

MEPROBAMATE

DEFINITION

Le méprobamate est un médicament psychotrope, chef de file de la classe des carbamates. Il reste actuellement le seul représentant commercialisé de cette classe avec le felbamate (Taloxa®) utilisé depuis 1995 comme anti-épileptique.

Le méprobamate a une action anxiolytique, sédative et myorelaxante. Il agit en inhibant les circuits synaptiques des centres thalamiques, hypothalamiques et corticaux et réduit les post-décharges rhinencéphaliques. Commercialisé sous forme de comprimés à 250 ou 400 mg, il est indiqué dans le traitement des états anxieux légers à sévères, et dans le traitement des contractures douloureuses réflexes. Il est également disponible sous forme de solution pour injections intra-musculaires (400 mg/ampoule de 5 ml) dans le traitement des états aigus d'anxiété ou d'agitation, pré-delirium et *delirium tremens*, en prémédication des endoscopies et des petites interventions (sédation pré et post-opératoire) et dans le traitement des contractures douloureuses réflexes. En pratique, il est souvent utilisé comme anxiolytique ou sédatif-hypnotique et est préféré aux benzodiazépines chez les sujets ayant des antécédents d'abus médicamenteux.

En France, il est à l'origine d'environ 5 % des intoxications par les psychotropes et pose souvent un problème grave, par ses complications cardiovasculaires.

Synonymes : nom de spécialité : Equanil®. Deux spécialités contiennent également du méprobamate en association avec d'autres principes actifs : Précyclan®, Kaologais®.

PHARMACOCINETIQUE

Pic plasmatique (Tmax)	1 à 3 heures NB : possibilité de formation de conglomérats intra-gastriques, constitués de comprimés non dissous, à l'origine d'un phénomène de réabsorption plus tardive du produit.
Fixation protéique	20 %.
Métabolisme	Hépatique, par hydroxylation (10 %) et glucuroconjugaison (65 %).
Demi-vie d'élimination plasmatique	6 à 16 heures.
Élimination	Environ 90 % dans les urines (dont 10 % sous forme inchangée) ; 10 % dans les selles.

INDICATION DU DOSAGE

– Aide au diagnostic d'intoxication aiguë volontaire, à visée suicidaire par le méprobamate : il existe des techniques colorimétriques de dépistage pour une orientation qualitative et des techniques quantitatives pour préciser le niveau de l'intoxication et guider l'attitude thérapeutique.

Les symptômes cliniques de surdosage sont une somnolence avec ébriété et hypotonie musculaire, un coma, le plus souvent calme, une défaillance respiratoire et une insuffisance circulatoire. Au cours d'intoxications sévères, le méprobamate a une toxicité cardiaque directe par effet inotrope négatif.

NB : la formation de conglomérats gastriques est responsable d'une évolution triphasique des symptômes avec coma, réveil de courte durée (< 12 heures) puis réapparition du coma après reprise du transit et réabsorption du produit.

– Suspicion d'intoxication chronique, devant l'apparition d'effets secondaires ou de signes de toxicité. Les principaux effets indésirables sont une somnolence diurne notamment en début de traitement, des troubles neurologiques (céphalées, vertiges...), des réactions allergiques générales (bronchospasme, anurie) et une agranulocytose (rare).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

Prélever juste avant l'administration suivante (concentration résiduelle) en cas de suspicion d'intoxication chronique ou lors de l'apparition des signes de surdosage en cas d'intoxication aiguë.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Dans quel contexte est demandé ce dosage (suspicion de surdosage chronique, intoxication aiguë involontaire ou à visée suicidaire...) ? Si possible, quantité ingérée, date et heure de(s) (la) prise(s), produits ingérés en même temps ? L'alcool et les autres dépresseurs du système nerveux central (benzodiazépines, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques, morphiniques, neuroleptiques...) majorent la dépression centrale.

METHODES DE DOSAGE

Méthodes de dépistage dans divers liquides biologiques (plasma, sérum, liquide gastrique, urine) : méthodes colorimétriques.

Dosage quantitatif : chromatographie en phase gazeuse

couplée à la spectrométrie de masse ou à un détecteur à ionisation de flamme.

VALEURS DE REFERENCE

Zone thérapeutique usuelle : 10 à 20 mg/l.

En cas d'intoxication aiguë, la concentration plasmatique/sérique est bien corrélée au degré de gravité. Le seuil de toxicité classiquement retenu est 40 mg/l. Jusqu'à une concentration de 50 mg/l, le patient reste habituellement éveillé ; entre 60 et 120 mg/l, il est dans un coma léger. Le risque de coma profond survient lorsque les valeurs dépassent 100 mg/l et les complications cardiovasculaires, lorsqu'elles sont supérieures à 150 mg/l.

En l'absence d'antidote spécifique, le traitement d'une intoxication aiguë associe des mesures évacuatrices (lavage gastrique, administration de charbon activé), la prise en charge des troubles cardiovasculaires (remplissage vasculaire, utilisation de dobutamine) et un traitement épurateur : une épuration extra-rénale est indiquée chez un patient dont l'état clinique est très sévère, ayant des concentrations plasmatiques/sériques de méprobamate \geq 200 mg/l.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Dictionnaire Vidal®.
- Delahaye A., Baud F.J., Lamiable D., Capolaghi B., *Carbamates anxiolytiques*, Encycl Med Biol, Elsevier, Paris, 2003.
- Lavit M., Saivin S., Houin G., *Le méprobamate en toxicologie d'urgence*, Rev Fr Lab 2000; 322:61-63.
- Bartoli M., Berny C., Danel V., et al, *Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves*, Ann Biol Clin 2012 ;70(4) :431-450.