

LA MORT SUBITE PAR INTOXICATION À L'HALOPÉRIDOL : à propos d'un cas

YKHLEF M.

Service de Psychiatrie, Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine.

RÉSUMÉ.

La mort subite des patients sous traitement neuroleptique constitue un effet indésirable connu, fort heureusement, rare en pratique quotidienne. Le plus souvent, cet effet est en rapport avec des troubles du rythme. L'halopéridol par voie parentérale est le traitement par excellence des accès psychotiques. Les auteurs se proposent de mettre en évidence la cause du décès d'un jeune homme, hospitalisé pour un épisode psychotique et décédé cinq jours plus tard. En l'absence d'éléments pathologiques retrouvés lors de l'autopsie, en dehors d'un œdème aigu pulmonaire, et compte tenu de l'aspect subit et inattendu du décès, différentes expertises toxicologiques se sont succédées. Les analyses toxicologiques ont révélé que les concentrations sanguines de l'halopéridol sont très élevées avec un taux létal de l'halopéridol sanguin de 1.21mg/L. A travers cette vignette clinique, on va mettre en lumière certaines notions pharmacologiques, nécessaires à la compréhension du phénomène d'interaction médicamenteuse chez les patients psychotiques sous neuroleptiques.

Mots clés : Mort subite, Halopéridol, Intoxication, Episode psychotique.

ABSTRACT: SUDDEN DEATH FROM HALOPERIDOL POISONING, ABOUT A CASE.

The sudden death of patients on neuroleptic treatment is a known adverse effect, fortunately rare in daily practice; most often, this effect is related to rhythm disorders. Parenteral haloperidol is the treatment ultimate of psychotic attacks. The authors offers to highlight the cause of death of a young man, hospitalized for a psychotic episode and who died five days later. In the absence of pathological elements found during the autopsy, apart from an acute pulmonary edema and taking into account the sudden and unexpected aspect of the death, different toxicological expertise followed one another. Toxicological analyzes have revealed that the blood concentrations of haloperidol are very high with a lethal level of blood haloperidol of 1.21mg / L. Through this clinical case, we will highlight certain pharmacological concepts, necessary for understanding the phenomenon of drug interaction, in psychotic patients on neuroleptics.

Key words: Sudden death, Haloperidol, Intoxication, Psychotic episode.

INTRODUCTION

La mort subite est définie par la mort inattendue d'une personne qui n'a pas connu de danger de mort aigu et ne portant pas une cause médicale mortelle. L'incidence de la mort subite dans la population est d'environ 400 000 cas par an aux USA et de 80 000 par an au Royaume-Uni [1].

L'halopéridol est connu sous le nom commercial de Haldol®. Sa formule chimique est le : 4-[4-(p-chlorophényl)-4-hydroxy-pipéridol]-4'-fluorobutyrophénone.

L'halopéridol est un dérivé de la butyrophénone synthétisé en 1958 par les laboratoires belges Janssen et commercialisé aux États-Unis en 1967. Il appartient à la classe des neuroleptiques tel que définit en 1955 par Jean Delay et Pierre Deniker [2].

L'halopéridol est rapidement absorbé avec des concentrations plasmatiques maximales (Cmax), obtenues dans les 20 minutes suivant l'injection, suivie d'un déclin rapide, indiquant la progression du médicament vers la phase de distribution. La phase d'élimination est d'une durée moyenne de $20,7 \pm 4,6$ heures, avec une marge de 12,8 à 35,5 heures [3].

Il s'agit d'un antipsychotique couramment utilisé dans le traitement de la schizophrénie et plus intensément, dans le traitement des psychoses aiguës et des états délirants.

Les patients schizophrènes présentent une surmortalité d'origine cardiovasculaire de 33 % par rapport à la population générale [4]. Cette surmortalité est liée en grande partie, à l'existence de facteurs de risque (FDR) comme le tabagisme, la sédentarité, une mauvaise hygiène alimentaire. Cependant, des torsades de pointes (TdP) peuvent être secondaires à un allongement de l'espace QT chez les patients sous neuroleptiques (NL) et pourraient être à l'origine des morts subites inexplicables.

L'halopéridol présente un risque important de mortalité par rapport aux antipsychotiques atypiques en raison des maladies cardiovasculaires et des infections pulmonaires [5].

Les résultats d'une étude ont montré que l'utilisation récente d'antipsychotiques dans la population générale est associée à un risque important de mort subite, même à faible dose, chez des personnes qui utilisent des antipsychotiques pour des indications autres que la schizophrénie. Le risque de mort subite semble être plus élevé chez les utilisateurs récents [6].

Pour la tolérance neurologique (évaluée non seulement à court terme mais également à long terme avec le risque de dyskinesies tardives), les neuroleptiques atypiques sont mieux tolérés que les neuroleptiques classiques lors de prescriptions de doses moyennes [7].

Les neuroleptiques ont considérablement contribué à améliorer le pronostic et l'évolution de la schizophrénie, et ce d'autant plus que le traitement est instauré précocement [8].

La théorie dopaminergique de la schizophrénie repose sur l'existence d'une hyper dopaminergie mésolimbique à l'origine des symptômes positifs et d'une hyper dopaminergie mésocorticale à l'origine des symptômes négatifs et des troubles cognitifs. L'allongement du QT augmente le risque de torsade de pointe (QT corrigé > 500msec). Le risque de mort subite est 2,4 fois plus important chez les sujets traités par les antipsychotiques que dans population générale. L'allongement de QT dépend de la concentration sanguine et de la rapidité d'augmentation de la posologie. L'allongement du QT repose sur le blocage des canaux potassiques impliqués dans la repolarisation ventriculaire [9].

La dysfonction mitochondriale est un mécanisme majeur de lésion hépatique d'origine médicamenteuse, qui implique le principe actif ou l'un de ses métabolites générés à travers le cytochrome P450 [10].

Les cytochromes P450 qui sont des enzymes impliqués dans la

résistance, l'interaction et l'induction dans le métabolisme de beaucoup de médicaments, notamment celui des psychotropes [11].

Le risque de mort subite augmente avec des doses croissantes chez les nouveaux patients mis sous antipsychotiques atypiques. L'explication la plus plausible est que les antipsychotiques augmentent le risque d'arythmies ventriculaires, probablement par le blocage des canaux potassiques et par la prolongation de la repolarisation cardiaque. Cependant, d'autres mécanismes peuvent être impliqués, y compris l'inhibition d'autres canaux ioniques et d'autres effets cardiotoxiques aigus, telles que la myocardite [9].

Au cours des 20 dernières années, les chercheurs ont amélioré notre compréhension du métabolisme et du risque des interactions médicamenteuses. Plusieurs médicaments peuvent inhiber ou induire le cytochrome P450 (CYP450) [12].

VIGNETTE CLINIQUE

Il s'agit du jeune patient L.A. âgé de 20 ans, originaire et demeurant dans une ville de l'Est du pays, célibataire, ramené par sa famille le 10/11/2019 et admis dans le cadre de l'urgence pour une symptomatologie psychotique aiguë et d'installation rapide. Dans les antécédents médico-chirurgicaux, aucun élément pathologique n'a pu être retrouvé.

Le début des troubles semble remonter à quelques jours avant son hospitalisation, marqué par l'installation d'une symptomatologie frustrée et d'aggravation rapidement progressive, faite d'un refus de manger, une forte angoisse et une agitation forcée. Ce tableau clinique a justifié une consultation chez un confrère privé qui a instauré un traitement mais sans aucune amélioration. Devant l'aggravation et la non-amélioration des symptômes, le patient fut ramené par ses parents au niveau dans notre service.

EXAMEN MENTAL

Le patient est instable, le contact est difficile du fait du repli sur sujet de l'agitation psychomotrice. Le patient est de faible corpulence. Le discours est quasiment absent, un syndrome délirant à thématique persécutive à mécanisme interprétatif et hallucinatoire probable est mis en évidence.

Durant son séjour et dès l'admission, un traitement est initié à base de chlorpromazine 25 mg injectable à raison de 25 mg fois deux par jour, associé à la lévomepromazine comprimés 25 mg à raison de 75 mg repartis en trois prises par jour.

Le 12 novembre et devant la persistance de l'agitation, un dosage de toxique est demandé. Le résultat est revenu positif montrant la présence de benzodiazépines dans le sang avec un taux de 120.2 ng/ml et dans les urines 786 ng/ml confirmant d'une façon formelle la prise de benzodiazépine antérieurement à l'hospitalisation.

En raison de l'agitation non maîtrisable, une contention mécanique est préconisée avec l'introduction de l'Halopéridol injectable. Ce dernier est prescrit à raison de 5 mg deux fois par jours c'est-à-dire une ampoule deux fois par jour, alors que la chlorpromazine est arrêtée.

Cette prescription est gardée jusqu'au 15 novembre où le patient est décédé dans des circonstances qui nous ont interpellés pour demander une autopsie afin de déterminer les circonstances réelles de la mort.

Le même jour (le 15 novembre) l'autopsie pratiquée est revenue blanche en dehors de quelques éléments à savoir : absence de signes de violences, la présence des empreintes circonferentielles de ligotage aux pourtours des deux poignets et des deux

chevilles dans un but thérapeutique, une pneumopathie infectieuse au niveau du lobe supérieur du poumon droit (œdème aigu pulmonaire), pour le poumon gauche, il est d'aspect macroscopique normal.

Les résultats d'analyses toxiques du sang et des urines faites après une semaine de la date des prélèvements (date de l'autopsie le 15/11/2019) ont permis de détecter :

- Un taux positif de benzodiazépines urinaires de 786 ng/ml (seuil positif minimal 200 ng/ml);
 - Un taux positif de benzodiazépines sériques de 120.2 ng/ml (normal 50-150 ng/ml);
 - Un taux positif de l'halopéridol urinaire de 2.4 mg/L;
 - Un taux létal de l'halopéridol sanguin de 1.21 mg/L (taux toxique supérieur à 0.2 mg/L. le taux létal supérieur à 1 mg/L).
- Après un mois, nous avons reçus d'autres résultats d'analyses toxiques du sang et des urines, date à laquelle le prélèvement le prélèvement a été effectué c'est-à-dire à partir de la date de l'autopsie, ont conclu à :
- une présence de l'halopéridol dans les urines;
 - une présence de benzodiazépines dans les urines;
 - une absence des autres toxiques dans le sang et les urines;

L'autopsie conclue à l'absence de signes de violence suspecte, le décès serait secondaire à une intoxication médicamenteuse aiguë à l'halopéridol.

DISCUSSION

1. Mécanismes de toxicité et vulnérabilité individuelle

L'hépatotoxicité est dose-dépendante, elle est prévisible, apparaissant après un court délai (1 à 2 semaines) après exposition au toxique. Plus rarement, elle est idiosyncrasique, dose-indépendante et apparaît avec une période de latence plus longue (jusqu'à 12 mois).

Le mécanisme des lésions hépatiques n'est pas unique. Il peut être cytolytique, cholestatique ou mixte. Différents mécanismes moléculaires peuvent y conduire : le mécanisme immunoallergique ou d'hypersensibilité, le mécanisme de toxicité mitochondriale et le mécanisme d'ictère fébrile. Il existe, plusieurs travaux qui s'attachent à comprendre la vulnérabilité individuelle pour chaque toxique. La variabilité génétique explique une part importante de la susceptibilité individuelle [13]. Les deux principaux facteurs de risque de surmortalité chez les patients atteints de troubles psychiatriques sont la comorbidité somatique et la nature des médicaments antipsychotiques [1].

Le syndrome du QT long (LQTS) est dû à une anomalie génétique touchant les canaux potassiques impliqués dans l'électrophysiologie cardiaque. Avec ce syndrome, le risque de mort subite est accru d'autant plus en cas d'effort physique, de stress émotionnel ou d'intervalle QT allongé sur l'ECG.

Un syndrome de QT long se traduit par un allongement de l'intervalle QT par rapport à un électrocardiogramme normal, ce qui correspond à une augmentation de la phase 3 du potentiel d'action (phase de la repolarisation) [14].

Sept génotypes du syndrome de QT long congénital ont été détectés. En effet, les génotypes LQT1, LQT2, LQT5 et LQT6 ont respectivement une mutation sur le gène codant pour le canal potassique Kcn E1, Kcn E2, Kcn H2 et Kcn Q1 alors que le génotype LQT3 a une mutation sur le gène codant pour un canal sodique. Pour lutter contre ce syndrome, on utilise le plus souvent des bêtas bloquants. En effet, ce syndrome est dangereux, car il peut également prédisposer les personnes concernées à un trouble du rythme appelé « torsade de pointe ». Elle se caractérise par un rythme anormalement rapide et anarchique du cœur et va mener dans la plupart des cas à une perte de conscience

appelée syncope pouvant entraîner une mort subite d'origine cardiaque [14].

Le syndrome de Brugada est une maladie purement électrique du cœur sans anomalie structurelle identifiable lors de la réalisation d'une résonance magnétique nucléaire, d'une échographie, d'une coronaro-ventriculographie. L'examen anatomopathologique ne révèle pas non plus d'anomalie du myocarde. Les bases moléculaires de la maladie sont encore largement inconnues [15]. Il existe une anomalie au niveau du gène SCN5A localisé sur le chromosome 3. Ce gène contient le code génétique des canaux sodiques présents dans la membrane cellulaire des myocytes [16].

Une mort subite inattendue à l'autopsie négative chez un patient sous antipsychotiques ne doit pas être systématiquement attribuée au traitement : il peut s'agir d'une mort subite cardiaque comme dans la population générale, ou d'un décès par catatonie. En outre, la schizophrénie pourrait être elle-même responsable d'un sous-diagnostic des maladies somatiques, et donc d'une augmentation des morts subites. Quant aux autopsies, elles sont parfois incapables de prouver l'implication des antipsychotiques, et à l'inverse, une mort mal ou non autopsiée peut être attribuée à tort aux antipsychotiques. Le nombre de catatonies létales a beaucoup diminué depuis l'introduction des antipsychotiques, suggérant un contrôle de l'agitation par ceux-ci ; une autre explication de la baisse du nombre de cas de catatonies peut s'expliquer par le fait que les morts dites « dues aux phénothiazines » ressemblent beaucoup aux catatonies létales : de nombreux cas de catatonies létales sont peut-être aujourd'hui étiquetés « mort subite liée aux antipsychotiques » [17].

De nombreux auteurs ont rapporté que les antipsychotiques, dont l'halopéridol, augmentent la concentration plasmatique de médicaments en cas de coadministration qui peut entraîner une interaction au niveau du CYP2D6, qui est à l'origine de l'accumulation, pouvant engendrer une véritable intoxication.

L'accumulation de l'halopéridol, ou l'un de ses métabolites dans les tissus hépatiques, peut entraîner une action inhibitrice du CYP2D6 [18].

Les antipsychotiques sont largement métabolisés en de nombreux métabolites actifs ou inactifs [8].

Dans une étude récente, les concentrations cérébrales d'halopéridol en post-mortem de 11 patients précédemment traités par halopéridol ont été mesurées dans cinq régions (cortex temporal, gyrus cingulaire, noyau caudé, noyau denté, corps calleux). Les concentrations d'halopéridol dans le tissu cérébral étaient 10 à 30 fois plus élevées que les concentrations sériques. Ces concentrations d'halopéridol semblaient être réparties de manière homogène dans différentes zones du cerveau au sein d'un même patient. Il y avait aucune relation apparente entre la durée du traitement et la concentration moyenne d'halopéridol.

Des doses plus élevées d'halopéridol semblaient être liées à des concentrations plus élevées dans les tissus cérébraux. La demi-vie d'élimination du tissu cérébral a été calculée à 6,8 jours [19].

2. Aspects pharmacogénétiques

Les cytochromes P450 (CYP) sont un groupe d'iso-enzymes localisées, pour l'essentiel, dans le réticulum endoplasmique des cellules hépatiques. Ils catalysent l'oxydation ou la réduction de substances lipophiles endogènes (stéroïdes, acides gras, biliaires, prostaglandines) et exogènes (médicaments), les transformant en produits plus polaires (hydrophiles), facilitant ainsi leur élimination dans les urines. La super famille des CYP est divisée en familles et en sous-familles.

Le CYP2D6 représente une faible quantité des cytochromes dans le foie (2%), mais joue un rôle clé dans l'élimination ou l'activation de nombreux médicaments, parmi lesquels figurent

les neuroleptiques, les antidépresseurs, les opiacés, et certains anti-arythmiques. Il participe ainsi au métabolisme de 25% des médicaments couramment prescrits, dont certains ont une marge thérapeutique étroite [20].

Le gène du CYP2D6 est situé sur le bras long du chromosome 22 (22q13,1). Les individus peuvent être distingués sur la base de leur activité enzymatique (phénotype) en quatre groupes :

- Les métaboliseurs ultrarapides (ultra rapid metabolizers, UM) qui ont un métabolisme accéléré.

- Les bons métaboliseurs, qui ont une activité enzymatique normale (extensive metabolizers, EM).

- Les métaboliseurs intermédiaires (intermediate metabolizers, IM) à l'activité enzymatique diminuée

- Les métaboliseurs lents (poor-metabolizer, PM) avec une déficience enzymatique complète [21].

Les individus diffèrent par leur bagage génétique et donc aussi par leur capacité de métaboliser des médicaments. Le nombre de gènes actifs détermine l'expression de l'enzyme (phénotype). D'une manière générale, les métaboliseurs lents (poor-metabolizers ; PM), rapides (extensive metabolizers ; EM) ou ultrarapides (ultra rapid metabolizers ; UM) présentent respectivement une activité enzymatique faible, normale ou très élevée. Un polymorphisme génétique d'une enzyme impliquée dans le métabolisme de médicaments est important au niveau clinique: le risque d'effets secondaires et de toxicité est élevé chez un PM, en relation avec des taux plasmatiques élevés du médicament ; une non-réponse est probable chez un UM, en relation avec des taux bas [21].

L'association entre les effets indésirables et le génotype du CYP2D6 est bien étudiée. Une fréquence accrue d'allèles défectueux du CYP2D6 est retrouvée chez les patients présentant des effets indésirables et une fréquence deux fois plus élevée de PM est observée chez les patients rapportant des effets indésirables sous psychotropes substrats du CYP2D6 [22].

Une étude rétrospective a montré que les médicaments psychoactifs métabolisés par Le CYP2D6 étaient moins fréquemment prescrits chez les PM que les EM. De plus, les PM semblaient plus enclins aux effets secondaires de type parkinsonien [23].

Des publications portant le sujet indiquent généralement que les PM du CYP2D6 ont une capacité réduite à éliminer l'halopéridol. Une étude portant sur le calcul de la demi-vie d'élimination de l'halopéridol après l'arrêt de celui-ci, a montré que les PM ont une demi-vie ≥ 3 jours, ce qui suggère que le CYP2D6 altère la capacité pour éliminer l'halopéridol [24]. Il est possible d'émettre l'hypothèse que certaines personnes ne pourraient pas avoir la capacité d'éliminer l'halopéridol en raison d'une diminution de l'activité glucuronidation de l'halopéridol [25]. À mesure que la concentration sérique d'halopéridol augmente, le blocus des canaux potassiques cardiaques serait également augmenté.

L'adaptation précoce d'un schéma thérapeutique à des caractères génétiques pourrait aider à éviter les effets secondaires et à améliorer les résultats cliniques de la pharmacothérapie. La prescription idéale de psychotrope pourra s'envisager dans l'avenir, en se basant sur le génotypage plutôt que le phénotypage afin d'éviter le problème de mort subite. L'avantage de l'adaptation des doses liée au génotype est mieux décrit par des études sur les psychotropes [26].

L'halopéridol n'interfère pas avec le seul CYP2D6 mais avec aussi le CYP3A4. Récemment, des auteurs ont rapporté le même effet sur le rôle du CYP3A4 dans l'oxydation de l'halopéridol [27].

De nombreuses études ont été réalisées sur l'impact des polymorphismes génétiques dans les enzymes du cytochrome P450 (CYP), sur la disposition des antidépresseurs. L'effet, des polymorphismes touche particulièrement les CYP2D6 et CYP2C19 [28].

En comprenant mieux les implications cliniques des polymorphismes pharmacogénétiques et leur rôle dans la réponse individuelle des patients aux médicaments, les médecins peuvent expliquer et éviter les toxicités médicamenteuses et les échecs thérapeutiques qui se produisent avec des doses de médicament standard et peuvent mettre en œuvre des changements thérapeutiques appropriés [20].

Le génotype CYP2D6 est un déterminant important de l'halopéridol ; il est à la base de la réduction de la disposition de l'halopéridol et du risque d'effets indésirables graves. Les ajustements posologiques basés sur le génotype CYP2D6 fourniraient aux métaboliseurs pauvres seulement 60% de la dose moyenne standard, alors que les métaboliseurs extensifs sont probablement mieux traités avec des doses supérieures à la moyenne. Les métaboliseurs ultrarapides devraient recevoir des médicaments dont la biotransformation n'est pas affectée par les polymorphismes du CYP2D6. Cette approche pourrait prévenir des effets secondaires extrapyramidaux graves chez environ 5% des tous les patients [29].

Les réactions indésirables à l'halopéridol, appelées syndromes extrapyramidaux (EPS), résultent d'un mécanisme physiopathologique inconnu. Une théorie se rapporte à l'observation que le métabolite halopéridol HPP + (4- (4-chlorophényl) -1- [4- (4-fluorophényl) -4-oxobutyl] -pyridinium) est structurellement similaire au MPP + (1-méthyl-4-phénylpyridinium), une neurotoxine responsable d'une affection neuro dégénérative irréversible similaire à la maladie de Parkinson. Ce métabolite est retrouvé dans le cerveau humain post mortem après un traitement chronique à l'halopéridol [30].

L'identification des métabolites a conduit à l'hypothèse que le métabolisme de l'halopéridol est similaire à celui de la 1-méthyl-4-phényl-1, 2, 3,6-tétrahydropyridine (MPTP) et peut donc produire une toxicité pour les motoneurons par un mécanisme similaire. Les résultats obtenus indiquent à nouveau la toxicité potentielle des médicaments survenant via leurs métabolites [31].

Dans une autre étude l'halopéridol s'est révélé être métabolisé en son ion pyridinium (HP +). Cette conversion de l'halopéridol en HP + semble similaire à l'activation de la neurotoxine dopaminergique N-méthyl-4-phényl-1, 2, 3,6-tétrahydropyridine (MPTP) deux ions N-méthyl-4-phényl pyridinium (MPP +). Il reste à déterminer si HP + est responsable ou non des dommages neuronaux irréversibles, observés chez les patients sous halopéridol [32].

L'halopéridol a été associé à une mortalité globale accrue par rapport à d'autres antipsychotiques dans le suivi à long terme. Le traitement par l'halopéridol doit être soigneusement envisagé, en particulier chez les patients âgés et les patients à risque de maladies cardiovasculaires ou de pneumonies, car le risque de décès semble être plus faible avec les autres neuroleptiques [5]. Dans une autre étude chez des patients traités avec des antipsychotiques par voie parentérale en concomitance avec des benzodiazépines, il n'y avait pas de différence statistiquement significative des taux de mortalité entre les patients traités par halopéridol, ziprasidone et olanzapine par voie parentérale associés à des benzodiazépines. Les résultats de cette étude ont montré une augmentation globale du risque de mortalité significatif chez des patients traités par halopéridol versus olanzapine [33]. Des auteurs ont affirmé qu'une mort soudaine, inattendue, avec

une autopsie négative chez les patients sous neuroleptiques ne pouvait pas nécessairement être attribuée aux effets des médicaments. Cela peut représenter soit une mort subite (comme dans la population générale) ou une mort par épuisement catatonique; les cas d'épuisement catatonique étant généralement mal documentés. Le stress comme le seul mécanisme de la mort peut pratiquement être exclu [34].

Une explication pourrait être envisagée comme le spasme pharyngien secondaire à l'effet des neuroleptiques, causant une respiration laborieuse due à l'halopéridol.

Une autre éventualité d'explication du décès est la dystonie-laryngo-pharyngienne, comme cause possible d'une asphyxie induite par l'halopéridol. Chez notre patient, l'hypothèse de l'association entre le larynx dystonie et mort subite sous neuroleptique est envisageable [34].

L'arrêt cardiaque, suite à une irritation de la région laryngée et le phénomène de laryngospasme, est bien connu. En l'absence de pathologie constatée dans la plupart des morts subites, nous supposons que le larynx induit par l'halopéridol un spasme qui a précipité les réflexes vagues, ce qui a conduit à arrêt cardiaque. La mort subite chez les patients sous neuroleptiques serait probablement un phénomène hétérogène [34].

Les doses élevées d'halopéridol ne sont pas tout à fait claires. Nous supposons que la sensibilité individuelle du patient est un facteur plus important que la dose utilisée. Jusqu'à ce qu'on sache plus à cet égard. Cependant, nous voudrions décourager la prescription de doses élevées d'halopéridol, en particulier des doses uniques élevées dans le traitement des psychoses aiguës [34].

De plus, nous recommandons fortement l'utilisation des médicaments antiparkinsoniens sur une base régulière pour les premiers jours de traitement, dès la moindre apparition des signes extrapyramidaux aigus chez les patients qui ont manifesté de telles réactions dans le passé [34].

La coadministration de chlorpromazine peut diminuer la clairance hépatique de l'halopéridol. Par conséquent, nous suggérons une interaction médicamenteuse entre l'halopéridol, la chlorpromazine et la lévomépromazine dans le cas présent et le métabolisme de l'halopéridol a été perturbé par la coadministration de chlorpromazine et la lévomépromazine, pour donner une concentration aussi élevée de l'halopéridol dans le sang. Sur la base des données analytiques et par la présence d'œdème pulmonaire sévère, la cause de sa mort serait l'intoxication par l'utilisation d'halopéridol. Le présent cas attire notre attention sur le fait que la coadministration même à des fins thérapeutiques peut être dangereuse en raison de l'intoxication par des psychotropes [35].

Dans une étude, les décès par olanzapine uniquement, dus à une surdose intentionnelle ou accidentelle, étaient plus facilement identifiables par les concentrations hépatiques post-mortem. Ces dernières étaient de dix fois les concentrations de ceux qui ont utilisé plusieurs médicaments [36].

Le décès a été soudain et inattendu, sans signe d'ischémie cardiaque à l'autopsie. Il a été associé à l'accumulation de concentrations sériques élevées d'antipsychotiques après injections en intramusculaire d'halopéridol, compatibles avec les effets indésirables probables,

Il existe d'autres causes rares de mort subite (par exemple, syndrome génétique du QT long, syndrome de Brugada, ou tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique) qui ne peuvent pas être totalement exclues, mais la proximité des doses élevées d'antipsychotiques par voie parentérale et le manque d'antécédents familiaux de morts subites chez le patient ont suggéré que cette mort subite était probablement expliquée

par la torsade de pointe induite par les antipsychotiques [37].

La bradycardie sinusale est un facteur de risque de la torsade de pointe. Il est possible qu'une bradycardie sinusale ait contribué au développement de la torsade de pointe, mais nous n'avons aucun moyen de le prouver ou de le réfuter.

La dernière injection d'antipsychotique en intramusculaire a entraîné un pic de concentration plus élevée d'antipsychotique qui a contribué au blocage des canaux potassiques cardiaques codés par HERG conduisant à la torsade de pointe. Chez notre patient, ceci a été réalisé après 4 injections d'halopéridol en intramusculaire avec une dose cumulée de 40 mg en 4 jours. L'halopéridol semble être un puissant inhibiteur des canaux potassiques du myocarde aux doses cliniques.

La co-médication de plusieurs psychotropes peut-être à l'origine de morts subites. Les médicaments reçus par le patient étaient la chlorpromazine et la lévomépromazine. Ces médicaments, qui allongent l'intervalle QTc, peuvent engendrer une torsade de pointe [38].

En résumé, une interprétation raisonnable est que cette mort subite était un cas malheureux de torsade de pointe probable secondaire à l'accumulation des pics sériques élevés d'antipsychotiques après la dernière injection en intramusculaire de l'halopéridol.

CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons présenté un cas de mort subite après instauration d'halopéridol par voie parentérale. L'autopsie a décrit l'absence de pathologie cardiaque. La mort subite, et en l'absence de facteurs de risque, serait probablement due à l'accumulation de l'halopéridol. Il est possible que ce cas fût expliqué par une combinaison de concentrations sériques élevées d'antipsychotiques avec une vulnérabilité individuelle particulière.

Ce jeune patient âgé de 20 ans souffrait d'un trouble psychotique aigu, mais sans pathologie médicale. La mort subite serait une intoxication à l'halopéridol. Du fait de la faible capacité de notre malade à métaboliser l'halopéridol, cela indiquerait la nécessité, de tenir compte de la génétique, dans le dosage des antipsychotiques, par voie parentérale, en cas d'agitation.

DATE D'ENVOI : 17/05/2021.

DATE D'ACCEPTATION : 05/08/2021.

DATE DE PUBLICATION : 23/09/2021.

RÉFÉRENCES

1. **Abdelmawla N and Mitchell A.J.** Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2006; 12: 35-44.
2. **Granger B and Albu S.** The haloperidol story. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2005; 17: 137-140.
3. **Froemming J, Lam YF, Jann MW, and Davis C.** Pharmacokinetics of haloperidol. *Clinical Pharmacokinetics*. 1989;17: 396-423.
4. **Frimas V, Roberge C, Perroux D, and Dauvillier JM.** Surveillance cardiologique des patients traités par neuroleptiques: évaluation et évolution d'un protocole hospitalier. *L'Encéphale*. 2008; 34: 467-476.
5. **Lao KS, Wong AY, Wong IC, Besag FM, Chang W, Lee EH, & al.** Mortality Risk Associated with Haloperidol Use Compared with Other Antipsychotics: An 11-Year Population-Based Propensity-Score-Matched Cohort Study. *CNS drugs*. 2020: 1-10.
6. **Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, Van Der Lei J, Jong GW, Kingma JH, & al.** Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Archives of Internal Medicine*. 2004; 164: 1293-1297.

7. **Franck N and Thibaut F.** Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC-Psychiatrie*. 2005; 2: 282-299.
8. **Franck N and Thibaut F.** Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC-Psychiatrie*. 2005; 2: 300-339.
9. **Plaze M.** Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques. *L'Encéphale*. 2008; 34: S237-S241.
10. **Begrice K, Massart J, Robin MA, Borgne-Sanchez A, and Fromenty B.** Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *Journal of Hepatology*. 2011; 54: 773-794.
11. **Batt A, Magdalou J, Vincent-Viry M, Ouazine M, Fournel-Gigleux S, Galteau M, & al.** Drug metabolizing enzymes related to laboratory medicine: Cytochromes P-450 and UDP-glucuronosyltransferases. *Clinica Chimica Acta*. 1994; 226: 171-190.
12. **Holmquist GL.** Opioid metabolism and effects of cytochrome P450. *Pain Medicine*. 2009; 10: S20-S29.
13. **Mégarbane B, Deye N, and Baud F.** Foie toxique: mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation*. 2007; 16: 632-642.
14. **H. Alber, E. Dromigny, L. Le Hazif, M. Nedelec, C. Perrus-Lesquibe, and G. Burgot.** Arrhythmias and cardiac conduction disturbances induced by psychotropic drugs. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2010; 29: 183-209.
15. **Alings M. and Wilde A.** Brugada syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*. 1999; 99: 666-673.
16. **Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, & al.** Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998; 392: 293-296.
17. **Vaille C, Védie C, and Azorin JM.** Mort subite, antipsychotiques et schizophrénie. *Annales Médico-psychologiques. Revue Psychiatrique*. 2011; 269-275.
18. **Shin JG, Kane K, and Flockhart DA.** Potent inhibition of CYP2D6 by haloperidol metabolites: stereoselective inhibition by reduced haloperidol. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2001; 51: 45-52.
19. **Kornhuber J, Schultz A, Wiltfang J, Meineke I, Gleiter CH, Zöchling R & al.** Persistence of haloperidol in human brain tissue. *American Journal of Psychiatry*. 1999; 156: 885-890.
20. **Rogers JF, Nafziger AN, and Bertino Jr JS.** Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. *The American Journal of Medicine*. 2002; 113: 746-750.
21. **Zanger UM, Raimundo S, and Eichelbaum M.** Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2004; 369: 23-37.
22. **Bertilsson L, Dahl ML, Dalén P, and Al Shurbaji A.** Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2002; 53: 111-122.
23. **Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, de Boer A, Vranckx S, Drenth BF, & al.** Polymorphic drug metabolism (CYP2D6) and utilisation of psychotropic drugs in hospitalised psychiatric patients: a retrospective study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2003; 59: 57-64.
24. **De Leon J, Diaz FJ, Wedlund P, Josiassen RC, Cooper TB, and Simpson GM.** Haloperidol half-life after chronic dosing. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2004; 24: 656-660.
25. **De Leon J.** Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2003; 6: 57-72.
26. **Cascorbi I.** Pharmacogenetics of cytochrome p4502D6: genetic background and clinical implication. *European Journal of Clinical Investigation*. 2003; 33: 17-22.
27. **Kudo S and Odomi M.** Involvement of human cytochrome P450 3A4 in reduced haloperidol oxidation. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1998; 54: 253-259.
28. **Kirchheiner J, Brösen K, Dahl ML, Gram L, Kasper S, Roots I, & al.** CYP2D6 and CYP2C19 genotype based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation specific dosages. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2001; 104: 173-192.
29. **Brockmöller J, Kirchheiner J, Schmider J, Walter S, Sachse C, Müller Oerlinghausen C, & al.** The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2002; 72: 438-452.
30. **Crowley JJ, Ashraf-Khorassani M, Castagnoli Jr N, and Sullivan PF.** Brain levels of the neurotoxic pyridinium metabolite HPP+ and extrapyramidal symptoms in haloperidol-treated mice. *Neurotoxicology*. 2013; 39: 153-157.
31. **Gorrod J and Fang J.** On the metabolism of haloperidol. *Xenobiotica*. 1993; 23: 495-508.
32. **Fang J, Zuo D, and Yu P.** Comparison of cytotoxicity of a quaternary pyridinium metabolite of haloperidol (HP+) with neurotoxin N-methyl-4-phenylpyridinium (MMP+) towards cultured dopaminergic neuroblastoma cells. *Psychopharmacology*. 1995; 121: 373-378.
33. **Holdridge KC, Sorsaburu S, Houston JP, and Saunders W.** Characteristics and mortality among hospitalized patients treated with intramuscular antipsychotics: analysis of a United States hospital database. *Current Drug Safety*. 2010; 5: 203-211.
34. **Modestin J, Krapf R, and Böker W.** A fatality during haloperidol treatment: mechanism of sudden death. *The American journal of psychiatry*. 1981; 138: 1616-1617.
35. **Hino Y, Ikeda N, Kudo K, Tsuji A, and Sannohe S.** Death attributed to amobarbital and levomepromazine intoxication. *Legal Medicine*. 1999; 1: 48-51.
36. **Vance C and Mc Intyre IM.** Postmortem tissue concentrations of olanzapine. *Journal of Analytical Toxicology*. 2009; 33: 15-26.
37. **Vyas V and Lambiase M.** The investigation of sudden arrhythmic death syndrome (SADS)—the current approach to family screening and the future role of genomics and stem cell technology. *Frontiers in physiology*. 2013; 4: 199.
38. **Shah A, Yousuf T, Ziffra J, Zaidi A, and Raghuvir R.** Diphenhydramine and QT prolongation—a rare cardiac side effect of a drug used in common practice. *Journal of Cardiology Cases*. 2015; 12: 126-129.