

# UEL 216

# PREPARATION A L'INTERNAT

## Cours 1 - Toxicologie

Dr Marie Bellouard – AHU – Laboratoire de toxicologie, hôpital Raymond Poincaré  
[marie.bellouard@universite-paris-saclay.fr](mailto:marie.bellouard@universite-paris-saclay.fr)

Pharmacie 3A 2022-2023



# NEUROLEPTIQUES

# NEUROLEPTIQUES

Antipsychotiques, sédatifs, désinhibiteurs, antiparkinsoniens, antivertigineux, antiH1, antivomitifs



- Benzamides : sulpiride, amisulpride
- Phénothiazines : chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine
- Butyrophénones : halopéridol, dropéridol
- Thioxanthènes : flupentixol, zuclopentixol
- II<sup>e</sup> génération : clozapine, olanzapine, rispéridone, aripiprazole

# NEUROLEPTIQUES

Antipsychotiques, sédatifs, désinhibiteurs, antiparkinsoniens, antivertigineux, antiH1, antivomitifs



## Pharmacocinétique

- Absorption importante (60-90%) et rapide
- Fixation tissulaire importante et longue
- T  $\frac{1}{2}$  de 35h (halopéridol) à plusieurs jours (chlorpromazine)
- Métabolisme hépatique (CYP1A2, 2D6, 3A4)
- Élimination mixte (majoritairement rénale) sous forme de métabolites

# CAS

Une femme de 32 ans a été admise aux urgences pour fièvre, rigidité musculaire et trouble de la conscience. Dans ses antécédents médicaux on relève un diabète de type 2, un retard mental modéré, une schizophrénie diagnostiquée à l'âge de 28 ans avec troubles bipolaires et un épisode d'automutilation quelques années plus tôt. Sa NFS était normale un mois plus tôt.

Son traitement psychotrope est halopéridol 5 mg /j(p.o.) et carbonate de lithium 300 mg /j (p.o.). Elle prend également de l'érythromycine 1 g x3/jour pour une bronchite aiguë.

Elle déclare ne pas se sentir bien depuis 5 jours et s'hydrate moins alors qu'il fait particulièrement chaud dehors.

A l'arrivée aux urgences :

Tension artérielle : 110/70 mmHg

Pouls : 150 battements/min

T° corporelle : 42°C

Présence de pétéchies

**1) Commentez le tableau clinique, quelles sont les hypothèses diagnostiques ?**

Une femme de 32 ans a été admise aux urgences pour **fièvre, rigidité musculaire et trouble de la conscience**. Dans ses antécédents médicaux on relève un diabète de type 2, un retard mental modéré, une schizophrénie diagnostiquée à l'âge de 28 ans avec troubles bipolaires et un épisode d'automutilation quelques années plus tôt. Sa NFS était normale un mois plus tôt.

Son traitement psychotrope est **halopéridol** 5 mg par jour (p.o.) et carbonate de lithium 300 mg /j (p.o.). Elle prend également de l'érythromycine 1 g x3/jour pour une bronchite aiguë.

Elle déclare ne pas se sentir bien depuis 5 jours et **s'hydrate moins** alors qu'il fait particulièrement chaud dehors.

A l'arrivée aux urgences :

Tension artérielle : 110/70 mmHg **normal**

Pouls : 150 battements/min **tachycardie**

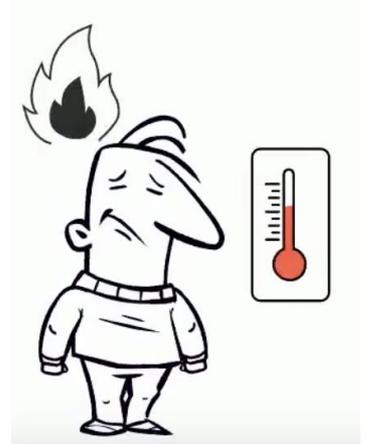
T° corporelle : 42°C **hyperthermie**

Présence de pétéchies

## **SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES**

# Syndrome malin des NL

- Majoritairement < 1 semaine post introduction ou ajustement posologie
- Rare mais 30% décès, indépendant de la dose, surtout Halopéridol
- Tétrade:
  - Altération de la conscience
  - Rigidité musculaire
  - Hyperthermie (40-41°C)
  - Tachycardie/hypotension
- + sueurs, déshydratation, anurie, polypnée, douleurs diffuses, confusion
- Complications : IRA, rhabdomyolyse, insuffisance respiratoire, arythmies



Les résultats biologiques sont rendus par le biologiste :

Na<sup>+</sup> : 158 mM (N=135-145)

K<sup>+</sup> : 3,7 mM (N=3,5-4,5)

Créatinine : 97 μM (N=60-115)

Glycémie : 4,1 mM (N=3,9-5,5)

Bicarbonates : 17 mM (N=23-27)

CPK : 686 UI/L (N <171)

Lithémie : 1,16 mM

Plaquettes : 20 G/L (N=150-450)

## **2) Commentez les résultats biologiques**

Les résultats biologiques sont rendus par le biologiste :

Na<sup>+</sup> : 158 mM ↑ **déshydratation**

K<sup>+</sup> : 3,7 mM →

Créatinine : 97 μM →

Glycémie : 4,1 mM →

Bicarbonates : 17 mM ↓ **acidose métabolique**

CPK : 686 UI/L ↑ **rhabdomyolyse**

Lithémie : 1,16 mM N=0,5-0,8 mM (standard) / 0,8-1,2 mM (LP)

Plaquettes : 20 G/L ↓ **thrombocytopénie**

*Si IR : hyperkaliémie + hypercréatininémie*

# Intoxication aiguë

- Syndrome anticholinergique (tachycardie, mydriase, confusion, sècheresse buccale) -*antiH1*
- Troubles température et pression
- Réactions extrapyramidales (rigidité musculaire, tremblements) -*antiparkinsoniens*
- Dépression respiratoire
- Atteintes cardiovasculaires (hypotension, torsades de pointes, TdR, choc vasoplégique)
- Phénothiazines : somnolence, coma, myosis
- Butyrophénones/benzamides : troubles de la conscience, agitation, dyskinésies, confusion
- II<sup>e</sup> génération : léthargie, coma, convulsions

# Mécanisme d'action toxique

## Exacerbation des effets pharmacologiques

1. Système dopaminergique (anti-D2) : action centrale
  - mésocortical atteintes cognitives
  - mésolimbique troubles de l'humeur
  - nigrostrial effets extrapyramidaux
  - hypothalamo-hypophysaire thermorégulation
2. Système noradrénergique hypotension
3. Système cholinergique effets antimuscariniques !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
4. Système histaminergique effets antiH1 !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
5. Système GABAergique ↓ seuil épiléptogène

### 3) Proposez des éléments de prise en charge

- **Traitement évacuateur** : aucun
- **Traitement symptomatique** : Refroidissement  
Réhydratation  
Diazépam si convulsions  
Antibioprophylaxie (poumons)
- **Traitement spécifique** : Dantrolène (2,5 mg/kg IV) -> inhibe libération Ca à partir du réticulum sarcoplasmique => ↓ hyperthermie
- **Traitement épurateur** : EER si IR



# En cas d'intoxication aiguë...

- **Traitement évacuateur** : lavage gastrique / charbon activé si < 1h
- **Traitement symptomatique** : intubation si coma
  - diazépam si convulsions
  - antiarythmique si TdR
  - remplissage vasculaire si hypotension
  - anticholinergique si tremblements

*ECG, surveillance respiratoire et température*

- **Traitement spécifique** : aucun
- **Traitement épurateur** : pas d'EER



**DIGITALIQUES**

# Digoxine

Traitement de l'insuffisance cardiaque et des TdR



/!\ Marge thérapeutique étroite : thérap. 0,5-0,9 ng/mL / toxique > 2ng/mL

## Pharmacocinétique

- Bonne absorption digestive (70%)
- Diffusion tissulaire élevée
- $T_{1/2} = 33h$
- Peu de métabolisation hépatique
- Élimination rénale

# CAS

M.G. est transporté en ambulance aux Urgences du CHU, suite à la survenue d'une chute à la maison. M. G. nous informe qu'il ne se sentait pas bien depuis quelques jours. Il a présenté des diarrhées abondantes depuis 2 jours et a noté une diminution de l'appétit et de la fréquence de ses mictions. Le patient présente un oedème à godet au niveau des membres inférieurs. Cet homme âgé de 70 ans et pesant 65 kg possède plusieurs antécédents médicaux tels qu'une insuffisance cardiaque diagnostiquée en 1997 avec une fraction d'éjection de 20 %, un infarctus du myocarde, une maladie vasculaire athérosclérotique, une fibrillation auriculaire chronique et une insuffisance rénale chronique. La médication de ce patient à l'arrivée comprend énalapril 10 mg deux cp par jour, digoxine 0,25 mg / jour, warfarine selon l'INR, hydrochlorothiazide 25 mg par jour et furosémide 80, 40 et 40 mg /jour. Le patient mentionne avoir pris ces médicaments tel qu'ils ont été prescrits, sans dose supplémentaire. Le bilan biochimique montre une alcalose mixte et une hypophosphorémie. L'électrocardiogramme (ECG) montre un bloc AV du 3ème degré et une fréquence ventriculaire à 35 par minute. Les données du laboratoire sont en particulier : une hyperkaliémie à 7,1 mmol/L (N : 3,7 à 5,4 mmol/L), une créatinine sérique à 300 µmol/L (normale de 62 à 121 mol/L)

**1. Quel diagnostic posez-vous devant ces signes cliniques et ECG ?**

# CAS

M.G. est transporté en ambulance aux Urgences du CHU, suite à la survenue d'une chute à la maison. M. G. nous informe qu'il ne se sentait pas bien depuis quelques jours. Il a présenté des **diarrhées abondantes** depuis 2 jours et a noté une **diminution de l'appétit** et de la fréquence de ses **mictions**. Le patient présente un **oedème à godet** au niveau des membres inférieurs. Cet homme âgé de 70 ans et pesant 65 kg possède plusieurs antécédents médicaux tels qu'une insuffisance cardiaque diagnostiquée en 1997 avec une fraction d'éjection de 20 %, un infarctus du myocarde, une maladie vasculaire athérosclérotique, une fibrillation auriculaire chronique et une **insuffisance rénale chronique**. La médication de ce patient à l'arrivée comprend énalapril 10 mg deux cp par jour, digoxine 0,25 mg / jour, warfarine selon l'INR, hydrochlorothiazide 25 mg par jour et furosémide 80, 40 et 40 mg /jour. Le patient mentionne avoir pris ces médicaments tel qu'ils ont été prescrits, sans dose supplémentaire. Le bilan biochimique montre une **alcalose mixte** et une **hypophosphorémie**. L'électrocardiogramme (ECG) montre un **bloc AV du 3ème degré et une fréquence ventriculaire à 35** par minute. Les données du laboratoire sont en particulier : une **hyperkaliémie** à 7,1 mmol/L (N : 3,7 à 5,4 mmol/L), une **créatinine** sérique à 300 µmol/L (normale de 62 à 121 mol/L)

**INTOXICATION A LA DIGOXINE ASSOCIEE A UNE IRA PRERENALE (deshydrat. + faible débit cardiaque)**

# Intoxication aigue

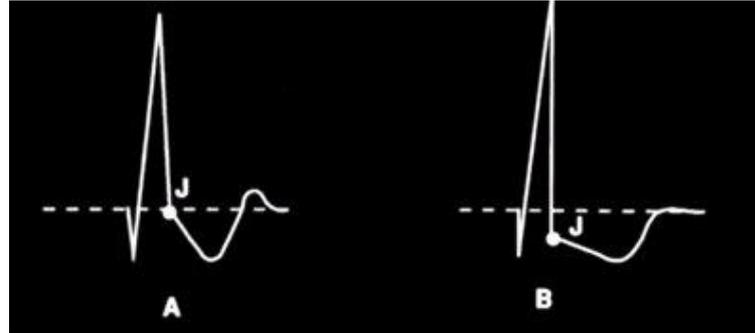
- Grave, **mortelle !**
- Phase prodromique (<6h)
  - troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, anorexie
  - troubles neurosensoriels : vision floue et ↓, photophobie, céphalée, fatigue, confusion, agitation, vertiges, insomnies
- Phase d'état (manifestations cardiaques) ⇔ pronostic
  - hyperkaliémie (12<sup>e</sup> heure)
  - troubles de l'automatisme (ESV, FV) et de la conduction (BAV, arythmie)
  - raccourcissement du QT
  - fibrillation ventriculaire

**ECG** : signes d'imprégnation (Cupule digitalique : Sous-décalage descendant du segment ST (horizontal quand ischémique))

signes d'intoxication : FA, flutter, ESV, TV



Normal



doses  
thérapeutiques

doses  
suprathérapeutiques

Le segment ST a un aspect davantage raidi, oblique descendant, l'onde T est entièrement négative.

D'autant plus significatif que l'onde T était auparavant positive ou que le complexe est négatif.

Effets opposés : thérapeutique  $\Leftrightarrow$  arrêt de tachycardies atriales mais, à dose toxique, induction d'autres tachycardies atriales.

# Mécanisme d'action toxique

- Blocage de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase

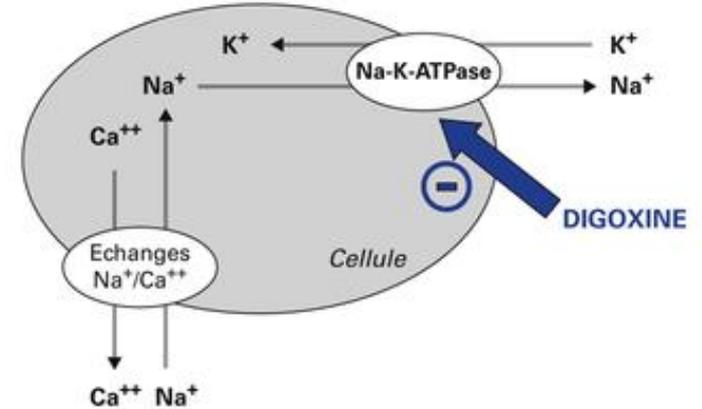
=>  $\uparrow$   $\text{Na}^+$  intracellulaire

=>  $\uparrow$   $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire

=>  $\uparrow$   $\text{K}^+$  extracellulaire

-> inversion de l'échangeur NCX1

➡ Tonotrope +, inotrope +, chronotrope -, dromotrope -



**2. Quels facteurs de risque présente monsieur G ?**

## 2. Quels facteurs de risque présente monsieur G ?

**Monsieur** G. est transporté en ambulance aux Urgences du CHU, suite à la survenue d'une chute à la maison. M. G. nous informe qu'il ne se sentait pas bien depuis quelques jours. Il a présenté des **diarrhées** abondantes depuis 2 jours et a noté une diminution de l'appétit et de la fréquence de ses mictions. Le patient présente un oedème à godet au niveau des membres inférieurs. Cet homme âgé de **70 ans** et pesant 65 kg possède plusieurs antécédents médicaux tels qu'une **insuffisance cardiaque** diagnostiquée en 1997 avec une fraction d'éjection de 20 %, un infarctus du myocarde, une maladie vasculaire athérosclérotique, une fibrillation auriculaire chronique et une **insuffisance rénale chronique**. ...

- sexe masculin
- Âge > 55 ans
- antécédents cardiovasculaires
- IR ( $\uparrow$  T 1/2)
- Bradycardie (< 50/min)
- dyskaliémie (K > 5mM) ( $\uparrow$  fixation digoxine)
- + BAV
- + dose ingérée > 10 mg

**3. Quelle doit être la prise en charge du patient ?**

### 3. Quelle doit être la prise en charge du patient ?

- Prise en charge précoce+++ , surveillance ECG
- **Traitement évacuateur** : lavage gastrique inutile / charbon activé peu efficace
- **Traitement symptomatique** : \*correction des troubles hydro-électrolytiques  
mais /!\ kaliémie =>PRUDENCE

\*atropine si bradycardie

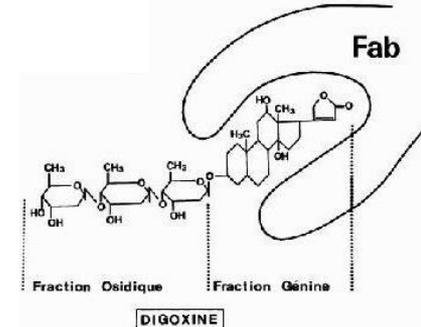
\*antiarythmique (lidocaïne) si TdR

- **Traitement spécifique** : DIGIDOT<sup>®</sup>, DIGIBIND<sup>®</sup>, DIGIFAB<sup>®</sup> (fragment Fab d'Ac spécifiques)

⇒*Digoxine inactive. Libération de la pompe Na/K ATPase*

*Élimination urinaire du complexe immunitaire*

- **Traitement épurateur** : pas d'EER



# Analyse toxicologique

Bonne corrélation C° myocardique et plasmatique

- Immunochimie
- Chromatographie couplée à la spectrométrie de masse  
-> diagnostic de surdosage et calcul de dose de Fab

EN URGENCE (<1h)

Si Fab, dosage ininterprétable pendant 2-3 j



**CHLOROQUINE**

# Chloroquine

- Nivaquine 100 mg, Liste II
- Anti-paludéen prophylactique (arrêt commercialisation)
- Polyarthrites rhumatoïdes, lupus (*hydroxychloroquine*)
- Marge thérapeutique étroite : 0,02-0,5 mg/L, toxique si >0,8 mg/L
- Dose toxique > 2g (adulte) et 0,25g/kg (enfant)
- Or 1 boîte = 100 comprimés = 10g de chloroquine = deux fois la dose mortelle



## Pharmacocinétique

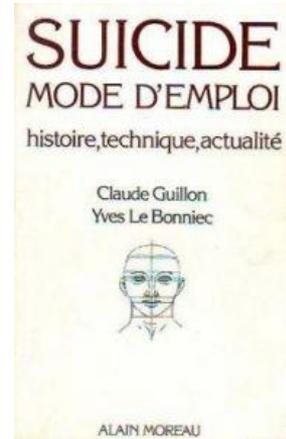
Absorption rapide et importante (duodénum)  $T_{1/2} = 1-3$  h

Diffusion (90%) dans tous les tissus et +++ dans globules rouges

Métabolisme hépatique (deséthylchloroquine)

$T_{1/2} = 6-30$  h

Élimination rénale lente



# Cas

Mme T., 45 ans, a été retrouvée décédée à son domicile par sa fille, qui l'avait vu vivante la veille. Le corps a été retrouvé en décubitus ventral. Elle n'a aucun antécédent connu. A l'autopsie, on observe une congestion viscérale diffuse, un œdème pulmonaire et des pétéchies pleurales. Un blister de Chloroquine est retrouvé dans le duodénum. La patiente semble donc être décédée d'un arrêt cardiaque et respiratoire à survenue brutale. Le dosage de la chloroquine s'élève à 4500 ng/mL (N=20-500 ng/mL).

**1. Quel diagnostic posez-vous ?**

# Cas

Mme T., 45 ans, a été retrouvée décédée à son domicile par sa fille, qui l'avait vu vivante la veille. Le corps a été retrouvé en décubitus ventral. Elle n'a aucun antécédent connu. A l'autopsie, on observe une congestion viscérale diffuse, un œdème pulmonaire et des pétéchies pleurales. Un blister de Chloroquine est retrouvé dans le duodénum. La patiente semble donc être décédée d'un arrêt cardiaque et respiratoire à survenue brutale. Le dosage de la chloroquine s'élève à 4500 ng/mL (N=20-500 ng/mL).

**1. Quel diagnostic posez-vous ?**

## IMV A LA CHLOROQUINE

**2. Quels ont probablement été les symptômes de Mme T avant son décès ?  
Quelles modifications de son bilan sanguin auraient été observées ?**

# Symptomatologie

- Phase prodromique (1h)
  - Signes neurosensoriels : acouphènes, vertiges, hypoacousie, troubles de la vision (basse acuité, vision floue, diplopie), céphalées, agitation, convulsions
  - Troubles digestifs : nausées, vomissements
- Phase d'état
  - Manifestations cardiovasculaires (4-6h) : hypotension, arythmie, effet stabilisant de membrane
  - Troubles respiratoires : polypnée avec hypoxie sans hypercapnie
  - Signes métaboliques : acidose lactique, IR, rhabdomyolyse, **hypokaliémie**  
⇒ ↑ lactates, ↓ pH, ↑ urémie, ↑ créatinémie, ↑ CPK

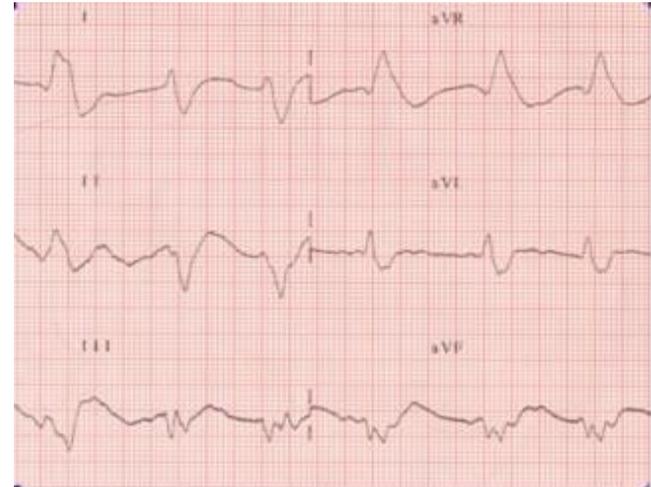
Tableau clinique initial généralement rassurant (patient conscient) puis arrêt cardiaque inopiné (30 min post ingestion)

# ECG

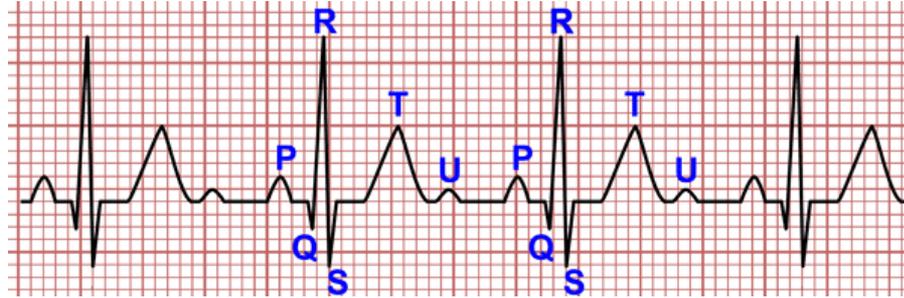
- Valeur d'alarme: précèdent toujours les manifestations hémodynamiques
- Aplatissement onde T voire apparition onde U responsable d'un allongement du QT
- Elargissement QRS  $> 0,10$ sec (peut atteindre  $0,40$ sec), respectant la morphologie
- Troubles du rythme: associés en général à collapsus ESV, TV, FV, Torsades de pointes

## Classification de l'intoxication (<6h)

Intox bénigne	Intox Intermédiaire	Intox Grave
Dose $< 2$ g	$2\text{g} \leq \text{Dose} < 4\text{g}$	<i>Dose <math>\geq 4\text{g}</math></i>
PAS $\geq 100$ mmHg	PAS $\geq 100$ mmHg	<i>PAS <math>&lt; 100</math> mmHg</i>
QRS $\leq 0,10$ sec	QRS $\leq 0,10$ sec	<i>QRS <math>&gt; 0,10</math> sec</i>

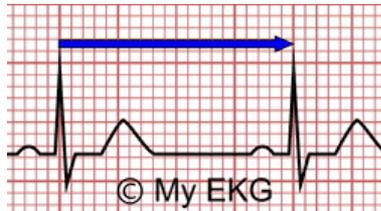


# Comment interpréter un ECG ?



Sur un ECG standard, la vitesse est de 25 mm/s et l'amplitude est de 1 mV tous les 10 mm

## Fréquence cardiaque

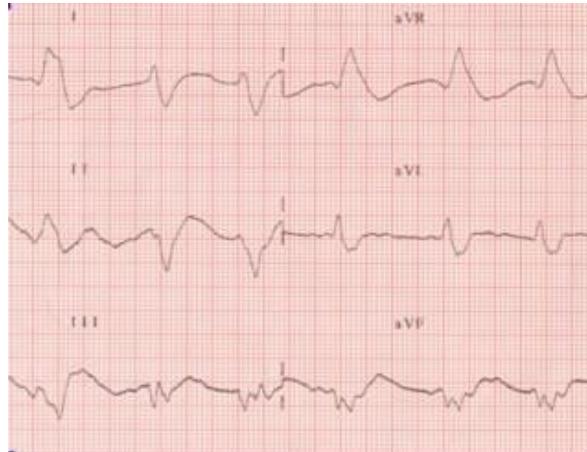


La fréquence cardiaque peut être calculée en mesurant l'intervalle RR, à **condition que le rythme soit régulier.**

## L'intervalle QRS



- Intervalle QRS = temps total de dépolarisation ventriculaire
- Début de l'onde Q -> fin de l'onde S (N= 0,06s et 0,10s)



# Mécanisme d'action toxique

**EFFET STABILISANT DE MEMBRANE, effet « quinidine like »**

Inhibition de l'entrée du  $\text{Na}^+$

Baisse de la vitesse de dépolarisation des cellules cardiaques

Allongement de la durée du potentiel d'action

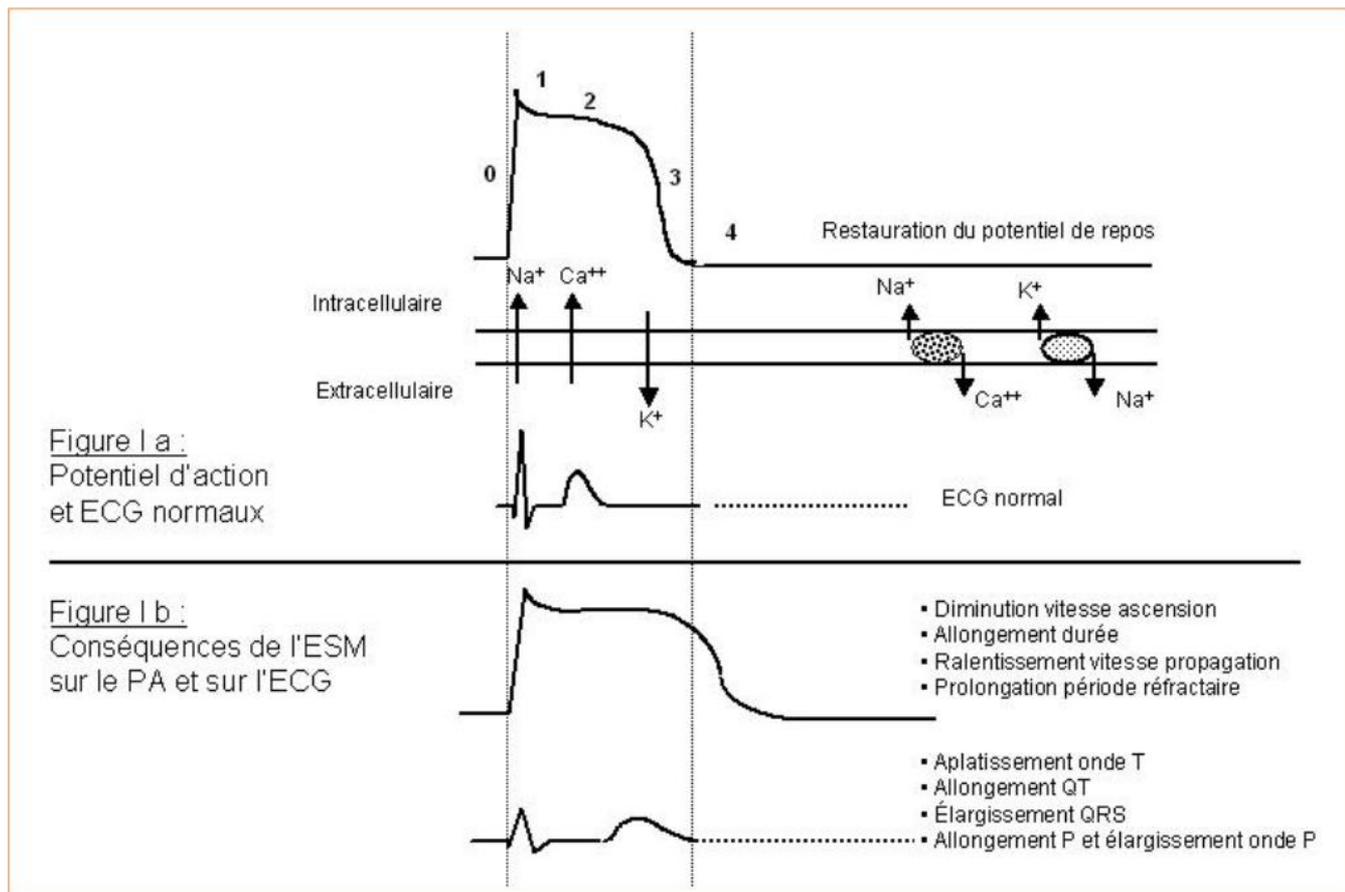
Ralentissement de la vitesse de propagation

Prolongation des périodes réfractaires

Inotrope -, chronotrope -, dromotrope -

+ atteinte nerfs VIII => troubles neurosensoriels

**Figure 1** – Conséquences de l'effet stabilisant de membrane (ESM) sur le potentiel d'action et sur l'ECG



# Cas

Mme T., 45 ans, a été retrouvée décédée à son domicile par sa fille, qui l'avait vu vivante la veille. Le corps a été retrouvé en décubitus ventral. Elle n'a aucun antécédent connu. A l'autopsie, on observe une congestion viscérale diffuse, un œdème pulmonaire et des pétéchies pleurales. Un blister de Chloroquine est retrouvé dans le duodénum. La patiente semble donc être décédée d'un arrêt cardiaque et respiratoire à survenue brutale. Le dosage de la chloroquine s'élève à 4500 ng/mL (N=20-500 ng/mL).

**3. Si Mme T avait été encore consciente à l'arrivée des secours, quelle aurait été sa prise en charge ?**

### 3. Si Mme T avait été encore consciente à l'arrivée des secours, quelle aurait été sa prise en charge ?

- Hospitalisation en réanimation et surveillance +++ (ECG)
- **Traitement évacuateur** : charbon activé si <1h / pas de lavage gastrique
- **Traitement symptomatique** : \*oxygénothérapie à fort débit (prévention hypoxémie)
  - \*sels de sodium molaire si troubles de la conduction
  - \*adrénaline (inotrope+)
  - \*lidocaïne si tachycardie ventriculaire
  - \*KCl si hypokaliémie /!\ prudence (risque d'hyperK si IR)
- **Traitement spécifique** : diazépam (↓ arythmie) Dose de charge: 2mg/kg en 30mn et d'entretien: 2-4mg/kg/24h
- **Traitement épurateur** : pas d'EER

Dosage des lactates, gaz du sang (acidose lactique), chloroquinémie  
Ionogramme (hypokaliémie) + urée, créat, CPK

# Signes de gravité

- Délai > 3h depuis l'ingestion
- Facteur essentiel du pronostic : rapidité de prise en charge +++
- Pathologies cardiaques et pulmonaires sous jacentes
- Hypokaliémie profonde
- Convulsions
- Dose > 4g
- PAS < 100 mmHg et QRS > 0,10 sec



**LITHIUM**

# Carbonate de Li (LI et LP)



Traitement des troubles bipolaires. Thymorégulateur.  
Entre en compétition avec  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  dans le SNC

/!\ Marge thérapeutique étroite : thérap. 0,5-0,8 mM LI / 0,8-1,2 mM LP

Peu de corrélation entre clinique et lithémie. Tox si  $\frac{\text{Li}_{\text{érythro}}}{\text{Li}_{\text{plasma}}} > 0,4$

## Pharmacocinétique

- Absorption rapide et complète (99%)
- Pas de liaison aux PP. Passe BHE, salive, placenta, lait et stockage dans les os
- Accumulation dans les cellules. Forme active = Li intra-érythrocytaire
- $T_{1/2} = 24\text{h}$  ( $\uparrow$  si ttt chronique)
- Non métabolisé
- Élimination rénale (réabsorption à 70-80%  $\rightarrow$  compétition avec  $\text{Na}^+$ )

# Cas

Une femme de 42 ans est adressée aux urgences par les sapeurs-pompiers pour des vomissements, des douleurs abdominales et des diarrhées évoluant depuis 36h. L'évaluation initiale montre une patiente somnolente, la température est de 37,2°C, la pression artérielle de 110/70 mmHg, la fréquence cardiaque de 75 bpm. L'interrogatoire retrouve des antécédents personnels de troubles bipolaires traités par carbonate de lithium à libération prolongée (Teralithe® LP 400, 1/2 comprimé par jour) et deux épisodes d'intoxication médicamenteuse volontaire. Elle rapporte ses symptômes à la prise de 100 comprimés de Teralithe® LP 400, soit 40 g, 48 h avant sa consultation au SAU, sans autre prise de toxique associée. L'examen clinique montre une patiente ralentie sur le plan psychomoteur, avec un tremblement des extrémités, sans signes neurologiques focaux, ni convulsions. L'ECG montre des troubles de la repolarisation diffuse à type d'ondes T négatives et de sous-décalage du segment ST ainsi qu'un intervalle QT allongé à 0,43 s (QT théorique à 0,38 s). Le bilan biologique montre une insuffisance rénale aiguë avec une créatininémie à 225 µmol/l, une urée à 15,5 mmol/l sans dyskaliémie, une protidémie à 81 g/l, une réserve alcaline à 21 mmol/l. La lithémie plasmatique est à 7,80 mmol/l.

La patiente est transférée en réanimation à H+2 de son arrivée pour suite de la prise en charge.

**1. Quel diagnostic envisagez-vous devant ce tableau clinique et biologique ?**

# Cas

Une femme de 42 ans est adressée aux urgences par les sapeurs-pompiers pour des **vomissements, des douleurs abdominales et des diarrhées** évoluant depuis 36h. L'évaluation initiale montre une patiente **somnolente**, la température est de 37,2°C, la pression artérielle de 110/70 mmHg, la fréquence cardiaque de 75 bpm. L'interrogatoire retrouve des antécédents personnels de **troubles bipolaires** traités par carbonate de lithium à libération prolongée (Teralithe® LP 400, 1/2 comprimé par jour) et deux épisodes d'intoxication médicamenteuse volontaire. Elle rapporte ses symptômes à la prise de **100 comprimés de Teralithe® LP 400**, soit 40 g, 48 h avant sa consultation au SAU, sans autre prise de toxique associée. L'examen clinique montre une patiente **ralentie sur le plan psychomoteur**, avec un **tremblement des extrémités**, sans signes neurologiques focaux, ni convulsions. L'ECG montre des **troubles de la repolarisation** diffuse à type d'ondes T négatives et de sous-décalage du segment ST ainsi qu'un intervalle **QT allongé** à 0,43 s (QT théorique à 0,38 s). Le bilan biologique montre une **insuffisance rénale aiguë** avec une créatininémie à 225 µmol/l ↑, une urée à 15,5 mmol/l ↑ sans dyskaliémie, une protidémie à 81 g/l, une réserve alcaline à 21 mmol/l. La **lithémie plasmatique est à 7,80 mmol/l**.

La patiente est transférée en réanimation à H+2 de son arrivée pour suite de la prise en charge.

**INTOXICATION AIGUE AU LITHIUM**

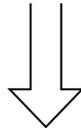
# Circonstances d'intoxication

Traitement des **psychoses maniacodépressives**

(ttt accès, préventif et des rechutes)



**AINS,**  
**thiazidiques,**  
**Déshydratation,**  
**Infection,**  
**IR**

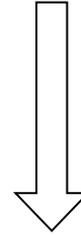


**Surdosages thérapeutiques**



**Intoxications volontaires aiguës**

Sujets non traités



*Apparition retardée des  
symptômes (- grave)*

# Intoxication aiguë

- **Si surdosage :**

Troubles digestifs (Nausées, vomissements, diarrhée, anorexie)

Troubles neurologiques (Tremblements, ralentissement psychomoteur, myoclonies)

- **En tout cas :**

Troubles neurologiques (confusion jusqu'à coma agité, convulsions, dysarthrie, ataxie, nystagmus, hyperréflexie ostéotendineuse, hypertonie extrapyramidale, syndrome cérébelleux)

Troubles rénaux (IRA, nécrose tubulaire, polyurie par diabète insipide)

Troubles cardiaques (troubles de la repolarisation sur l'ECG (sus-décalage ST,  $\uparrow$  QRS,  $\uparrow$  QT), troubles de la conduction (BAV))



Signes biologiques aspécifiques: Déshydratation, IR,  $\downarrow$  trou anionique, hypercalcémie, hyperamylasémie, hyperleucocytose, leucopénie

# Cas

La prise en charge va associer une réhydratation intraveineuse par du sérum salé isotonique et une épuration extrarénale par hémodialyse pour une durée initiale de 8h, avec une lithémie en fin de dialyse à 1,70 mmol/l. Les anomalies électrocardiographiques décrites initialement vont disparaître avec une normalisation de l'intervalle QT. À H24, devant la persistance d'un ralentissement psychomoteur, d'une insuffisance rénale oligurique, et d'une lithémie à 2,30 mmol/l, une deuxième séance d'hémodialyse est entreprise. La lithémie va se normaliser progressivement, 1,20 mmol à la fin de la deuxième séance d'hémodialyse, 0,80 mmol/l à H48 de la prise en charge initiale, tout comme la créatininémie. Cependant les troubles neurologiques vont s'aggraver avec apparition à H48 d'une hypertonie généralisée d'allure extrapyramidale. Un électro-encéphalogramme est réalisé et décrit un discret ralentissement du rythme de fond, évoquant une encéphalopathie modérée sans argument pour un état de mal non convulsivant. Les troubles neurologiques vont progressivement régresser, avec une patiente asymptomatique sur le plan neurologique au quatrième jour. Un transfert en secteur psychiatrique est décidé à J5 de son hospitalisation.

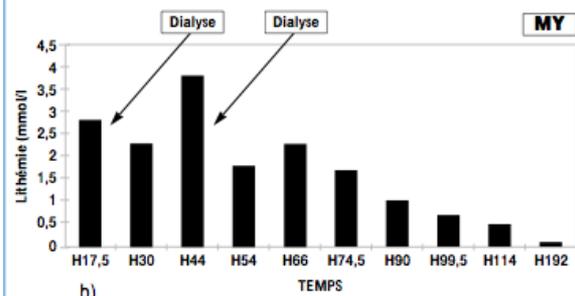
## 2. Analysez la prise en charge de la patiente

# Cas

La prise en charge va associer une **réhydratation intraveineuse** par du sérum salé isotonique et une **épuration extrarénale par hémodialyse** pour une durée initiale de 8h, avec une lithémie en fin de dialyse à 1,70 mmol/l. Les anomalies électrocardiographiques décrites initialement vont disparaître avec une **normalisation de l'intervalle QT**. À H24, devant la persistance d'un ralentissement psychomoteur, d'une insuffisance rénale oligurique, et d'une lithémie à 2,30 mmol/l, une **deuxième séance d'hémodialyse** est entreprise. La lithémie va se normaliser progressivement, 1,20 mmol à la fin de la deuxième séance d'hémodialyse, 0,80 mmol/l à H48 de la prise en charge initiale, tout comme la créatininémie. Cependant les troubles neurologiques vont s'aggraver avec apparition à H48 d'une hypertonie généralisée d'allure extrapyramidale. Un **électro-encéphalogramme** est réalisé et décrit un discret ralentissement du rythme de fond, évoquant une encéphalopathie modérée sans argument pour un état de mal non convulsivant. Les troubles neurologiques vont progressivement régresser, avec une patiente asymptomatique sur le plan neurologique au quatrième jour. Un transfert en secteur psychiatrique est décidé à J5 de son hospitalisation.

# Prise en charge

- Surveillance de l'ECG
- **Traitement évacuateur** : lavage gastrique possible si <1h / charbon activé inactif
- **Traitement symptomatique** : \* diazépam si convulsions



- \* intubation et ventilation si coma
- \* remplissage vasculaire si hypovolémie
- \* Bicarbonates + KCl si acidose

- **Traitement épurateur** : Epuration rénale (si peu grave) ou extrarénale (si sévère, 6h hémodialyse ↓ 60% Li, à répéter jusqu'à Li < 1mM)

Gaz du sang (acidose), bilan rénal, ionogramme (déshydratation, hypernatrémie), NFS (hyperleucocytose), calcémie (↑)

# Complications

- **Risque de séquelles neurologiques** : diabète insipide, Syndrome cérébelleux irréversible (ataxie, dysarthrie), Troubles de mémoire, de l'attention, cognitifs, visuels, démence sous-corticale
- **Risque de séquelles néphrologiques** : IRAF, néphropathie tubulaire aiguë, acidose tubulaire distale

# Analytique

Plasmatique et intra-érythrocytaire (reflet de l'imprégnation tissulaire)

- SAA
- SEA
- ICP-MS
- Colorimétrie



**AUTRE CAS**

## Dossier du Concours d'Internat en Pharmacie National 2018

Madame F., 44 ans, est amenée aux urgences par le SAMU pour une tentative d'autolyse médicamenteuse. Il y a 1 heure environ à son retour du travail, son mari la retrouve inanimée, sur le sol de la salle à manger. Plusieurs boîtes vides de clomipramine et de bromazépam ont été retrouvées sur la table de cette pièce. Il n'a pas été possible d'évaluer la quantité de médicaments ingérés. L'examen clinique réalisé par le médecin des urgences montre un état comateux peu réactif, calme, sans déficit moteur périphérique. Il existe une mydriase bilatérale peu réactive. La fréquence cardiaque est de 100 battements/min, la fréquence respiratoire de 14 cycles/min, la pression artérielle à 95/70 mm de Hg et la température corporelle à 37,0°C. Le résultat de la recherche dans le sang d'antidépresseurs tricycliques et de benzodiazépines est positif.

**1- A quel syndrome peut être rattachée la mydriase constatée chez Madame F. ?**

**Quelle classe thérapeutique peut être responsable de ce syndrome ?**

**Quels signes cliniques sont susceptibles de se manifester dans le cadre de ce syndrome ?**

**1- A quel syndrome peut être rattachée la mydriase constatée chez Madame F. ?**

**Quelle classe thérapeutique peut être responsable de ce syndrome ?**

**Quels signes cliniques sont susceptibles de se manifester dans le cadre de ce syndrome ?**

**Syndrome anticholinergique** ou "atropine-like" observé avec les **antidépresseurs tricycliques** de type imipraminique.

Le syndrome anticholinergique est un syndrome précoce, d'intérêt diagnostique, caractérisé par :

- mydriase,
- sécheresse des muqueuses (bouche, œil),
- troubles de la conscience,
- rétention urinaire,
- constipation,
- tachycardie sinusale.

Madame F., 44 ans, est amenée aux urgences par le SAMU pour une tentative d'autolyse médicamenteuse. Il y a 1 heure environ à son retour du travail, son mari la retrouve inanimée, sur le sol de la salle à manger. Plusieurs boîtes vides de clomipramine et de bromazépam ont été retrouvées sur la table de cette pièce. Il n'a pas été possible d'évaluer la quantité de médicaments ingérés. L'examen clinique réalisé par le médecin des urgences montre un état comateux peu réactif, calme, sans déficit moteur périphérique. Il existe une mydriase bilatérale peu réactive. La fréquence cardiaque est de 100 battements/min, la fréquence respiratoire de 14 cycles/min, la pression artérielle à 95/70 mm de Hg et la température corporelle à 37,0°C. Le résultat de la recherche dans le sang d'antidépresseurs tricycliques et de benzodiazépines est positif.

**2- Quels sont les principaux troubles neurologiques qui peuvent être rencontrés dans une intoxication par la clomipramine prise isolément ? Sont-ils identiques ou différents lors d'intoxication mixte (clomipramine et bromazépam) dans ce cas ?**

## 2- Quels sont les principaux troubles neurologiques qui peuvent être rencontrés dans une intoxication par la clomipramine prise isolément ? Sont-ils identiques ou différents lors d'intoxication mixte (clomipramine et bromazépam) dans ce cas ?

- Intoxication par ATD tricyclique seule

- temps de latence 1-4h

- sommolence

- coma peu profond, agité

- syndrome pyramidal (hypertonie, hyper-réflexie, myoclonies, signe de Babinski bilatéral)

- convulsions (↓ seuil épileptogène)

**ENCEPHALOPATHIE ANTICHOLINERGIQUE = syndrome confusionnel + anticholinergique + pyramidal**

- Intoxication ATDtri + benzodiazépines

- coma calme

- hypotonique, avec hyporéflexie

- rares convulsions

Madame F., 44 ans, est amenée aux urgences par le SAMU pour une tentative d'autolyse médicamenteuse. Il y a 1 heure environ à son retour du travail, son mari la retrouve inanimée, sur le sol de la salle à manger. Plusieurs boîtes vides de clomipramine et de bromazépam ont été retrouvées sur la table de cette pièce. Il n'a pas été possible d'évaluer la quantité de médicaments ingérés. L'examen clinique réalisé par le médecin des urgences montre un état comateux peu réactif, calme, sans déficit moteur périphérique. Il existe une mydriase bilatérale peu réactive. La fréquence cardiaque est de 100 battements/min, la fréquence respiratoire de 14 cycles/min, la pression artérielle à 95/70 mm de Hg et la température corporelle à 37,0°C. Le résultat de la recherche dans le sang d'antidépresseurs tricycliques et de benzodiazépines est positif.

**3- Quels sont les signes cardiaques qui peuvent être redoutés chez Madame F. ? A quel(s) médicament(s) peuvent-ils être attribués ?**

### 3- Quels sont les signes cardiaques qui peuvent être redoutés chez Madame F. ? A quel(s) médicament(s) peuvent-ils être attribués ?

**Toxiques myocardiques** directs responsables de modifications de l'ECG :

- tachycardie sinusale (dose < 1g)

- troubles de la conduction par effet stabilisant de membrane

⇒ allongement de l'espace QT et du complexe QRS

- troubles de l'excitabilité

⇒ extrasystoles ventriculaires, tachycardie, fibrillation ventriculaire

- troubles hémodynamiques : hypotension artérielle, collapsus cardiovasculaire, choc cardiogénique -> **décès par arrêt cardiorespiratoire**

Peu de temps après sa prise en charge médicale, des troubles cardiaques apparaissent brutalement chez Madame F.

**4- En parallèle du traitement de ces troubles cardiaques, quelles sont les grandes lignes du traitement symptomatique d'urgence et du suivi cardiaque à mettre en œuvre dans le cas de Madame F. ?**

Peu de temps après sa prise en charge médicale, des troubles cardiaques apparaissent brutalement chez Madame F.

**4- En parallèle du traitement de ces troubles cardiaques, quelles sont les grandes lignes du traitement symptomatique d'urgence et du suivi cardiaque à mettre en œuvre dans le cas de Madame F. ?**

- monitoring cardiaque, surveillance continue de l'ECG
  - oxygénation au masque, si besoin intubation
  - soluté de remplissage (si hypovolémie, choc circulatoire)
  - catécholamines (si collapsus)
  - Sulfate de Mg (si torsades de pointe)
  - mise en place d'une sonde vésicale si besoin
- + gaz du sang (acidose métabolique et respiratoire), ↑lactates, ↑CPK

L'interne en médecine évoque l'administration en urgence de l'antidote du bromazépam.

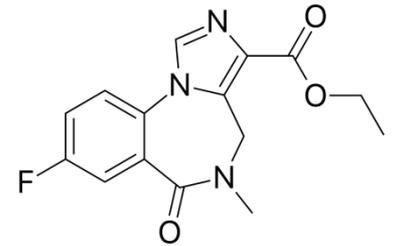
**5- Quel est cet antidote ? Quel est son mécanisme d'action ? Ce traitement est-il adapté dans le cas de Madame F. ? Justifier**

L'interne en médecine évoque l'administration en urgence de l'antidote du bromazépam.

**5- Quel est cet antidote ? Quel est son mécanisme d'action ? Ce traitement est-il adapté dans le cas de Madame F. ? Justifier**

**Flumazénil** = antagoniste pur et spécifique des benzodiazépines au niveau des récepteurs cérébraux, sans effet pharmacologique propre (administré par voie IV).

CONTRE INDIQUÉ si intoxication polymédicamenteuse  
=> Levée de l'activité anticonvulsivante des benzodiazépines  
=> Favorise la survenue de crises convulsives et de troubles du rythme





**Ca continue...**  
**... la semaine prochaine**

[marie.bellouard@universite-paris-saclay.fr](mailto:marie.bellouard@universite-paris-saclay.fr)