

# Psychose aiguë transitoire avec syndrome sérotoninergique lors d'une intoxication à la dosulépine associée à la doxylamine et à l'éthanol

## Transitory Acute Psychosis with Syndrome Serotonergic at the Time of an Intoxication to the Dosulepin Associated the Doxylamine and Ethanol

Hafid Belhadj-Tahar,<sup>1,2</sup> Nouredine Sadeg,<sup>3</sup>  
Alexis Burnod<sup>4</sup> et Michel Hamon<sup>5</sup>

- 1 Groupe Santé Recherche, Toulouse, France
- 2 Centre Antipoison et de Toxicovigilance, CHU Purpan, Toulouse, France
- 3 Laboratoire Biochimie et Toxicologie, CH Pontoise, Pontoise, France
- 4 Unité Urgences Médicale, Centre hospitalier René Dubos, Pontoise, France
- 5 UMR 677 INSERM/UPMC, GHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Texte reçu le 19 janvier 2005 ; accepté le 27 juin 2006

Cas notifié au Centre Antipoison de Toulouse le 17 novembre 2005

**Mots clés :** psychose toxique ; suicide ; doxylamine ; dosulépine ; sérotonine

**Keywords:** toxic psychoses; suicide; doxylamins; dosulepin; serotonin

### Introduction

La dosulépine (Prothiaden<sup>®</sup>) est un antidépresseur imipraminique qui agit principalement par inhibition non sélective de la recapture présynaptique de noradrénaline et de sérotonine (5HT).<sup>[1]</sup> Sa structure chimique est celle d'un hétérocycle condensé avec une alkylamine (N,N-diméthylethanamine) [figure 1]. Son action

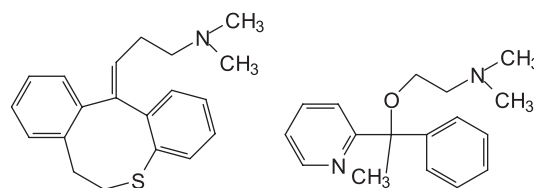


Fig. 1. Structures chimiques de la dosulépine (à gauche) et de la doxylamine.

sédative est liée à ses propriétés anti-histaminergiques H1 et elle exerce par ailleurs, divers effets indésirables du fait de ses propriétés anticholinergiques (centrales et périphériques) et adréno-lytiques. Il a été rapporté lors de prises massives de dosulépine, supérieures à 1 g, une détérioration rapide de la conscience avec coma convulsif et des troubles du rythme cardiaque pouvant aller jusqu'à la mort subite par infarctus du myocarde.<sup>[2,3]</sup> Cette cardiotoxicité, par effet stabilisant membranaire, qui est une propriété commune à tous les antidépresseurs imipraminiques, se manifeste pour des concentrations sanguines supérieures à 0,35 mg/l avec un seuil létal à 1 mg/l.<sup>[4,5]</sup> Les mécanismes cardiotoxiques de la dosulépine chez l'Homme restent controversés ; certains auteurs mettent en cause la vasoconstriction coronarienne dans la défaillance cardio-vasculaire.<sup>[6]</sup> La dosulépine étant majoritairement métabolisée par la voie du cytochrome P450 dans le foie, est connue pour ses interactions pharmacocinétiques avec de nombreux médicaments.<sup>[7]</sup> Aux doses thérapeutiques, ses interactions concernent en particulier les associations avec d'autres psychotropes ou des médicaments à visée anti-arythmique et en particulier les  $\beta$  bloqueurs et les inhibiteurs de canaux calciques.<sup>[7]</sup> Nous n'avons pas relevé dans la littérature d'observations cliniques toxicologiques concernant l'interaction de la dosulépine avec des antihistaminiques H1 de la classe des éthanolamines avec lesquels elle partage une certaine homologie structurale par son groupe N,N-diméthylethanamine (figure 1). Ces antihistaminiques sont connus pour interagir avec le système sérotoninergique au niveau des zones riches en récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dont l'activation serait le principal responsable du « syndrome sérotoninergique » avec stimulation psychomotrice mais sans élévation de la température corporelle chez l'animal.<sup>[8]</sup> Nous rapportons ici le cas d'une psychose aiguë transitoire sur un fond de « syndrome sérotoninergique » apyrétique liée à une prise massive de dosulépine associée à la doxylamine et à l'alcool éthylique.

### Observation

*Une femme de 51 ans, mariée, 2 enfants, assistante maternelle, fut admise aux urgences pour troubles du comportement et agitation faisant suite à une tentative de suicide par prise polymédicamenteuse massive. L'entourage précisait qu'à la suite*

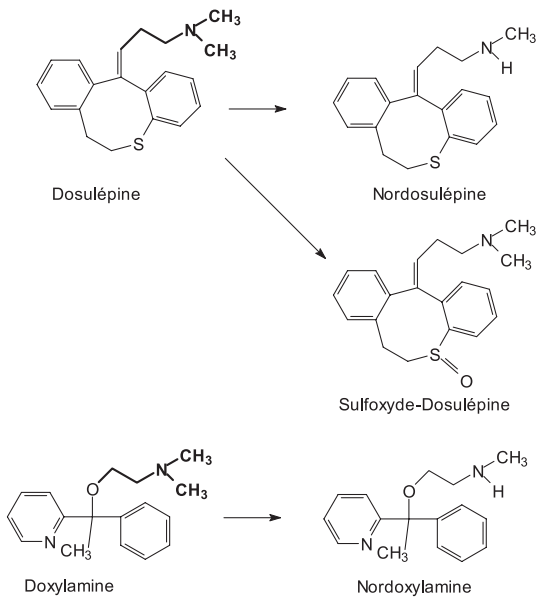


Fig. 2. Principaux métabolites de la doxylamine et de dosulepine.

d'un différend familial, la patiente avait ingéré dans « une pulsion d'auto-agression » 50 comprimés de dosulepine à 25 mg (soit 1250 mg) et de l'alcool avec d'autres médicaments (non précisés). Par ailleurs, elle était traitée depuis 5 jours par oxoméazine pour rhinopharyngite.

Des antécédents de dépression avec tentative d'autolyse par phlébotomie en 2003 ont été consignés. Avant la nouvelle tentative, elle était traitée par Prothiaden® (dosulepine) 50 mg et Alprazolam® (alprazolam) 0,25 mg par jour. Il n'y avait pas d'antécédents cardiovasculaires.

L'équipe du SAMU, appelée auprès d'elle 1 heure plus tard, retrouvait la patiente extrêmement agitée, non coopérante, criant, les yeux fermés avec une réaction motrice orientée à la stimulation. La tension artérielle était à 140/80 mmHg, et la fréquence cardiaque à 130 battements par minute avec une saturation de l'hémoglobine en oxygène à 98 % et une glycémie capillaire à 5,4 mmol/l. L'électrocardiogramme montrait un rythme sinusal régulier avec un complexe QRS de 0,08 seconde.

L'examen clinique à l'entrée retrouvait (H + 2) un tableau d'épisode psychotique aigu avec des propos délirants et un état d'agitation, alterné de stupeur. La patiente présentait une mydriase bilatérale peu réactive et une discrète rigidité axiale. La tension artérielle était à 100/60 mmHg, la fréquence cardiaque à 107 battements par minute et la polypnée à 25 ventilations par minute avec saturation de l'hémoglobine en oxygène à 94 %.

L'électrocardiogramme présentait un rythme sinusal régulier avec un QRS inchangé à 0,08 seconde. Le bilan biologique et toxicologique du sang et des urines à H + 3 montrait (i) une absence de troubles électrolytiques ou métaboliques, (ii) une alcoolémie

à 2,09 g/l et (iii) la présence de dosulepine à 1,08 mg/l dans le sang. L'analyse toxicologique par la technique Remedi® (Bio-Rad, HPLC multi-colonne couplée à un détecteur ultraviolet) a permis de retrouver une concentration toxique de doxylamine en présence de la dosulepine (tableau I).

La patiente étant agitée et non coopérante, il a été décidé une simple surveillance clinique avec suivi électrocardiographique.

L'évolution de la patiente a été spontanément favorable, avec une amélioration clinique après 5 heures de mise en observation. Elle était alors consciente et calme et tenait des propos cohérents. On relevait une tension artérielle à 118/72 mmHg, une fréquence cardiaque à 96 battements par minute et un électrocardiogramme identique aux précédents.

À la 24ème heure, la patiente avait quitté le service après une consultation avec le psychiatre.

## Discussion

Il s'agit donc d'une patiente qui a présenté un épisode de psychose aiguë transitoire avec agitation suite à une pulsion qui a entraîné une prise massive de dosulepine en association avec la doxylamine sous imprégnation éthanolique élevée. Le syndrome sérotoninergique a été retenu selon les critères de Sternbach qui exige la présence d'au moins 3 symptômes figurant dans le tableau II.<sup>[9]</sup> Les principaux critères sur lesquels repose notre diagnostic sont les suivants : les troubles de comportement, l'agitation, la tachycardie et la rigidité.

À son admission, seule la prise massive de dosulepine avec de l'alcool avait été déclarée et confirmée par analyse toxicologique. Or, l'intoxication à la dosulepine seule ou en association (potentialisation) avec l'éthanol se manifeste principalement par une mydriase, un coma convulsif, une tachycardie, une hypotension artérielle, des troubles de conduction ventriculaire et une dépression respiratoire.<sup>[3]</sup> Rappelons que la dosulepine exerce à forte dose un effet stabilisant membranaire (effet « quinidine-like »), engendrant ainsi des troubles de repolarisation et de conduction ventriculaire avec élargissement du complexe QRS, et possibilité d'infarctus du myocarde et de mort subite.<sup>[6]</sup> La gravité est fonction de la dose ingérée avec risque d'infarctus du myocarde à partir de 1000 mg et un seuil de létalité correspondant à une concentration sanguine au delà de 1 mg/l.<sup>[2]</sup> Dans le cas présent, même avec une prise massive à 1250 mg correspondant à une concentration sanguine de 1,08 mg/l de dosulepine potentialisée par une alcoolémie à 2,09 g/l, il n'y a pas eu de complications cardiovasculaires majeures ni de coma convulsif.

La concentration de doxylamine à 1,65 mg/l (pour une fourchette thérapeutique entre 0,07 et 0,14 mg/l et un seuil létal à 1,2 mg/l)<sup>[10]</sup> pourrait expliquer le syndrome sérotoninergique ainsi

**Tableau I.** Taux de dosulépine et de ses métabolites observés par notre équipe en comparaison des données de la littérature. D'après<sup>[5]</sup>

	Dosulépine		Nordosulépine		S-oxydodosulépine	
	Cas présenté	Keller d'après <sup>[5]</sup>	Cas présenté	Keller d'après <sup>[5]</sup>	Cas présenté	Keller d'après <sup>[5]</sup>
Urinaire (U)	12,6 mg/l (100 %)	12,58 mg/l (100 %)	6,426 mg/l (51 %)	3,71 mg/l (29 %)	3,528 mg/l (28 %)	ND
Sanguine (S)	1,08 mg/l (100 %)	7,28 mg/l (100 %)	0,3024 mg/l (28 %)	2,03 mg/l (28 %)	< 0,1 mg/l	ND
Rapport U/S	11,67 mg/l	1,73 mg/l	21,25 mg/l	1,83 mg/l	#	#

ND : non dosés.

**Tableau II.** Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique. D'après<sup>[9]</sup>

**1. Survenue d'au moins 3 symptômes**

- Psychiques : trouble du comportement, agitation, coma
- Moteurs : myoclonies, rigidité, hyper-réflexie, tremblement et convulsions
- Végétatifs : fièvre, sueurs, frisson, hypertension, hypotension, tachycardie, diarrhées...

**Exclusion d'autres étiologies**

- Infectieuses, métaboliques...

**Exclusion d'effets iatrogènes liés aux neuroleptiques**

- Prescription initiale ou majoration de la posologie

que le maintien de la fonction cardio-vasculaire. A dose toxique, la doxylamine qui est un antihistaminique H1 de la famille des éthanolamines, agit en stimulant le système sympathique qui s'oppose à l'action adrénolytique de la dosulépine. En effet, en cas de décès par surdosage en doxylamine, l'autopsie retrouve systématiquement une congestion polyviscérale (notamment rénale, hépatique), une sécheresse des muqueuses et une absence de lividité cadavérique en relation avec une hyperstimulation catécholaminergique intense à l'origine d'une vasoconstriction périphérique cutanéomuqueuse.<sup>[11]</sup>

Notons que la doxylamine (Donormyl®), médicament conseil, est utilisé comme hypnotique lors de l'insomnie transitoire ou occasionnelle. Des travaux neurobiologiques récents ont montré que l'action généralement inhibitrice de ces antihistaminiques vis-à-vis du turnover de la sérotonine se localisait spécifiquement au niveau de zones du système nerveux central riches en récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>.<sup>[8,12,13]</sup> L'activation de ces récepteurs est à l'origine (i) de la stimulation du système sympathique qui s'oppose à l'action adrénolytique et stabilisatrice des membranes due aux antidépresseurs tricycliques et (ii) de l'induction d'un « syndrome sérotoninergique » apyrétique.<sup>[8,14]</sup> Ainsi, la potentialisation de la neurotransmission sérotoninergique centrale, au niveau

des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, qui a résulté de l'action combinée de la dosulépine (inhibitrice) sur la recapture de la 5-HT et de la doxylamine (facilitatrice) sur la libération de l'indolamine, explique très probablement la survenue du syndrome sérotoninergique chez la patiente.

De plus, il a été rapporté des cas de psychose transitoire survenant 2 à 3 heures après la prise des antihistaminiques H1 (à dose thérapeutique) et de résolution spontanée après 4 heures de mise en observation.<sup>[15,16,17]</sup> Dès lors, on peut supposer que la prescription de l'oxomécamazime, qui est aussi un antihistaminique H1, en même temps que la dosulépine, aurait également pu contribuer à la genèse de la pulsion autoagressive. Dans ce contexte, la survenue de l'épisode de psychose aiguë dans notre cas a probablement été favorisée par l'association de la dosulépine avec l'alcool.

Enfin, il est important de souligner que chez cette patiente, l'index métabolique, c'est-à-dire le rapport nordosulépine/dosulépine (0,3024 mg/l : 1,08 mg/l), était de 28 %, donc identique à celui qui avait été rapporté lors de prise létale de dosulépine seule (tableau I).<sup>[5]</sup> Ce résultat montre l'absence d'interaction métabolique entre la dosulépine et la doxylamine.

En conclusion, il s'agit d'une intoxication associant la doxylamine avec la dosulépine et l'éthanol, qui a donné lieu à une psychose transitoire sur fond de syndrome sérotoninergique sans troubles apparents de la conduction ventriculaire. Bien qu'il y ait une parenté pharmacodynamique entre les antidépresseurs imipraminiques et les antihistaminiques H1, seule la toxicité de la première catégorie est bien connue et mieux prise en charge en urgence médicale. Cette observation met en évidence deux types d'interactions pharmacodynamiques entre la doxylamine et la dosulépine :

- d'une part, des effets antagonistes puisque la doxylamine, en activant indirectement le système sympathique s'est opposée à l'action adrénolytique et « quinidine-like » de la dosulépine, permettant ainsi le maintien du débit cardiaque et de la fonction cardiovasculaire périphérique,

- d'autre part, des effets de potentialisation sérotoninergique centrale à l'origine du « syndrome sérotoninergique ».

Ces interactions pharmacodynamiques mériteraient d'être prises en compte lors de la prescription d'antihistaminiques H1 chez des patients sous antidépresseurs.

## Références

1. Lancaster SG, Gonzalez JP. Dothiepin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1989; 38(1): 123-47
2. Steeds RP, Muthusamy R. Images in cardiology. Abnormal ventricular conduction following dothiepin overdose simulating acute myocardial infarction. *Heart* 2000; 83(3): 289 [letter]
3. Poisindex® Editorial Staff, Plants- Dothiepin (Antidepressants, tricyclic), in: Toll LL, Hurlbut KM (Eds.), *Poisindex® System*, Micromedex, Greenwood Village, Colorado, 2005
4. Kitzlerová E, Kittnar O, Paclt I, et al. Dohnalová A. Morphologic changes of heart electric field in depressive patients treated with dosulepine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 (1): S75-6
5. Keller T, Schneider A, Tutsch-Bauer E. Case report: fatal intoxication due to dothiepin. *Forensic Sci Int* 2000; 109: 159-66
6. Bolognesi R, Tsialtas D, Vasini P, et al. Abnormal ventricular repolarization mimicking myocardial infarction after heterocyclic antidepressant overdose. *Am J Cardiol* 1997; 79(2): 242-5
7. Sweetman S. Martindale: The complete drug reference. Pharmaceutical Press. London, UK (Internet version) provided by Thomson Micromedex, Greenwood Village, CO
8. Karamanakos PN, Pappas P, Marselos M. Involvement of the brain serotonergic system in the locomotor stimulant effects of chlorpheniramine in Wistar rats: implication of postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Behav Brain Res* 2004; 148: 199-208
9. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705-13
10. Siek TJ, Dunn WA. Documentation of a doxylamine overdose death: quantitation by standard addition and use of three instrumental techniques. *J For Sci* 38 (1993), pp 713-20
11. Bockholdt B, Klug E, Schneider, et al. Suicide through doxylamine poisoning. *Forensic Sci Int* 2001; 119: 138-40
12. Fink K, Schlicker E, Neise A, et al. Involvement of presynaptic H3 receptors in the inhibitory effect of histamine on serotonin release in the rat brain cortex. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1990; 342: 513-9
13. Dere E, De Souza-Silva MA, Spieler RE, et al. Changes in motoric, exploratory and emotional behaviours and neuronal acetylcholine content and 5-HT turnover in histidine decarboxylase-KO mice. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 1051-8
14. Scrogin KE. 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist 8-OH-DPAT acts in the hindbrain to reverse the sympatholytic response to severe hemorrhage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284(3): R782-91
15. Jones J, Dougherty J, Cannon L. Diphenhydramine-induced toxic psychosis. *Am J Emerg Med* 1986; 4(4): 369-71
16. Sexton JD, Pronchik DJ. Diphenhydramine-induced psychosis with therapeutic doses. *Am J Emerg Med* 1997; 15(5): 548-9
17. Poisindex® Editorial Staff, Plants- Doxylamine (Antihistamines), in: Toll LL, Hurlbut KM (Eds.), *Poisindex® System*, Micromedex, Greenwood Village, Colorado, 2005

Correspondance et offprints : *Hafid Belhadj Tahar*, Groupe Santé Recherche, 35 rue Bernard de Ventadour, 31300 Toulouse, France.  
E-mail : hafid.belhadj@gsr-france.com