intubation. Elle est injectée en titration pour obtenir une fréquence

respiratoire stable > 15 cycles/min (cf. chapitre 36). La dose totale ayant permis d'améliorer le patient est alors administrée de façon horaire en continu à la seringue électrique, avec une surveillance en unité de soins continus.

Points clés

- L'orientation devant un coma toxique est fondée sur la recherche des toxidromes.
- Un coma avec myorelaxation oriente vers l'ingestion d'un sédatif ou d'un tranquillisant et notamment une BZD, un hypnotique apparenté ou un barbiturique.
- Une encéphalopathie anticholinergique oriente vers une intoxication par un antidépresseur tricyclique ou une phénothiazine antihistaminique.
- Un coma avec bradypnée et myosis oriente vers une intoxication par un opioïde.
- Un syndrome sérotoninergique oriente vers une intoxication par un antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine.
- La réalisation d'un ECG est systématique devant tout coma toxique.
- La prise en charge d'un coma toxique est avant tout symptomatique, avec l'intubation et la ventilation mécanique, notamment en cas de dépression respiratoire.
- La décontamination digestive doit respecter les contre-indications.
- Le flumazénil (antidote des BZD) et la naloxone (antidote des opioïdes) sont indiqués pour reverser un trouble de la conscience ou une dépression respiratoire afin d'éviter le recours à une ventilation mécanique invasive.