

Intoxications médicamenteuses :
nouveautés en toxicologie
Conférences d'actualisation SFAR 1998

V. Danel

*Unité de toxicologie clinique, centre hospitalier universitaire,
BP 217, 38043 Grenoble cedex 9*

POINTS ESSENTIELS

- Le syndrome sérotoninergique est le plus souvent la conséquence d'une interaction médicamenteuse, plus rarement d'une intoxication.
- Le traitement du syndrome sérotoninergique est, dans l'état actuel des connaissances, symptomatique. Le dantrolène a été utilisé dans quelques cas.
- L'intoxication aiguë par la méthadone est caractérisée par sa longueur d'évolution. Le traitement est celui d'une overdose par opiacés.
- La toxicité aiguë de la buprénorphine est surtout liée à son association à d'autres psychotropes ou à son utilisation détournée par voie intraveineuse.
- Le tramadol est une molécule originale, analgésique morphinique et inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Les signes de l'intoxication sont la conséquence de ces deux mécanismes d'action.
- De nouveaux antidépresseurs, sélectifs de la recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline, sont apparus ces dernières années. De plus en plus souvent en cause dans les intoxications aiguës, leur toxicité aiguë est modérée.
- La toxicité aiguë des IMAO-A est modérée également. Le risque principal est la survenue possible d'un syndrome sérotoninergique, lors de certaines associations médicamenteuses.
- La possibilité d'une soumission chimique doit être évoquée par l'urgentiste et le réanimateur, devant un patient apparemment victime d'un délit et amnésique des faits. Une grande rigueur est nécessaire pour préserver les chances d'un diagnostic correct.
- L'intérêt de l'épuration digestive en toxicologie est très discuté. Le charbon activé a pris le pas sur le lavage gastrique trop souvent pratiqué de façon systématique.
- L'indication d'une épuration digestive, et de ses modalités, doit être posée au cas par cas en sachant que bien souvent le bénéfice réel est modeste.

ACTUALITÉS SÉMIOLOGIQUES

Syndrome sérotoninergique

De description complète assez récente, il rend probablement compte de nombreuses situations de syndromes hyperthermiques d'origine médicamenteuse toxique mal étiquetés auparavant [1] [2] [3] [4] [5] . Il correspond à une stimulation excessive et toxique de la transmission sérotoninergique par un excès de sérotonine, au niveau des neurones cérébraux.

Circonstances d'apparition

Les interactions médicamenteuses représentent la cause la plus fréquente de survenue d'un syndrome sérotoninergique. Parmi les mieux documentées, on peut citer [1] [2] [3] :

- inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO) non-réversibles et L-tryptophane ;
- IMAO non-réversibles et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ; compte tenu de la longue demi-vie d'élimination de certains médicaments, le syndrome peut survenir lors de l'introduction d'un médicament plusieurs semaines après l'arrêt du précédent ;
- IMAO non-réversibles avec les antidépresseurs tricycliques, la péthidine, le dextromorphan ;
- IMAO réversibles avec la clomipramine, la péthidine ;
- IMAO-B (sélégiline utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson) avec des ISRS ou des antidépresseurs tricycliques ;
- ISRS avec du L-tryptophane ;
- ISRS associés au lithium, le lithium facilitant la transmission sérotoninergique.

Cette liste n'est sûrement pas exhaustive. D'une façon générale, l'association responsable comporte une molécule diminuant le catabolisme de la sérotonine (comme un IMAO) et une molécule augmentant sa production (tryptophane) ou diminuant sa recapture (ISRS, antidépresseurs tricycliques par exemple).

Des syndromes sérotoninergiques ont été rapportés après des surdosages par sertraline, fluoxétine, IMAO non réversibles [3] . Le moclobémide a été rendu responsable de syndromes sévères lors d'intoxications polymédicamenteuses comprenant aussi de la fluoxétine, de la clomipramine, ou de l'amitriptyline [3] . Ainsi, un syndrome sérotoninergique peut survenir après une intoxication aiguë, associant moclobémide et ISRS ou moclobémide et antidépresseurs tricycliques. Il n'y a pas nécessairement de relations entre les doses ingérées et la gravité du syndrome.

Clinique

La forme modérée, la plus fréquente, peut se manifester par l'apparition d'une modification de l'état mental, une agitation, des tremblements, des myoclonies, des sueurs, des frissons. Dans son expression la plus fruste, cette forme peut passer inaperçue si le diagnostic n'est pas évoqué [3] . La forme grave associe des troubles de conscience, des manifestations de dysautonomie neurovégétative, et des symptômes neuro-musculaires (tableau I) . Les examens de sang peuvent montrer une hyperleucocytose, une augmentation du taux de la créatine-phospho-kinase (CPK), une acidose métabolique [2] .

Tableau I. Signes cliniques du syndrome sérotoninergique

Troubles de la conscience et du comportement Agitation Coma Confusion Hallucinations Manie Mutisme
Troubles dysautonomiques Diarrhées Fluctuations de la pression artérielle Frissons Hyperthermie Mydriase Sueurs profuses Tachycardie
Troubles neuro-musculaires Akathisie Convulsions Crises oculogyres Hyperréflexie ostéo-tendineuse Hypertonie généralisée Incoordination motrice Myoclonies diffuses Nystagmus horizontal ou vertical Opisthotonos Rhabdomyolyse

Des critères diagnostiques ont été proposés par Sternbach en 1991 [5] : ils reposent sur l'anamnèse, les signes cliniques, le diagnostic différentiel.

Anamnèse : l'apparition du syndrome coïncide avec l'introduction ou l'augmentation des doses d'un agent " prosérotoninergique " et d'au moins trois des signes cliniques suivants.

Signes cliniques : confusion ou hypomanie, agitation, myoclonies, hyperréflexie ostéo-tendineuse, sueurs profuses, frissons, tremblements, diarrhée, incoordination, hyperthermie.

Diagnostic différentiel : après élimination des principaux diagnostics différentiels, d'une hyperthermie en particulier, le syndrome est survenu sans introduction ou modification récente de la posologie d'un neuroleptique. Proche sur le plan sémiologique du syndrome malin des neuroleptiques, la présence de myoclonies est plus en faveur du syndrome sérotoninergique. Mais aucun examen paraclinique n'est spécifique du syndrome sérotoninergique.

Traitement

La majorité des cas de gravité modérée évoluent favorablement en 24 à 72 heures après arrêt des traitements en cours et un traitement symptomatique. Des décès ont été rapportés dans les formes graves. Bien qu'un rapprochement avec le syndrome malin des neuroleptiques soit tentant, un médicament comme le parlodel, proposé dans le traitement du syndrome malin, peut aggraver un syndrome sérotoninergique [2] . Compte tenu de la difficulté éventuelle à différencier les deux situations, la plus grande prudence s'impose donc. La parenté du syndrome sérotoninergique avec l'hyperthermie maligne n'est pas très claire non plus ; bien qu'il ne semble pas aggraver le syndrome, la place du dantrolène n'est pas encore bien définie.

NOUVELLES INTOXICATIONS

Méthadone

La méthadone est une molécule opiacée qui possède les mêmes propriétés et la même puissance analgésique que la morphine. Son faible pouvoir euphorisant et sa longue durée d'action en font malgré tout un produit un peu à part ; ses caractéristiques particulières expliquent son utilisation comme traitement de substitution à l'héroïne. La méthadone est bien résorbée après ingestion, le pic plasmatique se situe entre la 2e et la 4e heure. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 25 heures, la durée d'action de 36 à 48 heures. Les symptômes de l'intoxication aiguë sont ceux de l'overdose classique par opiacés : troubles de conscience, bradypnée, myosis en tête d'épingle. La particularité de l'intoxication est essentiellement liée à la longue durée d'action de la méthadone [6] . Le traitement est symptomatique et éventuellement antidotique (naloxone) comme pour une overdose par opiacés. La surveillance doit toutefois être prolongée.

Buprénorphine

La buprénorphine est un opioïde hémi-synthétique doté d'une activité mixte agoniste-antagoniste au niveau des récepteurs centraux aux opiacés. Elle est disponible en France sous deux formes. Le Subutex® est une forme fortement dosée réservée au traitement de substitution des héroïnomanes, alors que le Temgésic® est réservé au traitement de la douleur. Sa puissance analgésique est 25 à 40 fois celle de la morphine. Un effet " plafond ", lié aux effets agoniste-antagoniste de la buprénorphine, limite en principe les effets du surdosage, au moins dans les conditions normales d'utilisation. L'intoxication aiguë sévère est le plus souvent le fait d'une association buprénorphine et psychotropes, en particulier les benzodiazépines, et/ou d'une utilisation détournée des comprimés sub-linguaux administrés par voie veineuse [7] . Le fort dosage du Subutex® est un élément de gravité supplémentaire évident. Le traitement est identique à celui de l'overdose par opiacés. L'efficacité partielle de la naloxone (forte affinité de la buprénorphine pour les récepteurs) peut conduire à devoir en augmenter les doses. L'analyse toxicologique de routine est négative (recherche d'opiacés) en présence de buprénorphine.

Tramadol

Le tramadol (Topalgic®) est une molécule originale, analgésique morphinique et inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; l'affinité pour les récepteurs morphiniques est faible. Le tramadol n'a pas d'effets dopaminergique ou cholinergique. La biodisponibilité par voie orale est excellente (90 %), le pic sérique est atteint en 2 heures, la demi-vie d'élimination est de 5 à 7 heures. L'intoxication aiguë présente des similitudes avec l'overdose par opiacés ; néanmoins l'essentiel des manifestations toxiques semblent plutôt en rapport avec l'inhibition de la recapture des monoamines : agitation, confusion, tachycardie et hypertension [8] . Des convulsions de courte durée ont été observées. La dose toxique théorique est de l'ordre de 500 mg. La toxicité du tramadol est majorée lors de l'ingestion concomitante de fluoxétine et d'amitriptyline qui sont des inhibiteurs enzymatiques du métabolisme du tramadol. Le traitement est symptomatique.

Antidépresseurs

De nouvelles classes d'antidépresseurs sont apparues ces dernières années ; très largement prescrites, leur toxicité aiguë est beaucoup moins importante que celles des classiques antidépresseurs tricycliques [9] .

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Appelés également antidépresseurs sérotoninergiques, il s'agit en 1998 de la fluvoxamine (Floxyfral®), de la fluoxétine (Prozac®), de la paroxétine (Deroxat®), du citalopram (Seropram®), et de la sertraline (Zoloft®). De nouvelles molécules apparaissent régulièrement. Le terme de sélectivité regroupe en fait deux caractéristiques : le blocage spécifique de la recapture de la sérotonine d'une part, mais également l'absence de fixation sur les récepteurs postsynaptiques, cholinergiques, antihistaminiques, et adrénergiques, d'autre part ; cette absence de fixation postsynaptique explique la réduction des effets secondaires habituellement observés avec les antidépresseurs tricycliques. Contrairement aux antidépresseurs tricycliques qui partagent un noyau commun, les ISRS ont des structures chimiques assez différentes les uns des autres, bien qu'ayant un effet commun sérotoninergique. C'est l'une des raisons pour lesquelles l'analyse toxicologique en routine est impossible. Dans la majorité des cas, l'intoxication aiguë est bénigne, pratiquement asymptomatique ou avec des symptômes peu marqués : quelques troubles digestifs, une somnolence. Une dépression importante du système nerveux central est rare, plus souvent le fait d'une association à d'autres molécules psychotropes. Des signes anticholinergiques peuvent être observés avec la fluoxétine et la paroxétine. Des convulsions, des troubles du rythme ou de la conduction, ont été observés de façon exceptionnelle avec la fluvoxamine, la fluoxétine, le citalopram [10] [11] [12] [13] .

On peut dire d'une façon générale que la littérature actuelle est plutôt rassurante ; cependant il est possible que le recul que nous avons sur ces intoxications soit insuffisant. Ainsi, une certaine prudence doit être quand même recommandée dans la prise en charge de ces intoxiqués, en particulier sur les modalités de surveillance. Le danger principal de ces nouveaux antidépresseurs est l'apparition éventuelle d'un syndrome sérotoninergique lors d'une association avec d'autres molécules, même à doses thérapeutiques (cf. ci-dessus).

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

Il s'agit en 1998 du milnacipram (Ixel®) et de la venlafaxine (Effexor®). On retrouve, comme avec les ISRS, l'absence de fixation sur les récepteurs postsynaptiques, cholinergiques, antihistaminiques, et adrénergiques, ce qui explique la réduction des effets secondaires habituellement observés avec les antidépresseurs tricycliques. Nous n'avons pas assez de recul sur la toxicité des IRSNA en clinique ; il semble cependant qu'elle soit faible. La plupart des intoxications aiguës sont peu ou pas du tout symptomatiques. Des troubles digestifs, une somnolence, peuvent être observés. Les IRSNA n'ont a priori pas de toxicité cardiaque. Comme avec les ISRS, la survenue d'un syndrome sérotoninergique est possible lors de certaines associations (IMAO non réversibles en particulier).

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase sélectifs de type A (IMAO-A)

Utilisés comme antidépresseurs de deuxième intention, les IMAO augmentent la concentration synaptique des catécholamines (dopamine, noradrénaline) et de la sérotonine, en inhibant les monoamines oxydases (MAO) impliquées dans le catabolisme de ces substances. Les IMAO classiques inhibent les MAO A et B de façon irréversible. Les IMAO-A inhibent de façon réversible, compétitive et spécifique, la monoamine oxydase de type A (métabolisant surtout la sérotonine et la noradrénaline) : toloxatone (Humoryl®), moclobémide (Moclamine®). L'activité inhibitrice de la moclobémide est plus puissante que celle de la toloxatone. À effets thérapeutiques comparables, ces molécules sont beaucoup plus maniables et mieux tolérées que les IMAO classiques. L'intoxication aiguë isolée est le plus souvent sans gravité pour des doses ingérées inférieures à 2 à 3 g. Au-delà, peuvent apparaître une somnolence, plus rarement un coma, des myoclonies, un syndrome pyramidal, une tachycardie sinusale, plus rarement une bradycardie [6] [9]. La gravité de l'intoxication est surtout la conséquence d'une association avec d'autres molécules, comme un antidépresseur tricyclique ou un ISRS, et à l'apparition éventuelle d'un syndrome sérotoninergique.

SOUSSION CHIMIQUE

Les propriétés de certaines molécules, comme les benzodiazépines, sont parfois utilisées à des fins délictueuses (vols d'argent, de chèques ou cartes de crédit, relations sexuelles non consenties librement, etc.) [14]. Les victimes sont passives, comme soumises à l'agresseur, et ne se souviennent pas de l'événement. Les benzodiazépines à courte demi-vie sont les plus utilisées (triazolam, flunitrazépam, lorazepam). D'autres produits, comme les phénothiazines, les antihistaminiques, ou même l'hydroxybutyrate de sodium (gamma-OH), utilisé abusivement en particulier en Amérique du Nord pour ses effets euphorisants [15], ont été utilisés. Les victimes potentielles sont les plus faciles à entraîner et à persuader : les enfants, les adolescents, les personnes âgées ; les jeunes femmes sont particulièrement exposées aux agressions sexuelles. L'utilisation d'une telle soumission chimique chez l'enfant permet de parler d'enfant " battu chimiquement ".

Dès lors qu'il y a suspicion de soumission chimique (victime amnésique par exemple), le médecin doit être très rigoureux dans sa démarche diagnostique : recherche d'antécédents, traitements en cours, examen clinique complet, neurologique en particulier, analyse toxicologique. Tout examen complémentaire pouvant aider au diagnostic doit être demandé : électroencéphalogramme, examen tomodensitométrique, par exemple. Il est important de garder des prélèvements de sang et d'urines pour une analyse toxicologique la plus complète possible. En somme, sans prendre position sur l'éventualité d'un délit, le médecin doit tout faire pour réunir les éléments cliniques et paracliniques nécessaires au diagnostic et doit penser à préserver au mieux les données d'examen en vue d'une éventuelle expertise.

ÉPURATION DIGESTIVE

Une conférence de consensus organisée en 1992 sur l'épuration digestive [16] avait déjà permis de réfléchir à l'intérêt éventuel des vomissements provoqués, du lavage gastrique, et du charbon activé dans les intoxications aiguës. La tendance générale était à l'abandon des vomissements provoqués, à des indications plus restreintes du lavage gastrique, et à une mise en avant du charbon activé comme seul moyen d'épuration digestive. Plus récemment des prises de position communes à plusieurs sociétés savantes européennes et nord-américaines ont été publiées [17] [18] [19]. Elles sont le résultat d'un travail commun de l'EAPCCT (European association of poisons centres and clinical toxicologists) et de l'AACT (American academy of clinical toxicology). Les conclusions de ce travail ont été adoptées par l'ABAT (American board of applied toxicology) et la CACC (Canadian association of control centers). Les résumés de ces prises de position sont rapportés ci-après.

Sirop d'ipéca

" Le sirop d'ipéca ne doit pas être administré systématiquement, lors de la prise en charge d'un patient intoxiqué. La quantité de marqueur épurée par l'ipéca, dans des conditions expérimentales, est très variable et diminue avec le temps. Il n'y a pas de preuve clinique de l'effet bénéfique du sirop d'ipéca sur l'évolution des patients et son utilisation en routine dans les services d'urgence doit être abandonnée. Les données sont insuffisantes pour recommander ou condamner l'utilisation d'ipéca peu après une intoxication. L'ipéca peut retarder l'administration, ou réduire l'efficacité, du charbon activé, des antidotes oraux, et de l'irrigation intestinale. L'ipéca ne doit pas être administré à un patient présentant des troubles de conscience, ou à un patient qui a ingéré un produit caustique ou un hydrocarbure avec alors un risque important d'inhalation. "

[17]

L'affaire est claire maintenant. Jamais aucune preuve clinique n'a été apportée de l'intérêt du sirop d'ipéca. Compte tenu de ses effets secondaires éventuels, il doit être considéré comme obsolète.

Lavage gastrique

" Le lavage gastrique ne doit pas être pratiqué systématiquement lors d'une intoxication aiguë. La quantité de marqueur épurée par le lavage gastrique dans des conditions expérimentales est très variable et diminue avec le temps. Il n'y

a pas de preuve certaine d'un éventuel effet clinique bénéfique ; le lavage gastrique peut entraîner une morbidité significative. Le lavage gastrique ne doit pas être envisagé à moins que le patient n'ait ingéré une quantité potentiellement dangereuse (life-threatening) d'un toxique et qu'il puisse être réalisé dans les 60 minutes suivant l'intoxication. Même dans ce cas, aucun effet clinique bénéfique n'a été retrouvé dans les études contrôlées. Le lavage gastrique est contre-indiqué lorsque les réflexes de protection des voies aériennes sont absents, à moins que le patient ne soit intubé. Il est également contre-indiqué lors de l'ingestion de produits caustiques ou d'hydrocarbures avec risque important d'inhalation. " [18]

Cette prise de position est beaucoup plus dure que celle du consensus de 1992. Elle laisse entendre que le lavage gastrique n'a finalement pas beaucoup d'intérêt. Le lavage gastrique est sans doute encore trop souvent pratiqué ; mais est-il toujours vraiment prescrit, au sens d'une véritable prescription médicale ? Faut-il abandonner le lavage gastrique ? Sûrement oui dans un très grand nombre d'intoxications peu graves, mettant en cause des toxiques uniquement fonctionnels et à potentiel toxique modéré (la majorité des cas). Mais aucune réponse définitive ne peut être donnée de façon péremptoire pour l'intoxication grave. En réalité, la prescription est faite au cas par cas en se posant chaque fois la question du bénéfice attendu et des risques éventuels ; dans de nombreux cas, les risques éventuels sont en effet plus importants que le bénéfice attendu.

Charbon activé (en dose unique)

" Le charbon activé en dose unique ne doit pas être administré de façon systématique lors de la prise en charge d'un patient intoxiqué. Les études chez le volontaire sain ont montré que l'efficacité du charbon activé décroît avec le temps ; elle est maximale dans l'heure qui suit l'intoxication. L'administration de charbon activé peut être envisagée si le patient a ingéré une quantité potentiellement toxique d'un poison (absorbable par le charbon activé) jusqu'à une heure avant ; les données sont insuffisantes pour recommander ou condamner le charbon activé plus d'une heure après l'intoxication. Il n'y a pas de preuve de l'efficacité du charbon activé sur l'évolution clinique. Le charbon activé ne doit pas être administré si les voies aériennes du patient ne sont pas protégées. " [19]

Ce texte permet de rappeler que la démonstration de l'efficacité du charbon activé a toujours été faite chez le volontaire sain sur des observations pharmaco- ou toxicocinétiques. Aucune étude clinique contrôlée ne permet de mettre en avant une quelconque réelle efficacité clinique. Ce texte rappelle aussi la nécessité d'une administration précoce. Passé le délai d'une heure après l'ingestion du toxique, il est possible qu'aucune méthode d'épuration digestive ne soit efficace en réalité.

INTOXICATIONS EN VOIE DE DISPARITION

Certaines intoxications aiguës devraient bientôt disparaître, les médicaments en cause ayant été retirés du marché en raison de certains de leurs effets secondaires. On peut ainsi citer parmi les médicaments supprimés ces dernières années [20] quelques intoxications ou surdosages assez fréquents [21] .

- Le zipéprol (ancien Respilène®), antitussif périphérique ayant également une action anticholinergique et une action centrale. Ses propriétés psychodysléptiques expliquaient un usage toxicomane. La survenue de convulsions lors de l'usage toxicomane, ainsi que ce détournement d'usage, ont entraîné son retrait du marché en 1995. Le Respilène® actuel contient un dérivé morphinique, la pholcodine.
- La minaprine (Cantor®), psychotrope antidépresseur. À fortes doses, elle est antagoniste de la glycine et du GABA, et possède une action proche de la strychnine. L'intoxication aiguë se traduit par des convulsions précoces, voire un état de mal qui peut évoluer vers le coma post-critique. La survenue d'agranulocytoses lors de son utilisation thérapeutique ont justifié l'arrêt de commercialisation en 1996.
- La terféndine (Teldane®), antihistaminique H1 qui entraîne essentiellement une dépression nerveuse centrale. La survenue exceptionnelle de torsades de pointes ont entraîné son retrait du marché en 1997.
- L'atrium 100 mg (1997). La forme à 300 mg existe toujours, mais la survenue d'atteintes hépatiques lors de traitements prolongés a limité les indications au sevrage alcoolique, le traitement ne devant pas dépasser 4 semaines. Association de carbamates (fébarbamate et difébarbamate) et de phénobarbital, l'intoxication aiguë associe les signes de l'intoxication par barbituriques (dépression nerveuse centrale) aux signes de l'intoxication par carbamates médicamenteux (dépression nerveuse centrale, insuffisance circulatoire aiguë).
- Les anorexigènes sérotoninergiques (Isoméride®, Pondéral®) dont l'intoxication aiguë est comparable à une intoxication par amphétamines. Leur responsabilité dans l'apparition de valvulopathies a entraîné leur retrait du marché en 1997.

RÉFÉRENCES

- 1 Sporer KA. The serotonin syndrome. Drug Safety 1995 ; 13 : 94-104
- 2 Martin TG. Serotonin syndrome. Ann Emerg Med 1996 ; 28 : 520-6
- 3 Baubet T, Peronne E. Le syndrome sérotoninergique : revue critique de la littérature. Rev Méd Interne 1997 ; 18 : 380-7
- 4 Robert P, Senard JM, Fabre M, Cabot C, Cathala B. Syndrome sérotoninergique lors d'une intoxication aiguë aux antidépresseurs. Ann Fr Anesth Réanim 1996 ; 15 : 663-5
- 5 Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991 ; 148 : 705-13

- 6 Hantson Ph, Baud F. Intoxications aiguës médicamenteuses. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Toxicologie-Pathologie professionnelle. 16-001-G-10. 1995 : 28 p*
- 7 Tracqui A, Tournoud C, Flesch F, Kopferschmitt J, Kintz P, Deveaux M et al. Intoxications aiguës par traitement substitutif à base de buprénorphine haut dosage. *Presse Med 1998 ; 27 : 557-61*
- 8 Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D, Benson BE, Ruskosky DR, Stancavage MM et al. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. *J Toxicol Clin Toxicol 1997 ; 35 : 361-4*
- 9 Harry P. Intoxications aiguës par les nouveaux psychotropes. *Rev Prat 1997 ; 47 : 731-5*
- 10 Personne M, Sjöberg G, Persson H. Citalopram overdose. Review of cases treated in swedish hospitals. *J Toxicol Clin Toxicol 1997 ; 35 : 237-40*
- 11 Borys DJ, Setzer SC, Ling LJ et al. Acute fluoxetine overdose: a report of 234 cases. *Am J Emerg Med 1992 ; 10 : 115-20*
- 12 Garnier R, Azoyan P, Chataigner D, Taboulet P, Delattre D, Efthymiou ML. Acute fluvoxamine poisoning. *J Intern Med Res 1993 ; 21 : 197-208*
- 13 Lau GT, Horowitz BZ. Sertraline overdose. *Acad Emerg Med 1996 ; 3 : 132-136*
- 14 Bismuth C, Dally S, Borron SW. Chemical submission: GHB, benzodiazepines, and other knock out drops. *J Toxicol Clin Toxicol 1997 ; 35 : 595-8*
- 15 Tunnicliff G. Sites of action of gamma-hydroxybutyrate (GHB). A neuroactive drug with abuse potential. *J Toxicol Clin Toxicol 1997 ; 35 : 581-90*
- 16 Lejone JL, Elkharrat D, Lapandry C, Leblanc JP, Robert R, Saint-Martin J et al. Épuration digestive lors des intoxications aiguës. *Réan Urg 1993 ; 2 (2 bis) : 169-75*
- 17 Krenzelo EP, McGuigan M, Lheureux P. Position statement: Ipecac syrup. *J Toxicol Clin Toxicol 1997 ; 35 : 699-709*
- 18 Vale JA. Position statement: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol 1997 ; 35 : 711-9*
- 19 Chyka PA, Seger D. Position statement: single-dose activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol 1997 ; 35 : 721-41*
- 20 Dorosz Ph. *Guide pratique des médicaments. Paris : Maloine, 18e édition. 1998*
- 21 Descotes J, Testud F, Frantz P. *Les urgences en toxicologie . Paris : Maloine. 1992*