

## Étude de cas / Case report

# Un cas d'arrêt cardiorespiratoire suite à une intoxication volontaire par le pentobarbital

## *A case report of cardiorespiratory arrest following a voluntary intoxication by pentobarbital*

Younes Ait Tamlihat<sup>1,3,\*</sup>, Emeric Gallard<sup>2</sup>, Jean Philippe Redonnet<sup>2</sup>, Khalid Boussif<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de réanimation, Centre hospitalier de Lourdes, 2 avenue Alexandre Marqui, 65100 Lourdes, France

<sup>2</sup> Service des urgences, Centre hospitalier de Lourdes, 2 avenue Alexandre Marqui, 65100 Lourdes, France

<sup>3</sup> Service anesthésie centre hospitalier de Périgueux, 80 avenue Georges Pompidou, 24019 Périgueux Cedex, France

**Résumé – Introduction :** Malgré la baisse d'utilisation et de commercialisation des barbituriques à action rapide, des cas d'intoxications graves par ces produits sont encore constatés. **Méthode et résultats :** Nous rapportons une observation d'arrêt cardiorespiratoire récupéré chez une jeune femme de 25 ans secondaire à une tentative d'autolyse médicamenteuse par le pentobarbital dont la concentration sérique était de 85,1 mg/L (dosage effectué par chromatographie en phase liquide à haute performance) puis diminuée à 2 mg/L après 36 heures d'hémofiltration. L'évolution s'est faite vers un tableau d'éveil sous cortical sur encéphalopathie postanoxique sévère. **Conclusion :** L'épuration extrarénale peut permettre une baisse plus rapide de la concentration sérique du pentobarbital, mais ses indications doivent répondre à des objectifs thérapeutiques.

**Mots clés :** Intoxication, arrêt cardiorespiratoire, pentobarbital, hémofiltration, hémofiltration

**Abstract – Introduction:** Despite the decline in the use and marketing of short-acting barbiturates, cases of severe poisoning by these products are still observed. **Method and results:** We report the observation of cardiac arrest in a young woman of 25 years secondary to attempted drug autolysis by pentobarbital whose serum concentration was 85.1 mg/L (assay performed by high-performance liquid chromatography) then decreased to 2 mg/L after 36 hours of hemofiltration. The clinical course was that of a subcortical wakeup of severe postanoxic encephalopathy. **Conclusion:** Renal replacement therapy may allow a more rapid decline in serum concentration of pentobarbital, but it must meet treatment goals.

**Key words:** Poisoning, cardiorespiratory arrest, pentobarbital, continuous veno-venous hemofiltration, continuous veno-venous hemodiafiltration

Reçu le 14 mai 2013, accepté après modifications le 6 décembre 2013

Publication en ligne le 26 mars 2014

## 1 Introduction

Le Doléthal® est un produit utilisé en médecine vétérinaire pour l'euthanasie des animaux de compagnie. Son principe actif est le pentobarbital sodique avec une concentration de 200 mg/mL sous forme de solution injectable en flacon de 100 et 250 mL. Nous présentons une observation d'un arrêt cardiorespiratoire secondaire à une tentative d'autolyse par ingestion orale d'environ 40 mL de ce produit.

## 2 Observation

Il s'agissait d'une femme de 25 ans, aide vétérinaire, ne prenant aucun traitement et sans antécédent pathologique notable. Dans un contexte de rupture sentimentale, cette jeune femme avait prévenu son entourage de l'intention de se suicider via un message téléphonique. Deux heures plus tard, elle était retrouvée inconsciente par un proche, qui l'a conduite directement à l'hôpital. À son arrivée aux urgences, la patiente était en arrêt cardiorespiratoire et a immédiatement bénéficié d'une réanimation cardio-pulmonaire. Quatre milligrammes d'adrénaline et deux chocs électriques externes ont

\* Correspondance : Younes Ait Tamlihat, [younes1977\\_7@hotmail.fr](mailto:younes1977_7@hotmail.fr)

été nécessaires au retour à une activité cardiaque spontanée, obtenue après 15 min de réanimation. L'hémodynamique était instable et a nécessité un remplissage vasculaire et la mise sous noradrénaline à raison de 1 µg/kg/min.

À son admission dans le service de réanimation, la patiente présentait une hypothermie profonde à 30,6 °C, un score de Glasgow à trois hors sédation, des pupilles intermédiaires aréactives, une aréflexie ostéo-tendineuse et une absence des réflexes du tronc cérébral. La tension artérielle était à 58/42 mmHg avec mise en évidence à l'échocardiographie transthoracique d'une hypocontractilité globale. L'électrocardiogramme inscrivait un rythme sinusal régulier et une onde T aplatie en rapport avec une hypokaliémie à 3 mmol/L. Le bilan biologique montrait également une cytolysé hépatique (ASAT = 138 UI/L, ALAT = 179 UI/L) et une acidose métabolique hyperlactémique (pH = 7,20; HCO<sub>3</sub> = 15 mmol/L, lactate à 9,1 mmol/L). La recherche toxicologique initiale dans le sang était négative pour les benzodiazépines, les tricycliques et les barbituriques (technique d'immunodosage par inhibition turbidimétrique en particule). En revanche dans les urines, les barbituriques recherchés par technique immunochromatographique revenaient positifs. La prise en charge initiale comprenait un réchauffement cutané visant une température entre 32 et 34 °C, un remplissage vasculaire et l'adjonction d'un inotrope avec monitoring hémodynamique (méthode de thermomodulation transpulmonaire). Un angiogramme cérébral était réalisé et a permis d'éliminer le diagnostic de mort encéphalique. Devant le tableau clinique de coma barbiturique, une épuration extrarénale par hémofiltration veino-veineuse continue (CVVHF) a été débutée à quelques heures de l'admission dans le service. À noter que deux seringues de 20 mL chacune contenant des traces de liquide rose ont été retrouvées devant le corps de la patiente. Aucune ecchymose ni point de ponction n'a été retrouvé à l'examen clinique initial. Le courrier laissé par la patiente et retrouvé secondairement par la famille mentionnait la nature et la quantité du produit utilisé dans cette intoxication. Ces données confortaient les éléments anamnestiques rapportés précédemment par l'entourage professionnel. Le produit en cause est à usage purement vétérinaire et contient du pentobarbital. L'heure de prise demeurait inconnue mais la quantité ingérée par voie orale était estimée à 8 g de pentobarbital. Son dosage plasmatique effectué à H2 du démarrage de la dialyse par chromatographie en phase liquide haute performance s'élevait à 85,1 mg/L. L'hémofiltration a duré 36 h, permettant un réchauffement cutané vers une normothermie à partir de J2 et la diminution de la concentration plasmatique du pentobarbital à 2 mg/L à J4.

L'évolution initiale était marquée par une stabilité neurologique, par un sevrage en noradrénaline en moins de 24 h et en Dobutamine à J2 permis par le retour à la normalité de la contractilité myocardique. L'évolution ultérieure était marquée par l'apparition à J5 de myoclonies de la face et des membres pouvant s'intégrer dans un tableau d'état de mal épileptique (EME). L'électroencéphalogramme (EEG) a confirmé l'EME ainsi que sa régression sous un lourd traitement par 3 g/jour de lévétiracétam, 40 mg/jour de diazépam et 250 mg/jour de fosphénytoïne. Aucune activité épileptique patente n'a été objectivée par la suite sur les différents EEG réalisés. En revanche il persistait une souffrance cérébrale diffuse avec alternance des

tracés  $\leq$  alpha coma  $\geq$  et  $\leq$  thêta coma  $\geq$ . Cliniquement on assistait à une ouverture spontanée des yeux à partir de J22, sans exécution des ordres simples ni clignement à la menace. Une trachéotomie était réalisée à J14 permettant le sevrage de la ventilation mécanique à J21. La patiente a été transférée au centre d'éveil à J34 en ventilation spontanée sur trachéotomie en air ambiant, alimentée par sonde de gastrostomie et avec un tableau neurologique d'éveil sous cortical.

### 3 Discussion

Le pentobarbital est un barbiturique à durée d'action intermédiaire (4–8 h). Il n'est plus à usage humain en France mais est fréquemment employé en médecine vétérinaire. Son délai d'action par voie intraveineuse est quasi instantané et varie entre 20 et 60 min par voie orale. Son absorption digestive est rapide, il est métabolisé presque exclusivement au niveau hépatique et éliminé au niveau urinaire sous forme des métabolites inactifs. Il est liposoluble et atteint donc les organes riches en lipides comme le système nerveux central et le tissu adipeux. Ce dernier constitue un réservoir avec réalimentation intermittente de la circulation sanguine. L'intoxication au pentobarbital peut provoquer rapidement un coma profond avec arrêt cardiorespiratoire comme chez notre patiente. Celui-ci est la conséquence d'une dépression des centres respiratoires avec probable participation d'une vasoplégie et de l'effet inotrope négatif des barbituriques. Au niveau central on peut assister à l'abolition des réflexes du tronc et un silence à l'EEG comme en situation de mort encéphalique [1]. Quant à l'hypothermie, elle est liée à l'inhibition des mécanismes thermorégulateurs et peut participer à la genèse de l'arrêt cardiaque. Elle peut atteindre des chiffres très faibles et se prolonger tant que la barbitémie reste très élevée.

La recherche toxicologique est une étape primordiale dans les démarches étiologiques d'une intoxication aiguë. Cependant les différentes techniques utilisées actuellement au laboratoire pour cette enquête sont nombreuses et ont des limites et des pièges méconnus par le clinicien. Ceci incite à une discussion collégiale avec le biologiste pour établir, voire parfois élargir la liste de ce screening dans cette observation. Dans cette observation la recherche qualitative des barbituriques initiale au niveau plasmatique par technique automatisée en immunodosage par inhibition turbidimétrique en particule n'a ciblé que le phénobarbital. Au niveau des urines, le test de dépistage a été réalisé par une technique immunochromatographique par méthode de compétition avec un seuil de détection en sécobarbital égal à 300 ng/mL. Ce test est également sensible à d'autres barbituriques dont le pentobarbital, expliquant sa positivité dans ce cas. D'autres techniques peuvent être utilisées pour des dosages quantitatifs des barbituriques comme la spectrophotométrie de Bourdon-Yonger, la chromatographie en phase gazeuse et la chromatographie liquide à haute performance, mais les spécificités de ces méthodes semblent différentes, ce qui rend difficile la comparaison directe des taux sanguins de pentobarbital publiés dans la référence [2]. Dans une étude qui s'est intéressée à la toxicocinétique du pentobarbital, les auteurs ont classé les concentrations sanguines en trois niveaux : thérapeutique de 1 à 10 µg/mL, toxique de 10 à 24 µg/mL et, enfin, létal au-delà de 24 µg/mL [3]. Dans un cas

de suicide par injection intraveineuse de 5 g de pentobarbital, la concentration sérique dosée également par chromatographie en phase liquide haute performance était de 67 mg/L le premier jour pour atteindre 14,5 mg/L le 4<sup>e</sup> jour puis 1 mg/L le 7<sup>e</sup> jour [4]. Cette décroissance spontanée semble très lente par rapport à notre cas où la concentration de pentobarbital atteignait 2 mg/L dès le 4<sup>e</sup> jour après une épuration extrarénale de 36 h. Compte tenu de l'indisponibilité du dosage quantitatif du pentobarbital dans notre établissement, nous n'avons pas réalisé de surveillance rapprochée de la pentobarbitalémie durant la dialyse. Les deux dosages dont nous disposons ont été effectués au centre hospitalier universitaire le plus proche. Notre objectif était de s'assurer que la concentration plasmatique redevient négative et/ou dans la zone thérapeutique afin d'atténuer les effets sévères observés chez la patiente (défaillance circulatoire, hypothermie profonde, coma et dépression respiratoire). La demi-vie d'élimination du pentobarbital chez un adulte sain est comprise entre 15 et 50 h, mais reste très dépendante de la dose. Certains auteurs ont prouvé le raccourcissement de ce délai d'élimination avec un recours à l'épuration rénale en mode hémodiafiltration veino-veineuse continue, que ce soit en cas d'intoxication sévère, ou en cas de surdosage lorsque le pentobarbital était utilisé à visée thérapeutique [5,6].

#### 4 Conclusion

L'intoxication au pentobarbital reste grave et nécessite une prise en charge symptomatique adaptée au toxidrome et à la toxicocinétique du produit. Les techniques de recherche des barbituriques disponibles dans un laboratoire doivent être

connues du clinicien ainsi que leurs limites. Sur le plan thérapeutique, l'hémofiltration peut permettre une baisse plus rapide de son taux sérique.

**Conflits d'intérêts.** Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

#### Références

1. Molina DK, McCutcheon JR, Rulon JJ. Head injuries, pentobarbital, and the determination of death. *Am J Forensic Med Pathol.* 2009; 30(1): 75–77.
2. Romain N, Giroud C, Michaud K, Mangin P. Suicide by injection of a veterinarian barbiturate euthanasia agent: report of a case and toxicological analysis. *Forensic Sci Int.* 2003; 131(2-3): 103–107.
3. Koyama K, Suzuki R, Yoshida T, Kikuno T. Usefulness of serum concentration measurement for acute pentobarbital intoxication in patients. *Chudoku Kenkyu.* 2007; 20(1): 45–53.
4. Zanifé D, Schmitt C, Balzani C, Ichai C, Lavrut T, Tichadou L, de Haro L. Une observation de suicide d'un vétérinaire par pentobarbital et dexmédétomidine. *Ann Toxicol Anal.* 2012; 24(3): 149–151.
5. Bironneau E, Garrec F, Kergueris MF, Testa A, Nicolas F. Hemodiafiltration in pentobarbital poisoning. *Ren Fail.* 1996; 18: 299–303.
6. Jae-Myeong L, Young-Joo L, Eun-Sook B, In-Soo C, Se-Hyuk K. Use of continuous venovenous hemodiafiltration to enhance the elimination of serum pentobarbital before diagnosis of brain death. *J Korean Soc Transplant.* 2012; 26(2): 120–124.