

CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP
(Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique)

N°44, mars 2007

Bips : Pharmacie : 79 593 58
Gérontopharmacologie: 75 565 60

SYNDROMES D'INTOXICATION EN GERIATRIE : LES ANTICHOLINERGIQUES

I. INTRODUCTION :

Le syndrome anticholinergique fait partie des syndromes d'intoxication les plus couramment rencontrés en gériatrie, avec l'intoxication digitalique, les surdosages en benzodiazépines ou opiacés et les syndromes sérotoninergique et neuroleptique malin.

II. L'INTOXICATION ANTICHOLINERGIQUE

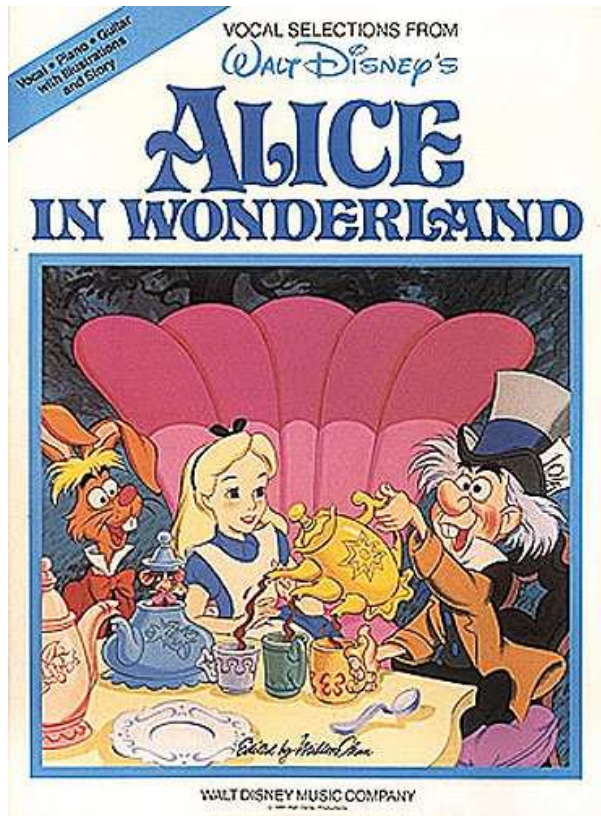
1/ Présentation clinique

Classiquement, en cas de syndrome atropinique ou anticholinergique, on décrit une peau sèche pouvant paraître rouge, une soif intense, une mydriase parfois aréactive, une hyperthermie, un délire et des hallucinations (c'est le syndrome d'Alice au Pays des Merveilles : « dry as a bone, hot as a hare, red as a beet, and mad as a hatter »). A ces signes peuvent s'ajouter une rétention urinaire, une diminution des bruits intestinaux et du transit, voire un ileus, une faiblesse musculaire, une tachycardie et parfois des arythmies cardiaques.

Observation 1

Ce patient de 83 ans était en bonne santé habituelle jusqu'à ce qu'il présente une fracture vertébrale thoracique. De nuit, la douleur de son dos l'empêchait de dormir. Son médecin lui prescrit 50 mg de chlorpromazine (Chlorazin) po au coucher pour l'aider à dormir. Les jours suivants, il remarque une sensation de faiblesse et de vertiges lorsqu'il se lève. De plus, il a de la peine à uriner. Il fait deux chutes, se blessant au poignet et à la hanche droite.

Discussion : L'insomnie était due à la douleur et il aurait été plus adéquat de lui prescrire un antalgique. Les phénothiazines telles que la chlorpromazine, un neuroleptique, posent des problèmes particuliers chez l'adulte âgé. Leur effet antagoniste des récepteur alpha-adrénergiques est à l'origine d'une hypotension orthostatique qui dans les cas graves peut conduire à une perte de connaissance. Leurs effets anticholinergiques peuvent induire des troubles de la vue (augmentant le risque de chutes), une rétention urinaire aiguë (en particulier en présence d'une hypertrophie de la prostate) et un état confusionnel.



Iconographie :
<http://www.planetepartition.com/images/HL00359047.jpg>

Signes et symptômes anticholinergiques :

- Sécheresse buccale et de la peau
- Fièvre
- Visage congestionné, rouge
- Vision trouble
- Mydriase
- Tachycardie au repos
- Hypertension artérielle
- Comportement bizarre, imprévisible
- Comportements automatiques (persévération, déshabillage, mouvements répétitifs)
- Impatience motrice
- Tremblements
- Sensation d'instabilité, vertiges
- Difficulté à la marche, tendance à s'encoubler
- Difficultés d'élocution
- Discours incohérent, marmonné, monotone
- Confusion mentale
- Hallucinations vives, réalistes, que le patient peut décrire p ex personnages qui diminuent et grandissent successivement (syndrome liliputien)
- Humeur inappropriée (rires, euphorie ou anxiété, pleurs)
- Difficultés de concentration
- Etat stuporeux, coma

2/ Diagnostic différentiel :

De nombreuses affections peuvent produire une agitation, une sensation d'instabilité avec vertiges et ataxie, un état confusionnel et des comportements capricieux avec ou sans vomissements : déséquilibres glycémique, électrolytique, ou hormonaux, hypoxie, hypercarbie, hypothermie, hypoxie cérébrale, accidents vasculaires cérébraux, catatonie, psychose aiguë, anxiété, intoxication au cannabis, au LSD, au plomb, aux barbituriques et aux bromures.

Les indices en faveur d'une intoxication anticholinergique sont la tachycardie, la mydriase, l'hyperthermie et la sécheresse de peau et des muqueuses.

En post-opératoire et aux soins intensifs, des syndromes anticholinergiques aigus sont fréquemment décrits. Ils sont parfois liés aux nombreux médicaments provoquant une inhibition de la neurotransmission cholinergique centrale utilisés dans ces services : opiacés, benzodiazépines, phénothiazines, butyrophenones, ketamine, etomidate, propofol, oxyde nitré (MEOPA), anesthésiques halogénés inhalés ou cimétidine. Néanmoins, ils peuvent aussi apparaître « spontanément », car les maladies graves peuvent elles-mêmes s'accompagner d'une augmentation aiguë d'acétylcholine dans le cerveau. Le système nerveux autonome détecterait les cellules pro-inflammatoires et réagirait via le nerf vague par une décharge d'acétylcholine et une activité anticholinergique accrue. L'acétylcholine est un modulateur important de l'interaction entre la plupart des autres neurotransmetteurs centraux, d'où le pléomorphisme des syndromes anticholinergiques.

Si de nombreux médicaments ont des effets anticholinergiques, leur surdosage peut s'accompagner d'autres signes cliniques si leur activité pharmacologique n'est pas purement anticholinergique.

Exemple : la diphenhydramine est un antihistaminique sédatif facile à se procurer (catégorie C en pharmacie, vente sur conseil d'un professionnel de santé). Cet antihistaminique a aussi des propriétés anticholinergiques. L'intoxication se manifeste par une dépression du système nerveux central (SNC) avec diminution de la vigilance ou paradoxalement par une excitation du SNC avec agitation psychomotrice, hallucinations, symptômes psychotiques et troubles délirants. D'autres effets sur le SNC peuvent se présenter sous forme de dystonie, dyskinésies ou choréoathétose. Des crises d'épilepsie ont été décrites. Les symptômes d'intoxication anticholinergique décrits lors de surdosage de diphenhydramine comprennent une tachycardie, des poussées hypertensives, une rétention urinaire, une mydriase aréactive, des troubles de la vision (vision floue, diplopie) et une sécheresse des muqueuses.

Il existe une relation entre la gravité des symptômes et la dose de diphenhydramine ingérée.

Observation 2

Cette patiente de 90 ans ayant une cardiopathie ischémique, des lombalgies invalidantes et un état dépressif récurrent, vit en EMS. Elle est signalée un matin tôt au médecin (J1) pour l'apparition soudaine d'une faiblesse généralisée avec tremblements et mydriase bilatérale, tachycardie (110 bpm) et poussée hypertensive (180/80mmHg). La patiente ne présente alors pas d'état confusionnel, mais par contre développe une rétention urinaire motivant la pose d'une sonde vésicale. Elle est transférée à l'hôpital pour surveillance et stabilisation de son état hémodynamique. Un examen toxicologique sanguin (toxscreen) montrera la présence de benzodiazépines (la patiente reçoit de l'oxazépam) et de diphenhydramine.

Son état cardiovasculaire s'améliore durant la journée du lendemain (J2), bien qu'elle présente encore une mydriase peu réactive, des tremblements et en fin d'après-midi quelques hallucinations visuelles (hommes se promenant dans la chambre). Le soir vers 21h00, on note la persistance d'une légère mydriase réactive et des plaintes d'hallucinations visuelles en début de nuit. A J3, la patiente ne présentera plus de signes d'intoxication ni de symptômes neurologiques. Elle quitte l'hôpital à J4 après ablation de la sonde sans récurrence de rétention urinaire.

Discussion :

Dans une étude rétrospective suisse de 232 intoxications à la diphenhydramine chez des adultes de 15 à 75 ans, des symptômes de toxicité modérée (hallucinations) ont été observés déjà après la prise de 300 mg. Des symptômes graves (état confusionnel, psychose, convulsions, coma) ont été observés lorsque la dose ingérée était supérieure à 1 g. (Radovanovic D, 2000)

3/ Examens paracliniques utiles au diagnostic d'intoxication anticholinergique

En cas d'ingestion accidentelle, le dépistage qualitatif permet d'identifier de nombreux médicaments anticholinergiques (Toxscreen). En cas de prise connue, le dosage plasmatique (quantitatif) et/ou urinaire est disponible. Les dosages urinaires sont très utiles lorsque la suspicion d'une intoxication est évoquée tardivement après la prise médicamenteuse.

4/ Mesures d'urgence

Arrêt des médicaments en cause. Soutien symptomatique. Parfois surveillance rythmique en soins intermédiaires. Le recours à la physostigmine (un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase centrale et périphérique) est controversé et trop dangereux dans la plupart des cas, en particulier chez le patient âgé polymorbide.

5/ Médicaments pouvant causer des symptômes anticholinergiques (liste non exhaustive)

Antihistaminiques	diphenhydramine (Benocten [®] , Bedorma [®] etc), chlorphéniramine, cyproheptadine, doxylamine, hydroxyzoine, méclizine, prométhazine
Neuroleptiques	lévomépromazine (Nozinan [®]), clozapine (Leponex [®]), olanzapine (Zyprexa [®]), quétiapine (Seroquel [®])
Antidépresseurs tricycliques	amitryptiline (Saroten [®] , Tryptizol [®]), doxépine (Sinquane), imipramine (Tofranil [®]), nortriptyline (Nortrilen [®]), clomipramine (Anafranil [®])
Antiparkinsoniens	trihexylphénidine (Artane [®])
Antispasmodiques	Clidinium (Librax [®]), tolterodine (Detrusitol [®]), scopolamine (Buscopan [®])
Scopolamine	Scopoderm [®]
Phytothérapie	<i>Datura stramonium</i> , <i>Atropa belladonna</i> (Bellafit [®]), <i>Hyoscyamus niger</i>
Médicaments ophtalmologiques	atropine, cyclopentolate (Cyclogyl [®])

Observation 3

Patiente de 93 ans connue pour hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique, constipation et état dépressif (traité par **sertraline**) hospitalisée suite à une fracture du poignet gauche traitée chirurgicalement. Bien orientée et collaborante, ses plaies opératoires évoluent de manière satisfaisante et les mictions et la digestion paraissent normales.

Brutalement, elle présente (J1) un état confusionnel aigu avec hétéroagressivité, hallucinations visuelles angoissantes (personnes qui entraînent dans la chambre par la fenêtre), tremor des quatre membres et mydriase aréactive bilatérale sans autre signe neurologique. TA : 200/70 mmHg, Pouls : 100 bpm.

Cette agitation a été mise initialement sur le compte d'une infection urinaire, puis d'un iléus (diagnostic radiologique). Une sonde nasogastrique est placée. Durant la journée qui suit, elle restera confuse et agitée avec la présence de soubresauts en position assise (suffisamment forts pour qu'elle se blesse au pied gauche contre la barrière du lit : convulsions ?), malgré l'administration de 1 mg de halopéridol SC, puis de quétiapine (Seroquel[®]) po.

Evolution :

J2, patiente agitée et confuse. Statut neurologique inchangé. TA : 170/90 mmHg, Pouls : 110 bpm.

J3, confuse, mais calme. Pupilles dilatées, mais réactives. TA : 200/100 mmHg, P : 100 bpm. Elle doit être sondée à cause d'une rétention urinaire.

J4, patiente cohérente. Etat confusionnel résolu, mais il persiste une mydriase aréactive bilatérale. TA : 200/140 mmHg, P : 80 bpm. L'iléus persiste, la patiente ne peut toujours pas manger.

J5, orientée dans le temps et l'espace. Amnésie circonstancielle sur les événements des 4 derniers jours. Difficulté à trouver ses mots. Très constipée, elle doit subir une désimpaction fécale manuelle. Hydratée par voie sous-cutanée. Au status : Taille 156 cm, poids : 41kg. Ralentissement psychomoteur. Pupilles isocores et isoréactives. Normalisation de l'examen neurologique.

J6, ne mange toujours pas ou très peu. La nuit, elle est désorientée, elle crie et doit être mise en chambre seule. L'insomnie et une grande anxiété persistent jusqu'à **J10**. La sonde urinaire est retirée le **J10**. A ce stade, après dix jours d'une alimentation réduite, les prothèses dentaires de la patiente ne tiennent plus. A **J15**, elle reste très anxieuse la nuit, parfois désorientée et elle présente des escarres aux talons et des dermabrasions motivant des soins spéciaux. L'état cutané semble lentement s'améliorer à partir de **J25**.

Laboratoire :

Une prise de sang effectuée à J3 ne met pas en évidence de toxiques dans le sang. **Par contre, on détecte la présence de diphenhydramine dans un prélèvement urinaire de la même date.**

Discussion :

La tachycardie, présente d'emblée chez cette patiente, est un des signes les plus précoces et les plus spécifiques de l'intoxication anticholinergique.

La présence de **diphenhydramine** dans l'échantillon d'urine récolté à J3, démontre que la patiente a été en contact avec cette substance et qu'il existe un lien temporel entre l'ingestion de ce toxique et l'apparition des symptômes. Dans la revue de cas d'intoxication à la diphenhydramine proposées par l'AAPCC (American Association of Poison Control Centers <http://www.aapcc.org>), l'apparition des symptômes d'intoxication a lieu entre 30 minutes et 3 heures après ingestion de diphenhydramine et leur résolution a pris jusqu'à 48 heures.

La **sertraline** présente de nombreux effets indésirables, en particulier en cas de surdosage : tachycardie, insomnie, agitation, tremblements, vertiges, céphalées, mouvements convulsifs, sécheresse buccale, nausées, vomissements, diarrhées, troubles de la vision, mydriase, somnolence et coma. La patiente recevait ce traitement avant son hospitalisation sans effets indésirables. Il n'y a pas eu de modification de dosage dans les jours précédant l'épisode d'état confusionnel, mais l'amélioration 72 h après l'arrêt de la sertraline peut être considérée comme un « dechallenge » positif. L'imputabilité de la sertraline selon les critères de l'OMS est possible (probabilité = 21-60%).

Relecture du cas à retrospect_:










Le déclenchement du syndrome aigu a été attribué à la prise accidentelle de diphenhydramine à J1-J2. Néanmoins, l'évolution prolongée doit faire évoquer d'autres facteurs. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de la sertraline varie de 22 à 36 heures et celle de son métabolite actif se situe entre 62 et 104 heures. Le métabolisme de la sertraline est catalysé par le CYP 2D6 et 3A4. La diphenhydramine, l'halopéridol et la quétiapine sont des inhibiteurs du CYP 2D6. Il est probable que la présence de sertraline ait aggravé et prolongé l'intoxication aiguë.

En cas d'agitation ou de convulsions dues à une intoxication anticholinergique, les phénothiazines et butyrophénones sont d'ailleurs relativement contre-indiquées car elles possèdent elles-mêmes des propriétés anticholinergiques. Le recours aux benzodiazépines paraît plus sûr.

Ce cas est aussi très illustratif des dégradations en cascade de l'état de santé d'une personne âgée fragile face à un événement intercurrent aigu. Les personnes âgées ont peu de réserve homéostasique et se remettent plus difficilement et plus lentement d'une insulte aiguë (ici, intoxication → constipation → ileus → dénutrition → escarres).




Finalement, le stress vécu par le patient après un état confusionnel aigu est très important et peut se manifester par une anxiété prolongée liée au sentiment de vulnérabilité et à la crainte d'une récurrence.

VIII. QUE RETENIR ?

-  Tachycardie, sécheresse cutanée et buccale, peau rouge et chaude, rétention urinaire, transit diminué, hallucinations visuelles, agitation, convulsions → penser à un surdosage anticholinergique
-  L'intoxication anticholinergique peut être due à des **préparations phytothérapeutiques : attention aux achats sur internet** (plantes contenant des alcaloïdes anticholinergiques : *Atropa belladonna*, *Mandragora officinarium*, *Hyoscamus niger*, *Datura stramonium*. Certaines espèces de *Datura* sont utilisées en médecine traditionnelle chinoise).
-  **De nombreux médicaments ont des effets anticholinergiques en plus de leur effet thérapeutique principal.**
-  **Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques médicamenteux en raison d'affections chroniques prédisposantes** telles que les troubles cognitifs, les maladies cardiovasculaires, l'hyperplasie de la prostate, le glaucome, les troubles de la marche et de l'équilibre ainsi que la constipation.
-  **De faibles doses de médicament ayant des effets anticholinergiques suffisent à décompenser le sujet âgé et à déclencher des signes graves d'intoxication.**
-  **La polymédication gériatrique, comme la polypathologie, compliquent le diagnostic en modifiant la présentation et l'évolution cliniques habituelles de l'intoxication.**
-  **En cas de retard diagnostic, la recherche de toxiques dans les urines peut être utile.**
-  **Lors d'une intoxication anticholinergique, surveiller l'ECG.**
-  **Lors d'un état d'agitation lié à un surdosage anticholinergique, éviter de traiter par des neuroleptiques ; leur préférer les benzodiazépines.**

En cas de doute :

Consultations de pharmacologie clinique

-  Cluse Roseraie : Bip 79 58036
-  Département de réhabilitation et gériatrie Bip 75 56560
-  Département de psychiatrie Bip 75 55388

Centre Suisse d'Information Toxicologique (ToxZentrum) tel 044/ 251 51 51

IX. BIBLIOGRAPHIE

- Radovanovic D, Meier PJ, Guirguis M et coll, Dose dependent toxicity of diphenhydramine overdose. Hum Exp Toxicol 2000;19:489-495.
- EJ Scharman et al. Diphenhydramine and dimenhydrinate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. August 26, 2005. <http://www.aapcc.org>
- Melmon KL et al Melmon & Morelli's Clinical Pharmacology, Basic Principles in Therapeutics, 3rd editMc Graw-Hill1992 p 21 pour l'observation 1.
- Schneck HJ, Ruprecht J. Central anticholinergic syndrome (CAS) in anesthesia and intensive care. Acta Anaesthesiol Belg 1989; 40(3):219-28.

Correspondance : Nicole-B.Vogt-Ferrier@hcuge.ch

Responsables de rédaction : Mme Laure-Zoé Kaestli, Dr Nicole Vogt.

Remerciements : Nous remercions le Dr Javier Barro et le Dr. Jean-Jacques Perrenoud pour leur contribution à ce numéro. Nous remercions également les pharmaciennes de l'unité d'assistance pharmaceutique de la Pharmacie des HUG, pour leur participation au processus de consultation qui a précédé la publication du document original.