

Accident de la voie publique, conjugopathie et syndrome d'amnésie-automatisme

Jean-Michel GAULIER¹*, François MATHIAUX¹, Alexandra BOUCHER²

RÉSUMÉ

Le syndrome d'amnésie-automatisme est un effet secondaire peu fréquent de la prise de benzodiazépine : nous présentons ici un cas documenté de ce syndrome, survenu après une intoxication au bromazépam liée à une dispute de couple. Le lendemain après-midi de cette intoxication, la victime, un homme de 38 ans, s'est retrouvé impliqué dans un accident de la route. Les témoignages décrivent un automobiliste hagard, somnolent, titubant : il est incapable de préciser son identité, ni même de répondre aux questions simples. Ce n'est que le soir qu'il retrouve son état de conscience, mais sans aucun souvenir des évènements de la journée. Les examens toxicologiques révèlent une concentration sanguine de bromazépam ($1710 \mu\text{g/L}$), franchement toxique. Cette intoxication massive s'est traduite par un syndrome d'amnésie-automatisme caractérisé par une amnésie antérograde associée à un comportement inadapté et en partie réflexe, ayant tout de même permis la conduite d'un véhicule sur une longue distance. Le syndrome d'amnésie automatisme est quelquefois observé après la prise de certaines benzodiazépines, plus fréquemment chez le sujet naïf et en cas de prises de fortes doses. A notre connaissance, il n'avait pas encore été rapporté avec le bromazépam.

Mots-clés : Syndrome d'amnésie-automatisme, bromazépam, intoxication, accident de la voie publique.

1. Unité Fonctionnelle de Toxicologie Biologique et Médico-légale, Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, CHU Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87000 LIMOGES (France).

2. Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance, Hospices Civils de Lyon, Bâtiment A, 4^e étage, 162 avenue Lacassagne, 69424 LYON (France).

* Auteur correspondant : Jean-michel Gaulier, Unité Fonctionnelle de Toxicologie Biologique et Médico-légale Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, CHU Dupuytren, 2 av Martin Luther King, 87000 LIMOGES (France).
Tél. : 33 (0)5 55 05 61 40
Fax : 33 (0)5 55 05 61 62
Email : jm-gaulier@unilim.fr

SUMMARY

A CAR ACCIDENT, MARITAL DISPUTE AND AMNESIA AUTOMATISM

Amnesia automatism syndrome is an infrequent side effect of benzodiazepine intakes: a documented case, due to a bromazepam intoxication following a marital dispute, is presented. On the afternoon of the day after this intoxication, the victim, a 38 year old man, was involved in a car accident. Witnesses reported a somnolent, distraught and staggering car driver who was unable to decline his identity, or answer simple questions. He regained consciousness in the evening, but without any memory of the days events. The toxicological investigations revealed a clearly toxic bromazepam blood concentration (1.710 µg/L). This massive intoxication found expression in an amnesia automatism syndrome characterised by an anterograde amnesia together with disturbed behaviour (partly on reflex) which, nevertheless, allowed long distance car driving. Amnesia automatism syndrome is sometimes observed after the intake of some benzodiazepines, in particular in naïve patients and with high dosage. To our knowledge, it has not yet been reported with bromazepam.

Keywords: Amnesia automatism syndrome, bromazepam, intoxication, car accident.

INTRODUCTION

Le syndrome d'amnésie-automatisme est un effet secondaire peu fréquent de la prise de benzodiazépine, mais dont les conséquences peuvent être graves [1-3]. Dans la littérature, les cas rapportés de ce syndrome sont rares. Nous présentons ici un cas documenté, survenu après une intoxication au bromazépam consécutive à une dispute conjugale.

DESCRIPTION DU CAS

Monsieur X, 38 ans, sans antécédent médical connu, présente un comportement erratique au volant son véhicule en début d'après-midi. Arrêté à un carrefour routier, il reste à l'arrêt alors que le feu de signalisation

est passé au vert. Des témoins le décrivent à moitié endormi au volant, tête rabaisse et yeux mi-clos. Après quelques instants, il démarre brutalement, traverse le carrefour, monte sur un trottoir et percute un poteau de signalisation. Sous la violence du choc, le poteau est sectionné à sa base et projeté quelques mètres plus loin sur des passants. Le conducteur, légèrement blessé, sort de sa voiture, puis s'assoit à côté de sa voiture. Les témoins décrivent quelqu'un d'hagard, titubant, agissant comme un somnambule.

Il est admis aux urgences de l'hôpital une heure après l'accident. L'examen clinique réalisé confirme les éléments rapportés par les témoins. Le patient est somnolent et a du mal à s'exprimer. Il est incapable de maintenir une station debout prolongée ou de marcher en ligne droite (épreuve talons-pointes impossible). En fin d'après-midi (2 heures après son admission à l'hô-

pital), le patient retrouve « ses esprits ». Il n'est cependant pas en mesure de se souvenir des faits : il ne sait pas comment a pu se produire l'accident, et ne se rappelle même pas s'être habillé, ni avoir pris son véhicule. En fait, il déclare ne se souvenir de rien depuis la veille à 23 heures : il se souvient s'être couché, après une dispute avec son épouse à la suite de laquelle il a pris 5 comprimés de DIAMICRON et 5 comprimés de STILNOX (traitement qui lui était prescrit depuis 3 semaines).

A son admission, les examens biochimiques sont normaux (pas d'hypoglycémie, notamment).

Les investigations toxicologiques s'avèrent négatives en ce qui concerne l'éventualité d'une consommation de boissons alcoolisées, ou de produits stupéfiants. Une recherche de médicaments dans le sang, par méthodes chromatographiques avec une détection par spectrométrie de masse, ne permet pas de retrouver trace du zolpidem (principe actif de STILNOX), médicament déclaré comme ayant été consommé la veille. Par contre, cette analyse révèle la présence de bromazépam, à une concentration sanguine de 1710 µg/L.

DISCUSSION

ZOLPIDEM (STILNOX)

Le zolpidem est un principe actif apparenté à la famille des benzodiazépines présent dans un médicament hypnotique, sédatif (STILNOX). Ce médicament est prescrit dans le traitement des insomnies occasionnelles, transitoires ou chroniques, à la dose généralement d'un comprimé ou d'un comprimé et demi, voire de deux comprimés, avant le coucher.

Après ingestion de 10 à 20 mg de zolpidem, le délai d'endormissement est inférieur à 30 minutes : 7 à 27 minutes [4, 5]. La durée du sommeil induit par ce médicament est de l'ordre de 6 à 8 heures. Le zolpidem est métabolisé dans l'organisme humain en plusieurs produits (métabolites) inactifs. Sa demi-vie d'élimination est de l'ordre de 2 à 5 heures [6, 7], ce qui signifie que ce composé n'est généralement plus détectable dans le sang 15 à 24 heures après son ingestion chez une personne n'ayant pas d'altération des fonctions hépatiques et rénales.

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont, en règle générale, inférieures ou égales à 200 µg/L. La concentration plasmatique maximale est obtenue environ 30 minutes après une ingestion de 2 comprimés à 10 mg [6, 8].

Parmi les effets indésirables susceptibles d'apparaître à la suite d'administration de doses thérapeutiques de zolpidem, il faut citer des sensations ébrieuses, une asthénie, une somnolence, une hypotonie musculaire, une amnésie antérograde (c'est-à-dire une incapacité à fixer durablement de nouveaux souvenirs). Il convient également de noter qu'il existe un risque de survenue d'un syndrome d'amnésie automatisme, pour les patients prenant des benzodiazépines ou produits apparentés (cf paragraphe amnésie-automatisme).

Les intoxications par le zolpidem, dépresseur du système nerveux central, sont généralement bénignes. Elles entraînent une altération de l'état de conscience associée ou non à des vertiges, à des vomissements, à des troubles de la mémoire [9, 10]. Pour de très fortes doses (par exemple, prise de 40 comprimés) il existe bien entendu, un risque de dépression respiratoire. Les effets toxiques sont généralement notés pour des concentrations sanguines supérieures à 500 µg/L. Lors de deux ingestions massives de zolpidem (respectivement 38 et 39 comprimés), il n'a pas été noté de coma, mais un état de sommeil. Lors de 4 décès dans lesquels le zolpidem n'était pas le seul toxique impliqué, les concentrations sanguines observées variaient de 1 100 à 3 200 µg/L. Enfin, dans 2 cas d'intoxications fatales attribuées au zolpidem seul, les concentrations sanguines *post-mortem* étaient de 4 300 et 7 900 µg/L.

Dans ce dossier, Monsieur X déclare avoir pris 5 comprimés de STILNOX, la veille au soir des faits. Il n'a pas été décelé de zolpidem dans le sang de Monsieur X au décours de l'accident. Ce résultat ne permet pas de se prononcer vis-à-vis de la véracité de ses déclarations. Effectivement, la demi-vie d'élimination du zolpidem est courte (de l'ordre de 2 à 5 heures) ce qui signifie que ce composé n'est généralement plus détectable dans le sang 15 à 24 heures après son ingestion. Par conséquent, ce résultat négatif n'exclut pas forcément l'hypothèse de la prise de zolpidem près de 20 heures auparavant.

Dans l'hypothèse où la prise de cette dose supratherapeutique de zolpidem (50 mg) serait avérée, des effets toxiques auraient pu survenir chez Monsieur X : sensations ébrieuses, somnolence accrue, voire, amnésie antérograde. Toutefois, ces effets toxiques auraient probablement été modérés dans leur intensité. Effec-

tivement, compte tenu de l'antériorité de la prescription (plus de 3 semaines), Monsieur X a très certainement développé une certaine tolérance vis-à-vis de cette substance, au fil du traitement. Autrement dit, son organisme s'étant « habitué » à la prise de ce psychotrope, les éventuels effets toxiques liés à la prise d'une dose suprapharmacologique n'auraient pu qu'être atténusés. Par ailleurs, la dose déclarée (5 comprimés, soit 50 mg) est certes excessive (la dose maximale recommandée est d'un comprimé, soit 10 mg), mais elle demeure modérée, bien en deçà des doses prises lors d'intoxications considérées comme importantes avec ce psychotrope (plusieurs centaines de mg).

Enfin, les effets toxiques éventuellement liés à cette intoxication par du zolpidem auraient également été limités dans le temps. Effectivement, le zolpidem présente une demi-vie d'élimination sanguine courte (2 à 5 heures). En conséquence, ses effets sont également et généralement relativement limités dans le temps : une dizaine d'heures au maximum. Ainsi, il est peu vraisemblable que la prise d'une dose de 50 mg de zolpidem, dans la soirée, ait pu être à l'origine d'effets toxiques marqués (troubles de l'état de vigilance et du comportement), dans l'après-midi du lendemain (soit, une vingtaine d'heures plus tard). Cette appréciation est également à rapprocher du fait qu'il n'a pas été décelé de zolpidem dans le prélèvement sanguin réalisé chez Monsieur X lors de son hospitalisation, après les faits.

BROMAZÉPAM (LÉXOMIL)

Le bromazépam est un autre principe actif de la famille des benzodiazépines. Il s'agit du principe actif d'un médicament anxiolytique (LEXOMIL). Ce médicament est prescrit dans le traitement de l'anxiété réactionnelle. La posologie chez l'adulte est généralement de 1 comprimé-baguette de 6 mg par jour réparti le plus souvent de la manière suivante : 1/4 de comprimé le matin, 1/4 de comprimé à midi et 1/2 comprimé le soir.

Il n'existe pas de relation concentration sanguine-effet parfaitement établie pour le bromazépam en raison de l'intensité du métabolisme et du développement d'une tolérance en cours de traitement. Toutefois, des études pharmacocinétiques ont montré : qu'après absorption orale, la concentration sanguine maximale est obtenue en 0,5 à 4 heures ; que les concentrations plasmatiques maximales de bromazépam sont de l'ordre de 17 à 23 µg/L après une prise orale de 1,5 mg, de 33

à 51 µg/L après une prise orale de 3 mg, de 70 à 99 µg/L après une prise orale de 6 mg, de 102 à 172 µg/L après une prise orale de 12 mg et de 270 à 360 µg/L après une prise orale de 15 mg ; que les concentrations plasmatiques varient en moyenne de 81 à 154 µg/L après une administration chronique de 9 mg/jour ; que les concentrations maximales de bromazépam dans le sang total sont de l'ordre de 300 à 400 µg/L après une prise orale de 15 mg de ce médicament ; que lors d'administration de doses thérapeutiques, ce produit peut être retrouvé dans le sang jusqu'à 3 à 4 jours après la prise, la demi-vie d'élimination plasmatique étant en moyenne de 20 heures.

Comme pour toutes les benzodiazépines, le bromazépam peut être à l'origine, même à la suite de prises de doses thérapeutiques, d'effets indésirables (somnolence, baisse de la vigilance, modification de la libido, légère confusion). Par ailleurs, dans certains cas (rares mais réels), il peut survenir avec les benzodiazépines, donc avec le bromazépam, un effet amnésiant isolé ou entrant dans un syndrome d'amnésie automatisme (cf paragraphe amnésie-automatisme).

En cas de surdosage, les effets toxiques mineurs précités vont être exacerbés. Sur le plan clinique, le principal signe est va concerter l'état de vigilance. Ainsi et de manière graduelle, l'intoxication va se manifester par une sédatrice, une somnolence, un sommeil profond pouvant aller jusqu'au coma. Dans les cas les plus sérieux et/ou lors d'association à d'autres psychotropes, l'intoxication peut aboutir à une dépression respiratoire associée à une hypotension pouvant aboutir au décès en l'absence de prise en charge médicale.

L'intensité, la fréquence de survenue des effets indésirables et l'intensité des manifestations de surdosage dépendent du stade du traitement et de la sensibilité des individus. Ainsi, les effets indésirables sont généralement plus fréquents en début de traitement, c'est-à-dire chez un sujet « naïf ». A l'opposé, certains sujets présentant des conduites toxicophiles anciennes, peuvent survivre à des concentrations sanguines en benzodiazépines potentiellement létale chez un sujet « naïf » [11].

A notre connaissance, il existe peu de publications concernant les concentrations sanguines de bromazépam, à la suite d'intoxications par ce produit. Il est cependant rapporté :

- ✓ Le cas d'une prise de 200 à 300 mg de bromazépam associé à deux autres médicaments (clonapacémide et réserpine). Cette intoxication qui

n'a pas entraîné de décès, a révélé des concentrations sanguines de bromazépam respectivement de 1 820 µg/L le premier jour de l'intoxication et de 1 780 µg/L, 7 jours plus tard.

- ✓ La présence de 7 700 µg/L de bromazépam dans le sang d'une personne découverte inconsciente et en hypothermie (28,4 °C) après avoir ingéré 420 mg de ce médicament. Prise en charge médicamenteusement, cette personne a pu être réanimée.
- ✓ Des concentrations sanguines de 1 370 et 5 000 µg/L chez des personnes décédées à la suite d'un surdosage en bromazépam.

La concentration de bromazépam (1 710 µg/L) relevée dans le sang de Monsieur X est très élevée, de l'ordre des concentrations relevées à la suite d'intoxications majeures par cette benzodiazépine. Ce résultat est vraisemblablement la conséquence d'une ou plusieurs prise(s) (volontaires ? administration à l'insu ?) d'une dose importante (probablement, plusieurs dizaines de mg de bromazépam) au cours des quelques heures qui ont précédé la réalisation du prélèvement sanguin. Cette concentration très élevée de bromazépam est compatible avec la survenue de troubles de l'état de vigilance et du comportement tels que ceux constatés, notamment, au moment de l'accident.

SYNDROME D'AMNÉSIE-AUTOMATISME

Le risque de survenue d'un syndrome d'amnésie automatisme, est envisageable pour les patients prenant des benzodiazépines (et donc du bromazépam) ou des produits apparentés (tels que le zolpidem).

Dans ce syndrome, au cours d'un épisode d'amnésie, le sujet continue à avoir un comportement qu'il perçoit ordonné et adapté, alors que, dans les faits, ce comportement se traduit par des troubles de la vigilance. Il s'agit en effet d'une amnésie antérograde de fixation (qui concerne les faits survenus après la prise de la substance). Par contre, la mémoire à court terme fonctionne : le sujet s'adapte à la situation, répond, agit, etc., mais il ne garde aucun souvenir de cette activité automatique. Cette effet amnésiant peut être complété par une désinhibition, c'est-à-dire une perte de son propre contrôle aboutissant parfois à des actes délictueux commis ou subis, induits par des pulsions [2, 3, 12].

A l'issue de cette période, l'individu n'a pas donc la mémoire des événements vécus. En général, ce pro-

cessus d'amnésie-automatisme se produit plutôt en début de traitement (et encore plus, chez un sujet naïf de toute prise antérieure de benzodiazépines) ou lorsque la dose est accrue rapidement (ou lors d'un surdosage, ce qui est le cas ici), et très souvent en début de nuit ou lorsque le patient est réveillé précocement. [1]. A notre connaissance, il n'avait pas encore été rapporté avec le bromazépam.

CONCLUSION

Les éléments de ce dossier sont cohérents avec l'hypothèse de la survenue d'un syndrome d'amnésie-automatisme, consécutif à la prise d'une dose importante de bromazépam ; prise vraisemblablement réactionnelle aux difficultés de couple de Monsieur X. Cette amnésie antérograde a été associée à un comportement inadapté et en partie réflexe... mais ayant tout de même permis la conduite d'un véhicule sur une longue distance, le lieu de l'accident étant situé à plusieurs km du domicile ! ■

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GOULLÉ JP, VERSTRAETE A, BOULU R, COSTENTIN J, FOUCHER JP, RAES E, TILLEMENT JP. - Drogues, médicaments et accidentologie, *Ann Pharm Fr*, 2008; 66: 196-205.
- [2] AYADI N, NEIFAR S, MAALEJ M. - L'effet amnésiant et délétuel des benzodiazépines : à propos d'un cas sous lorazépam. *Thérapie*, 1998; 53: 595-610.
- [3] SAÏAS T, GALLARDA T. - Réactions d'agressivité sous benzodiazépines : une revue de la littérature. *L'encéphale*, 2008; 34: 330-336.
- [4] MERLOTTI L, ROEHR'S T, KOSHOREK G, ZORICK F, LAMMERMERER J, ROTH T. - The dose effects of zolpidem on the sleep of healthy normals. *J Clin Psychopharmacol*, 1989; 9(1): 9-14.
- [5] MONTI JM. - Effect of zolpidem on sleep in insomniac patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989; 36(5) :461-466.
- [6] GUINEBAULT P, DUBRUC C, HERMANN P, THÉNOT JP. - High-performance liquid chromatographic determination of zolpidem, a new sleep inducer, in biological fluids with fluorimetric detection. *J Chromatogr*, 1986; 383(1): 206-211.
- [7] NICHOLSON AN, PASCOE PA. - Hypnotic activity of an imidazo-pyridine (zolpidem). *Br J Clin Pharmacol*, 1986; 21(2): 205-211.

- [8] PACIFCI GM, VIANI A, RIZZO G, CARRAI M, GANANSIA J, BIANCHETTI G, MORSELLI PL. - Plasma protein binding of zolpidem in liver and renal insufficiency. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1988; 26(9): 439-443.
- [9] GARNIER R, GUERAULT E, MUZARD D, AZOYAN P, CHAUMET-RIFFAUD AE, EFTHYMIOU ML. - Acute zolpidem poisoning - analysis of 344 cases. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1994; 32(4): 391-404.
- [10] WYSS PA, RADOVANOVIC D, MEIER-ABT PJ. - Acute overdose of Zolpidem (Stilnox). *Schweiz Med Wochenschr*, 1996; 126(18): 750-6.
- [11] J.P. GOULLÉ JP, NOUVEAU J, BRIQUET P, DEBRIS H, CIRIMELE V, KINTZ P. - Benzodiazepines : vous avez dit concentrations mortelles... *Anal Tox Anal*, 2001 ; 13(2):115.
- [12] MICHEL L, LANG JP. - Benzodiazépines et passage à l'acte criminel. *L'Encéphale*, 2003; 24: 479-485.