

# Intoxication à l'amisulpride. À propos d'un cas

## Amisulpride Poisoning. A Case Report

Olivier Roussel,<sup>1</sup> Céline Dumillard,<sup>2</sup>  
Nouredine Sadeg<sup>3</sup> et Hafid Belhadj Tahar<sup>4</sup>

1 IRCGN, Rosny-sous-Bois, France

2 Unité Médico-Judiciaire, Centre Hospitalier de Gonesse,  
Gonesse, France

3 Laboratoire Claude Bernard, Centre Hospitalier René Dubos,  
Pontoise, France

4 Groupe Santé Recherche, Toulouse, France

Texte reçu le 1<sup>er</sup> juillet 2005 ; accepté le 20 octobre 2006

Cas notifié au Laboratoire Sanofi Synthelabo le 3 août 2004

**Mots clés :** amisulpride ; neuroleptique ; intoxication

**Keywords:** amisulpride; antipsychotic agent; poisoning

### Introduction

L'amisulpride (figure 1) est un neuroleptique de la famille des benzamides substitués. Il interagit avec les récepteurs D2 et D3 dopaminergiques. Commercialisé sous le nom de Solian<sup>®</sup>, il est prescrit comme anti-psychotique dans les états psychotiques aigus ou chroniques.

Dans sa monographie, sont portées des mises en garde concernant le syndrome malin et l'allongement de l'espace QT qu'il peut engendrer. Ces effets ont pu être observés et décrits dans quelques cas d'intoxications à l'amisulpride soit en association<sup>[1,2]</sup> soit seul.<sup>[1]</sup> Dans cet article, nous rapportons un cas d'intoxication mortelle à l'amisulpride à dose massive ayant pu entraîner une ischémie myocardique aiguë voire une nécrose myocardique.

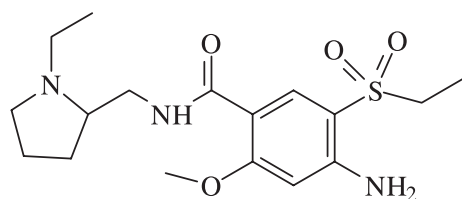


Fig. 1. Structure chimique de l'amisulpride.

### Observation

Le 12 juillet, mademoiselle M, 28 ans, schizophrène connue et vivant seule, est retrouvée morte, allongée sur son lit. A l'arrivée de la police, le corps est légèrement rigide avec des lividités installées. Le délai post-mortem estimé est compris entre 6 et 12 heures.

Dans son environnement proche, sont retrouvés deux boîtes et deux blisters de Solian<sup>®</sup> vides, des comprimés de Solian<sup>®</sup> éparpillés, trois boîtes de Lexomil<sup>®</sup> (bromazépam) dont il ne reste que 21 comprimés, une boîte vide de Lepticur<sup>®</sup> (tropatépine) et un blister vide d'Imovane<sup>®</sup> (zopiclone). La prise de médicaments au long cours, en dehors du Solian<sup>®</sup>, n'est pas documentée.

Les prélèvements urinaires et sanguins (sous-clavière droite) sont réalisés dans les 24 heures. Aucune lésion n'est visible ou palpable et, aucune autopsie ne sera menée. Les résultats biologiques révèlent une myoglobulinémie supérieure à 13 000 µg/L (normale inférieure à 90 µg/L) et une troponine Ic sanguine (sur automate Centaure, Laboratoire Bayer) supérieure à 18 µg/L (normale inférieure 0,3 µg/L). Le bilan toxicologique signe la présence d'amisulpride en forte quantité dans les urines. L'analyse du sérum par chromatographie liquide haute performance permet l'estimation d'une concentration indicative d'amisulpride supérieure à 120 mg/L. Son métabolite est retrouvé à près de 2 mg/L, aucune autre substance n'est détectée soit en raison de leur absence soit parce que leur concentration est inférieure au seuil de détection.

### Discussion

Le taux d'amisulpride, à plus de 120 mg/L, est en faveur d'une prise massive. Lors des précédentes intoxications rapportées,<sup>[1,2]</sup> les concentrations n'excédaient pas 18 mg/L pour les cas avec survie et 42 mg/L pour le cas médical. Nous sommes en présence d'un taux trois fois supérieur à une concentration décrite comme mortelle.

Le taux de troponine signe la souffrance myocardique d'une manière spécifique et ceci même 7 jours après le décès.<sup>[3]</sup> La troponine I est un complexe moléculaire qui ne peut être libéré qu'après altération de la membrane et donc de l'infarctus.<sup>[4]</sup> De la même façon, nous avons observé que le taux de troponine I n'augmente pas significativement dans des cas d'autolyse par arme ou par pendaison (résultats non publiés). Dans le cas présent, la mort est possiblement liée à une détresse ischémique myocardique survenant lors de la chute dramatique du débit de la perfusion coronaire. Il a été rapporté une chute de pression artérielle faisant suite à une dose répétée quotidienne d'amisulpride de plus de 800 mg.<sup>[5]</sup>

Rappelons qu'en raison de ses caractéristiques physico-chimiques (notamment son pKa = 9,4 et log(P)<sub>octanol/eau</sub> = 1,1),

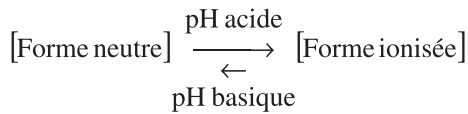


Fig. 2. Déplacement de l'équilibre à pH acide.

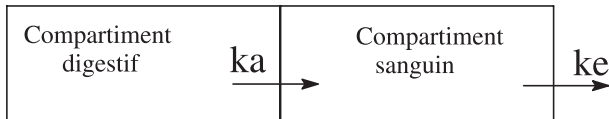


Fig. 3. Modèle cinétique bicompartimental.

L'évolution du taux d'amisulpride présent dans l'organisme suit la formule mathématique relative au modèle bicompartimental proposée par notre équipe :<sup>[8]</sup>

$$\frac{D_t}{D_0} (\text{en } \%) = [1 - \exp^{-K_a \times t}] [\exp^{-K_e \times t}] \times 100(\%)$$

Avec  $D_t$  : Dose présente dans l'organisme à un instant donné ;  $D_0$  : Dose ingérée

$$K_a = 0,154 \cdot \text{h}^{-1} ; K_e = 0,046 \cdot \text{h}^{-1}$$

Suivant ce modèle, la quantité présente dans le compartiment sanguin est estimée à 3 % de la dose ingérée et ceci en tenant compte de la dose absorbée  $T_{\max} (D_{4,5h}/D_0 \approx 30 \%)$  de la biodisponibilité (0,5) et des rapports des volumes sanguin (5 L) et de distribution total (100 L) :

$$Q_{\text{sanguine}} = [(D_{4,5h}/D_0) \times 5(L)] / [100(L) \times 0,5]$$

Nous pouvons déduire de ce qui vient d'être exposé que la quantité ingérée ( $D_0$ ) est estimée à  $\frac{120 \text{ mg} \times 5 \text{ L}}{3\%} = 20\,000 \text{ mg}$  (soit 100 comprimés ou l'équivalent de près de 2 boîtes de 60 comprimés).

A noter :

\* La biodisponibilité est de 50 % (elle peut être déduite à partir de la courbe à 24 heures [figure 4], Biodisponibilité = taux dans l'organisme [8 %] + Taux éliminé [34 %] + Taux du métabolite principal [8 %]).

\* Seulement une faible proportion (< 10 % au final) d'amisulpride est métabolisée, le N-Oxyde amisulpride est le principal métabolite.<sup>[5]</sup>

le taux d'amisulpride sanguin et tissulaire n'évolue que très peu après le décès. En effet, sous l'action de l'acidose *post mortem*, on assiste à une véritable séquestration vasculaire et tissulaire de l'amisulpride puisque la fraction diffusible (F) s'effondre en même temps que la liposolubilité en présence de pH acide et ceci par déplacement de l'équilibre en faveur de la forme ionisée hydrosoluble (figure 2). Pour la même raison, un relargage par diffusion de l'amisulpride tissulaire vers le compartiment sanguin semble peu probable en l'absence d'une décomposition avancée.

Le décès coïncide avec le deuxième pic plasmatique situé à 4,5 heures. La cinétique d'amisulpride après prise unique, montre un dédoublement du pic plasmatique situé respectivement entre 1 à 3 heures et à 4,5 heures et une demi-vie d'élimination de 11,7 heures.<sup>[6,7]</sup> Il est à noter que le rapport métabolite (N-oxyde sulpride)/amisulpride chiffré à 1,7 % (2 mg/120 mg) est en concordance avec le taux théorique de 2 % calculé pour un délai de survenue de décès de 5 heures après la prise (figure 3). Ce rapport (N-oxyde sulpride)/amisulpride, est en faveur de la prise aiguë massive excluant l'hypothèse d'une accumulation ou d'un relargage *post mortem* de l'amisulpride tissulaire.

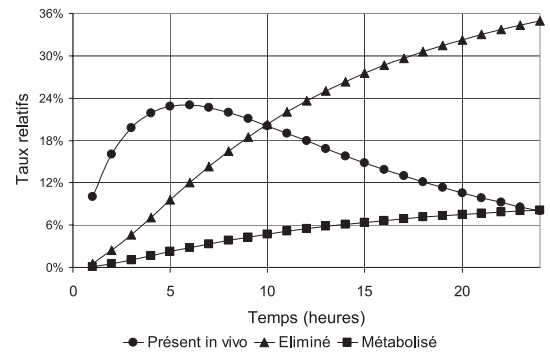


Fig. 4. Modélisation de la cinétique de l'amisulpride.

Par ailleurs, chez le sujet volontaire, le volume de distribution apparent au  $T_{\max}$  semble être inversement proportionnel à la dose administrée ; puisqu'il passe de  $14 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$  ( $2000 \text{ L} < \text{volume total} < 500 \text{ L}$ ) à  $6 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$  ( $1000 \text{ L} < \text{volume total} < 100 \text{ L}$ ) pour des doses respectives de 100 mg et 200 mg.<sup>[5]</sup> L'évolution du taux d'amisulpride présent dans l'organisme suit la formule mathématique relative au modèle bicompartimental (figure 3).<sup>[8]</sup> Suivant ce modèle, la quantité présente dans le compartiment sanguin est estimée à 3 % de la dose ingérée et ceci en tenant compte de la dose absorbée  $T_{\max} (D_{4,5h}/D_0 \approx 30 \%)$ , de la biodisponibilité (0,5) et des rapports des volumes sanguin (5 L) et de distribution total (100 L) :  $Q_{\text{sanguine}} = [(D_{4,5h}/D_0) \times 5 (L)] / [100 (L) \times 0,5]$ . Nous pouvons déduire de ce qui vient d'être exposé que la quantité ingérée ( $D_0$ ) est estimée à 20 g. Ceci semble être en accord avec la dose supposée ingérée déduite de l'anamnèse mentionnant plus de 2 boîtes de Solian<sup>®</sup> de 60 comprimés dosés à 200 mg par comprimé.

## Conclusion

Au total il s'agit d'un cas de décès possiblement lié à une détresse ischémique myocardique avec nécrose en présence d'une concentration sanguine d'amisulpride mesurée à 120 mg/L et faisant suite à une prise massive d'amisulpride estimée à plus de 20 g.

## Références

1. Tracqui A, Mutter-Schmidt C, Kintz P, *et al.* Amisulpride poisoning: a report on two cases. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14(3): 294-8
2. Dorne R, Pommier C, Manchon M, *et al.* Intoxication par l'amisulpride (Solian<sup>®</sup>) : à propos d'une observation avec documentation toxicologique. *Thérapie* 2000, 55(2): 325-8
3. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of *antemortem* serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem* 2000, 46(3): 338-44

4. Wu AHB, Feng YJ, Moore R, *et al.* Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem* 1998, 44(6): 1198-1208
5. Poinindex® Editorial staff, solian (sulpiride and related agents), in: Toll LL and Hurlbut KM (Eds). Poinindex® System, Micromedex, Greenwood Village, Colorado, 2003
6. Malavasi B, Locatelli M, Ripamonti M, *et al.* Determination of amisulpride, a new benzamide derivative, in human plasma and urine by liquid-liquid extraction or solid-phase extraction in combination with high-performance liquid chromatography and fluorescence detection application to pharmacokinetics. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996, 676(1), 107-15
7. Hamon-Vilcot B, Chaufour S, Deschamps C, *et al.* Safety and pharmacokinetics of a single oral dose of amisulpride in healthy elderly volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54(5): 405-9
8. Belhadj-Tahar H. Dextropropoxyphène et tramadol : existe-t-il un modèle pharmacocinétique prédictif ? XIII Congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique, Pau, 8-10 juin 2005

---

Correspondance et offprints : *Olivier Roussel*, IRCGN, 1 boulevard Théophile Sueur, 93111 Rosny-sous-Bois, France.  
E-mail : [olivier.roussel@gendarmerie.defense.gouv.fr](mailto:olivier.roussel@gendarmerie.defense.gouv.fr)