URGENCES 2009

co-fondateurs

Chapitre 69

Intoxication par les cardiotropes

Mécanismes de toxicité cardiaque : implications thérapeutiques. Approche toxicodynamique des thérapeutiques toxicologiques

L. Ducros [1], F. Lapostolle [2], B. Mégarbane [3]

Le texte ci-dessous est issu du travail de l'atelier « cardiotoxicité » des journées scientifiques de la SFMU (Toulouse 2008). Il est la synthèse entre le rapport des experts et les réflexions des participants. Il s'agit d'un texte de référence qui envisage tous des aspects traités dans la session « cardiotoxicité » du congrès Urgences 2009. Nous avons donc choisi de reproduire ce texte in extenso dans ce volume.

1. Introduction

La prise en charge médicale des intoxications aiguës est le plus souvent motivée par la présence d'une détresse neurologique. Cependant, la mortalité des patients conscients apparaît supérieure à celle des patients inconscients (1). Ainsi, les toxiques cardiotropes sont responsables d'une surmortalité. Les intoxications par cardiotropes représentent donc une urgence vitale dont la fréquence et la gravité restent sous-estimées en raison de l'absence de données épidémiologiques en France. Ainsi, un travail récent réalisé en Seine-Saint-Denis, a montré une augmentation en 10 ans de la fréquence des intoxications ayant nécessité

1. *SMUR de Hyères, Centre Hospitalier, av. du Maréchal Juin, BP 82, F-83407 Hyères (Var).*
2. *SAMU 93, EA 3409, Hôpital Avicenne, 93003, Bobigny. frederic.lapostolle@avc.aphp.fr*
3. *Réanimation Médicale et Toxicologique, INSERM U705, Université Paris-Diderot, Hôpital Lariboisière, Paris. bruno-megarbane@wanadoo.fr*

Correspondance : Dr Frédéric Lapostolle, Urgences, SAMU 93, EA 3409. Hôpital Avicenne, 125, rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, France. Tél. : +33 1 48 95 47 85 (Urgences), +33 1 48 96 44 54 (SAMU), +33 1 48 96 44 55 (Secrétariat SAMU). Fax : +33 1 48 96 44 45 (SAMU). E-mail : frederic.lapostolle@avc.aphp.fr

son intervention, alors même que le nombre d'habitants restait stable durant cette période (2). Parmi ces intoxications, les interventions pour intoxication par cardiotropes avaient augmenté de 110 %.

La défaillance circulatoire d'origine toxique survient souvent chez un sujet exempt de pathologie cardiaque. La présence d'un choc lors d'une intoxication est synonyme de surmortalité. Au cours des dix dernières années, la mortalité, des patients intoxiqués hospitalisés en Réanimation Médicale et Toxicologique à l'Hôpital Lariboisière à Paris (environ 4 %, sur un collectif de 3 600 patients), s'élevait à 31 % en présence d'un choc. Sur cette même période, le taux de décès suite à une intoxication par cardiotropes s'élevait de 10 à 23 % en présence d'un choc.

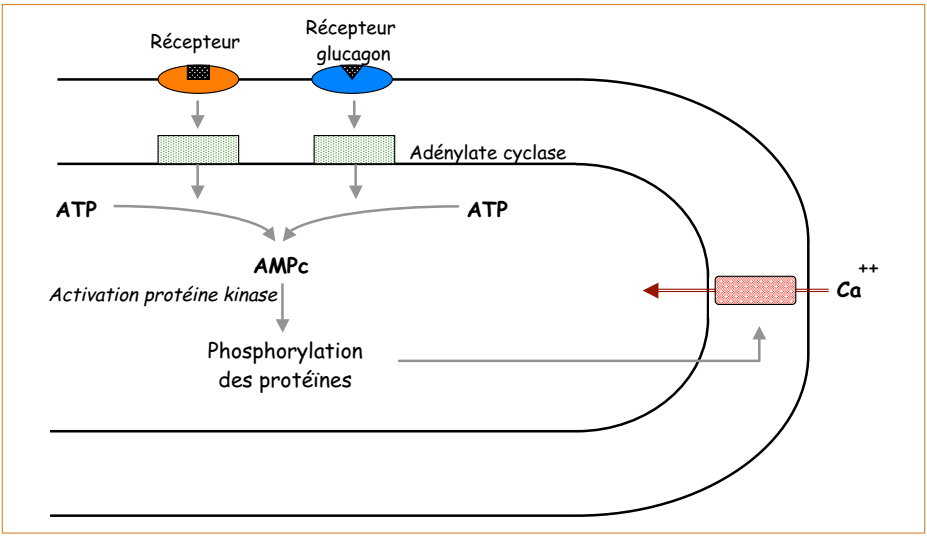
En toxicologie, l'éventail des produits cardiotoxiques est beaucoup plus large que la seule classe des médicaments de cardiologie (3). En effet, de très nombreux produits sont à l'origine d'une toxicité cardiovasculaire, comme certains psychotropes (méprobamate et antidépresseurs tricycliques), antalgiques (colchicine, dextropropoxyphène), drogues (cocaïne, amphétamines), produits industriels (cyanure, éthylène glycol), agricoles (organophosphorés) ou domestiques (monoxyde de carbone). Des baies, des plantes et certains venins peuvent aussi avoir des effets cardiovasculaires marqués. Le mécanisme du choc n'est pas uniciste : effet inotrope négatif (stabilisants de membrane, bêtabloquants, inhibiteurs calciques), dysfonction diastolique (digoxine), troubles du rythme (stabilisants de membrane, digitaliques, cocaïne), troubles de la conduction (stabilisants de membrane, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, digitaliques), myocardite toxique (colchicine, éthylène glycol), nécrose myocardique (cocaïne, CO), hypovolémie (champignons, métaux lourds), vasodilatation artérielle (antihypertenseurs) ou veineuse (dérivés nitrés). La prise en charge des intoxications par cardiotoxiques doit en tenir compte. Dans le cas contraire, le risque d'échec thérapeutique est grand. Les principaux mécanismes de cardiotoxicité et mesures thérapeutiques générales et spécifiques sont développés ici.

2. Mécanismes de toxicité et conséquences cliniques

2.1. Bêtabloquants

Les récepteurs bêta-adrénergiques sont de type bêta-1 prédominants au niveau du cœur et de l'appareil juxta-glomérulaire et bêta-2 prédominants au niveau des muscles lisses (vaisseaux, bronches, utérus...). La stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques active une adénylate cyclase, augmentant l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) qui active des protéines kinases responsables de la phosphorylation de protéines cellulaires **(Figure 1)**. La réponse de la cellule dépend alors de la nature de la protéine phosphorylée. Dans le myocyte par exemple, la phosphorylation des canaux calciques voltage-dépendants est indispensable à l'entrée de calcium dans la cellule. Les bêtabloquants antagonisent de façon compétitive et spécifique les récepteurs bêta-1 adrénergiques, inhibent

Figure 1 – Mécanisme de toxicité cardiaque des β-bloquants et mécanisme d'action du glucagon



l'entrée du Na^+ et Ca^{2+} à la phase 0 de la dépolarisation en diminuant l'AMPc intracellulaire. Leur action sur la contractilité est secondaire à l'inhibition de la libération du Ca^{2+} à partir du réticulum sarcoplasmique. Le blocage des récepteurs bêta-2 adrénergiques des cellules myoépithéliales provoque une diminution de la sécrétion de rénine et donc d'angiotensine II et d'aldostérone. Pour les muscles lisses, il provoque une bronchoconstriction. Par ailleurs, il réduit la glycogénolyse hépatique et inhibe la sécrétion de glucagon.

Les bêtabloquants sont des anti-arythmiques de classe II de Vaughan-Williams. Ils sont à l'origine d'une action chronotrope, inotrope, dromotrope, et bathmotrope négative. Cependant, la famille des bêtabloquants est hétérogène. Certains dérivés comme l'acébutolol, l'aténolol, le bisoprolol et le métoprolol possèdent une sélectivité pour les récepteurs bêta-1 cardiaques qui s'estompe à doses toxiques. D'autres se distinguent par un effet agoniste partiel sur ces récepteurs (activité sympathomimétique intrinsèque) comme le pindolol, l'oxprénolol, et l'alprénolol. Certains bêtabloquants sont dotés d'un effet stabilisant de membrane (ESM), comme le propranolol, l'acébutolol, l'alprénolol, l'oxprénolol, le pindolol, le pentubolol, le nadoxolol et le labétalol. Seul le sotalol est apparenté aux anti-arythmiques de la classe III, responsable d'une augmentation de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire avec allongement du QT sur l'ECG. Enfin, le labétalol se singularise par des propriétés alpha-bloquantes associées.

Deux bêtabloquants, le propranolol et l'acébutolol, rendent compte de plus 80 % des morts par bêtabloquants, en raison de leur fréquence de prescription, probablement aussi en raison de leurs propriétés d'effet stabilisant de membrane (4). Le sotalol qui est un grand pourvoyeur de torsade de pointes alors même que l'effet

bêtabloquant se limite à une bradycardie sans trouble majeur de la conduction et sans choc en l'absence de trouble malin du rythme ventriculaire. Les bêtabloquants sont à l'origine de 3 tableaux cliniques. Le plus fréquent est celui d'une intoxication apparemment asymptomatique et qui va le rester. Dans ces conditions, lorsque l'ECG reste normal dans les 6 heures qui suivent l'intoxication, le patient est autorisé à quitter l'hôpital sauf lors de l'ingestion de formes à libération prolongée. Des données américaines suggèrent que le délai d'apparition des troubles cardiovasculaires réside dans les 6 h suivant l'ingestion en cas d'intoxication monomédicamenteuse. Le deuxième tableau est celui d'une bradycardie sans chute tensionnelle qui ne nécessite pas d'intervention thérapeutique sauf dans le cas de l'intoxication par le sotalol où l'accélération de la fréquence cardiaque au delà de 80/min est nécessaire pour éviter les torsades de pointe. Le troisième tableau est celui d'un état grave soit d'arrêt cardiaque à la découverte soit d'un choc cardiogénique qui va s'installer progressivement. Ainsi 70 % des arrêts cardiaques induits par les bêtabloquants surviennent dans les 24 h qui suivent l'hospitalisation.

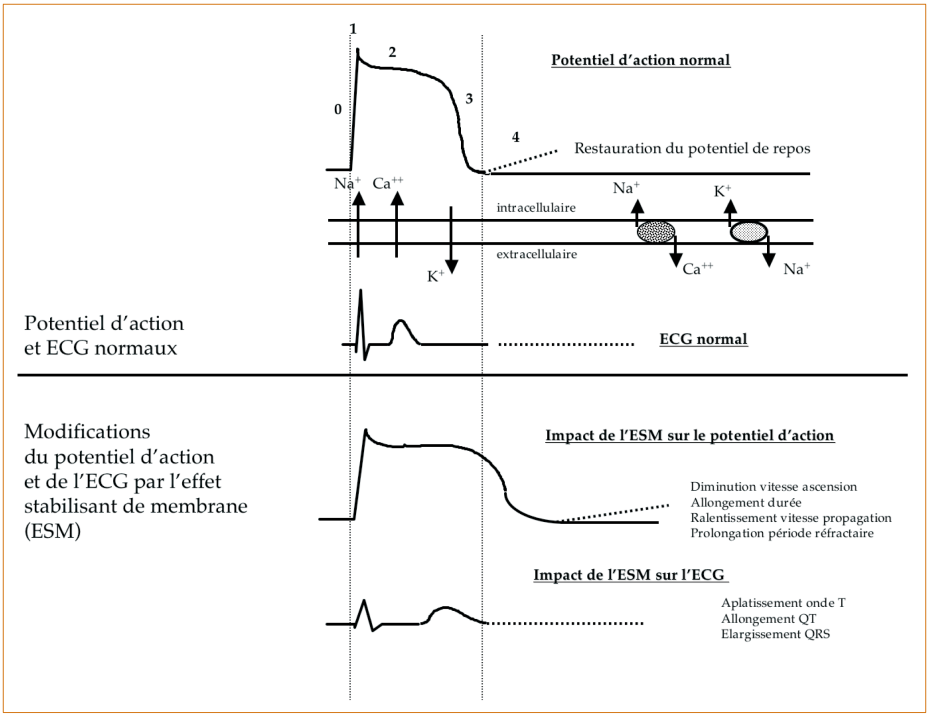
2.2. Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs des canaux calciques L voltage dépendants bloquent l'entrée de calcium dans la cellule, au cours de la phase 0 du potentiel d'action pour les cellules cardiaques pacemaker et en phase 2 pour les cellules contractiles. Aux doses toxiques, les inhibiteurs calciques sont responsables non seulement d'un choc cardiogénique (effet inotrope négatif) mais aussi d'une vasoplégie (5). Ils diminuent la fréquence de décharge du nœud sinusal (effet chronotrope négatif) et ralentissent la conduction à travers le nœud auriculo-ventriculaire (effet dromotrope négatif). La différence de sélectivité tissulaire entre dihydropyridines (nifédipine ou amlodipine) et non-dihydropyridines (vérapamil ou diltiazem) s'atténue aux concentrations toxiques. Le tableau clinique associe troubles hémodynamiques et ECG : l'importance respective des troubles de conduction et du choc (cardiogénique versus vasoplégique) reste cependant dépendante de la molécule incriminée. Ainsi, bradycardie et bloc de conduction s'observent dans 80 % des intoxications par vérapamil et diltiazem, un collapsus dans environ 60 % des cas et un arrêt cardiaque dans 10 % des cas (6). Les symptômes cliniques apparaissent rapidement après l'ingestion. L'insuffisance circulatoire associe une acidose lactique, une insuffisance rénale, des troubles de conscience et une détresse respiratoire. Les inhibiteurs calciques sont désormais à l'origine de la première cause de décès par cardiotoxiques aux États-Unis (7). À côté de la mort précoce d'origine cardiaque, il existe une mortalité retardée liée à une probable toxicité pulmonaire des inhibiteurs calciques responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (ARDS) qui apparaît vers le 3^{e} jour d'une ingestion massive et peut provoquer un décès par hypoxémie réfractaire.

2.3. Les inhibiteurs des canaux sodiques

Le potentiel d'action des cellules contractiles est généré par les mouvements ioniques transmembranaires **(Figure 2)** : entrée massive de sodium dans la cel-

Figure 2 – Potentiel d'action



lule à la phase 0, puis entrée de calcium à la phase 2 et sortie de potassium à la phase 3. Le potentiel de repos est rétabli par les pompes Na^+/K^+-APTPase et Na^+/Ca^{++} membranaires. L'effet stabilisant de membrane ou quinidine-like est lié à l'inhibition des canaux sodiques par de nombreux toxiques **(Tableau 1)**. Les conséquences en sont une diminution de la vitesse d'ascension du potentiel d'action, un ralentissement de la vitesse de propagation et un allongement de la période réfractaire **(Figure 1)**. L'effet sur la durée du potentiel d'action varie selon la classe d'anti-arythmique **(Tableau 2)**. Globalement, la conduction et l'automaticité sont diminuées et le seuil d'excitabilité augmenté. Ceci entraîne des modifications ECG qui s'associent au cours des intoxications les plus graves à des troubles cardiovasculaires, neurologiques et métaboliques mettant en jeu le pronostic vital (8, 9).

Les effets cardiaques des toxiques avec ESM se traduisent sur l'ECG par un aplatissement des ondes T, un allongement du QT (sauf pour les anti-arythmiques de classe IC) et un élargissement des QRS signant un bloc de conduction intra-ventriculaire. La gravité est d'autant plus importante que les QRS sont élargis, en raison du risque de survenue d'arythmies ventriculaires (10-12). Les modifications de l'ECG précèdent l'apparition du collapsus, constituant un élément d'évaluation et de surveillance précieux. Les troubles du rythme ventriculaire sont dus aux phénomènes de réentrée et non à une hyperautomaticité. L'existence d'un

Tableau 1 – Principaux toxiques cardiotropes à l'origine de choc cardiogénique sévère

Classes pharmacologiques	Produits
Toxiques avec effet stabilisant de membrane	
Anti-arythmiques de la classe I de Vaughan Williams	quinidine, lidocaïne, phénytoïne, mexilétine, cibenzoline, tocaïnide, procaïnamide, disopyramide, flécaïnide, propafénone, ...
β-bloquants	propranolol, acébutolol, nadoxolol, pindolol, penbutolol, labétalol, métoprolol, oxprénolol
Antidépresseurs polycycliques	amitritptyline, imipramine, clomipramine, dosulépine, maprotiline
Antiépileptique	carbamzépine
Neuroleptiques	phénothiazines
Antalgiques	dextropropoxyphène
Antipaludéens	chloroquine, quinine
Récréatifs	cocaïne
Toxiques sans effet stabilisant de membrane	
Inhibiteurs calciques d'action cardiaque prédominante	nifédipine, nicardipine, vérapamil, diltiazem, nimodipine, amlodipine, nitrendipine, bépridil perhexiline
Autres cardiotropes	méprobamate, colchicine, bêta-bloquants sans effet stabilisant de membrane, certains antihistaminiques H1, ... organophosphorés, ... aconit, if, syndrome scombroïde...

Tableau 2 – Principaux anti-arythmiques de classe I par sous classes

IA. Allongement : durée PA, période réfractaire efficace et durée repolarisation
Quinidine : Cardioquine®, Longacor®, Quinidurule®, Sérécor®
Disopyramide : Isorythm®, Rythmodan®

IB. Raccourcissement : durée PA et période réfractaire efficace
Lidocaïne : Xylocaïne®, Xylocard®
Mexilétine : Mexitil®
Phénytoïne : Dihydan®

IC. Peu d'effet sur PA et repolarisation
Flécaïdine : Flécaïne®
Propafénone : Rythmol®

I non classés
Aprindine : Fiboran®
Cibenzoline : Cipralan®, Exacor®
Nadoxolol : Bradyl®

PA : potentiel d'action

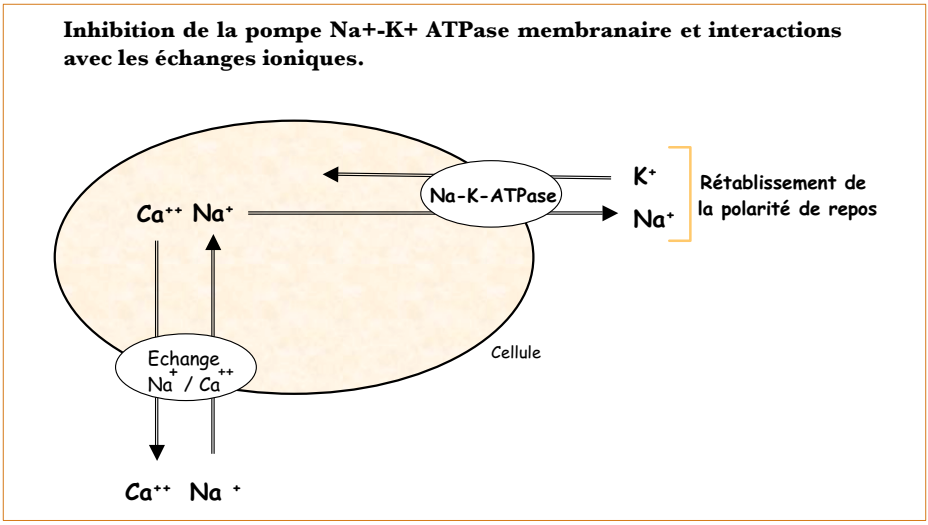
rythme à complexes QRS larges pose un problème de diagnostic différentiel entre un rythme supraventriculaire avec blocage de la conduction intra-ventriculaire et un rythme ventriculaire. L'élargissement progressif des QRS sur les ECG successifs peut représenter un élément d'orientation. Néanmoins, dans tous les cas, la recherche d'une onde P doit être soigneuse. L'ECG avec électrode œsophagienne ou l'échocardiographie permettent le plus souvent de trancher. Des aspects régressifs de syndrome ECG de Brugada peuvent être retrouvés, notamment avec les antidépresseurs tricycliques (13). Un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) est possible mais rare. L'état de choc est cardiogénique, mais peut s'accompagner d'un certain degré de vasoplégie. Un coma volontiers convulsif peut résulter de l'effet toxique ou de l'hypoperfusion cérébrale. Néanmoins, la confusion, l'obnubilation, l'agitation et les convulsions sont les troubles les plus fréquents. Les convulsions représentent un danger particulier car à risque d'hypoxie et d'acidose qui majorent les troubles cardiaques. Les intoxications graves par bêtabloquants lipophiles ou par le dextropropoxyphène peuvent induire une bradypnée ou une apnée centrale. L'hypokaliémie est l'anomalie métabolique la plus fréquente, signant la gravité de l'intoxication (14). Elle est due à la stimulation adrénergique et à un mécanisme de transfert compensateur, impliquant la pompe Na^+/K^+-APTPase membranaire. L'hypoxie et l'acidose métabolique lactique secondaire au collapsus ou aux convulsions répétées, aggravent l'ESM. Dans les formes graves, un SDRA peut apparaître de façon retardée, même en l'absence d'inhalation et se compliquer, comme pour la nivaquine, d'hémorragie intra-alvéolaire.

2.4. Les digitaliques

Le mécanisme d'action des digitaliques passe par l'inhibition de la pompe Na^+/K^+-ATPase membranaire des cellules myocardiques avec augmentation de l'automaticité des fibres de Purkinje, baisse de la vitesse de conduction et de la période réfractaire effective des cellules atriales et ventriculaires ainsi qu'à une déplétion potassique intracellulaire **(Figure 3)**. L'hyperexcitabilité ventriculaire est secondaire à l'inhibition de l'ATPase membranaire et aux oscillations du post-potentiel d'action qui en résultent.

Les patients présentant des troubles digestifs et visuels inhabituels peuvent faire évoquer un surdosage en digitaliques d'autant plus que les anomalies cardiovasculaires n'apparaissent que dès la 6e heure après l'ingestion (15). Il s'agit de troubles de la conduction sino-auriculaire, auriculo-ventriculaire ou intraventriculaire, de troubles de l'automatisme (extrasystoles ventriculaires bigéminées, polymorphes ou bidirectionnelles, rythme jonctionnel accéléré, foyers ectopiques ou phénomènes de réentrée) et de troubles de la repolarisation (onde T aplaties voire négatives, abaissement du point J avec sous-décalage du segment ST sous la forme d'une cupule à concavité supérieure, raccourcissement du segment QT...). Les décès surviennent par fibrillation ventriculaire (65 % des cas), asystolie (25 %) et plus rarement insuffisance circulatoire (10 %).

Figure 3 – Mécanisme de toxicité cardiaque des digitaliques



3. Régulation d'un appel pour suspicion d'intoxications par cardiotropes

Avant l'envoi d'une UMH, le médecin régulateur doit s'efforcer d'interroger le patient ou plus généralement les proches et/ou la famille sur la présence d'une ordonnance qui contiendrait un certain nombre de cardiotropes à fortiori dans une ambiance d'intoxication médicamenteuse volontaire. Lorsque l'intoxication est symptomatique et quelque soit le toxique l'indication d'une médicalisation de l'avant doit être large. Dans le même temps, la recherche d'une place en réanimation doit être faite car si certains de ces patients transitent par les urgences, ils ne doivent en aucun cas y rester. Lorsque la dose supposée ingérée supposée est faible et/ou en l'absence de symptômes, un transport non médicalisé vers un service d'urgence est autorisé.

4. Démarche diagnostique

La confirmation du diagnostic repose en premier lieu sur l'anamnèse et l'examen clinique. L'ECG est un examen obligatoire qui permet, lorsqu'il est répété, de dépister et de suivre l'évolution des troubles.

Des signes associés (toxidrome) peuvent orienter le médecin vers le toxique en cause, en particulier pour les médicaments avec effet stabilisant de membrane identifié sur l'ECG, lorsque l'anamnèse est incertaine, notamment chez un patient confus ou comateux : effet anti-cholinergique pour les antidépresseurs tricycliques ou apparentés, effet opioïde pour le dextropropoxyphène, effet adré-

nergique pour la cocaïne, troubles neurosensoriels pour la chloroquine, bradycardie pour les bétabloquants.

La pression artérielle est un examen indispensable de mesure mais qui peut être faussement rassurante. Elle ne rend pas compte toujours de la réalité d'une hypoperfusion tissulaire. Un allongement du temps de recoloration cutanée, la présence de marbrures, la diminution de la diurèse sont des paramètres tout aussi importants que la tension artérielle.

Les examens biologiques simples qui peuvent être faits en urgence permettent parfois d'orienter le diagnostic ou d'évaluer le pronostic. Il en est ainsi d'une hypokaliémie dans les intoxications avec effet stabilisant de membrane, d'une hyperkaliémie dans les intoxications digitaliques, d'une acidose métabolique avec un trou anionique élevé ou une hyperlactatémie dans les intoxications au cyanure par inhalation de fumée d'incendie.

L'analyse toxicologique n'influence pas généralement dans l'urgence les choix thérapeutiques et encore moins n'influencent les décisions pour orienter le patient. Cependant, un prélèvement sanguin initial peut être utile secondairement lorsqu'on envisage l'utilisation d'un antidote.

5. Méthodes de diagnostic de la défaillance circulatoire

En préhospitalier, comme à l'accueil des urgences, les méthodes d'investigation hémodynamique sont nécessairement réduites. L'échographie cardiaque, lorsqu'elle est possible, permet de conforter le clinicien sur le diagnostic et le mécanisme de l'état de choc.

La mise en condition repose sur le monitorage élémentaire des trois fonctions que sont : l'électrocardioscopie, la pression artérielle non invasive et la saturation en oxygène. Lorsque l'équipement le permet, et en présence d'équipe entraînée, le monitorage invasif de la pression artérielle peut aider à optimiser les traitements qui ne peuvent être conduits sans une voie veineuse de bon calibre et la pose d'une sonde urinaire pour apprécier le retentissement des traitements sur le débit urinaire.

La réalisation précoce d'un bilan hémodynamique est systématique devant tout état de choc lié à une intoxication par un cardiotrope (16). Différentes techniques permettent de préciser l'état hémodynamique et de mesurer le débit cardiaque : échocardiographie, cathétérisme cardiaque droit (ou sonde de Swann Ganz), technique de thermodilution (PiCCO®), d'impédance ou d'analyse du contour de l'onde de pouls (Vigileo®) ou de Doppler (doppler œsophagien).

Le choc cardiogénique toxique répond aux critères cliniques et hémodynamiques usuels, avec une limite basse d'index cardiaque variant entre 2 et 2,2 l/min/m^2, associée à une absence d'augmentation après remplissage vasculaire et une pression artérielle pulmonaire d'occlusion d'au moins 15 à 20 mmHg. Une satu-

ration veineuse en oxygène (SvO_2) basse (< 70 %) et une différence artério-veineuse en oxygène élevée (> 5,5 ml/dl) peuvent également aider au diagnostic. Il est utile de rappeler que l'absence d'hypovolémie doit toujours être vérifiée au préalable pour étayer le diagnostic de certitude du caractère cardiogénique du choc.

Le choc vasoplégique toxique répond aux critères cliniques et hémodynamiques rencontrés au cours du choc septique : résistances vasculaires systémiques diminuées avec des pressions de remplissage basses et un index cardiaque normal (> 2,75 l/min/m^2) voire le plus souvent augmenté (> 4 l/min/m^2), si le patient a reçu un remplissage vasculaire. En effet, avant tout apport liquidien, une vasoplégie s'accompagne d'une baisse de retour veineux et du débit cardiaque.

La fréquence des bilans hémodynamiques ultérieurs, après stabilisation initiale, dépend du toxique en cause (propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) et de l'évolution clinique. En général, plus la dose ingérée est élevée et plus les effets cardiovasculaires délétères sont importants. Cependant, les relations pharmacocinétiques-pharmacodynamiques varient d'un individu à l'autre et d'un toxique à l'autre et ne sont pas linéaires dans la plupart des cas (17). De plus, les intoxications polymédicamenteuses sont fréquentes et peuvent associer des toxiques avec des effets cardiovasculaires s'opposant ou se conjuguant, imposant un monitorage systématique en cas de collapsus.

Le choc réfractaire peut être défini par sa persistance malgré un traitement médical optimal, conduisant à la survenue d'un syndrome de défaillance multiviscérale associant, de manière variable, défaillance respiratoire (hypoxémie réfractaire), rénale (insuffisance rénale aiguë), hépatique (foie de choc), neurologique (troubles de conscience) et/ou hématologique (coagulation intravasculaire disséminée), avec une acidose métabolique lactique par hypoperfusion tissulaire (16). Il n'existe à notre connaissance aucun consensus précis définissant le seuil maximal thérapeutique au delà duquel le choc est considéré comme réfractaire. Nous avons récemment proposé une définition du choc cardiogénique réfractaire restreint aux intoxications avec ESM **(Tableau 3)** (18, 19).

6. Stratégie de prise en charge des intoxications par cardiotropes

Le traitement d'un patient intoxiqué par un cardiotrope doit prendre en compte le mécanisme de toxicité en cause. Les objectifs du traitement sont le maintien d'un état circulatoire satisfaisant, défini par une pression artérielle systolique > 90 mmHg, une fréquence cardiaque > 50/min et la disparition des signes d'hypoperfusion périphérique. Les traitements symptomatiques sont généralement suffisants pour assurer la survie des intoxications les moins graves (20). La décontamination digestive n'a d'intérêt que dans les 2 h suivant l'ingestion et en l'absence de contre-indications. L'administration de charbon activé à doses répé-

Tableau 3 – Définition du choc cardiogénique réfractaire au décours d'une intoxication avec effet stabilisant de membrane

1 - Ingestion d'un toxique avec effet stabilisant de membrane.
2 - Choc cardiogénique documenté par échocardiographie ou cathétérisme cardiaque droit.
3 - Pression artérielle systolique < 90 mmHg malgré un remplissage adéquat (au moins 1 000 ml), la perfusion de bicarbonates molaires de sodium (au moins 375 ml) et la perfusion continue d'adrénaline (au moins 3 mg/heure).
4 - Présence d'une défaillance rénale définie par une oligurie ou une élévation de la créatininémie > 120 µmol/l chez l'homme et > 90 µmol/l chez la femme et/ou une défaillance respiratoire définie par un rapport PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg.

tées est utile en cas d'ingestion d'un nombre élevé de comprimés à libération prolongée. L'épuration extra-rénale est inutile, en raison du volume de distribution généralement important des cardiotropes et de leur forte fixation aux protéines plasmatiques.

6.1. Les traitements symptomatiques

L'intubation trachéale doit être précoce en cas de coma, choc ou convulsions. En l'absence de co-ingestion de psychotropes, la présence d'un trouble de vigilance est synonyme de bas débit cérébral. L'intubation est en fait d'indication large pour les intoxications par cardiotropes, dépassant la survenue de troubles de conscience (21). L'intervention thérapeutique en cas de complications sera plus rapide et plus efficace chez un patient déjà intubé et ventilé. Les vomissements fréquents au cours de ces intoxications sont un argument supplémentaire en faveur de l'intubation. La ventilation mécanique permet de diminuer la consommation d'oxygène et de prévenir l'hypoxie qui favorise la survenue de troubles du rythme et de la conduction. Enfin, lorsqu'elle est indiquée, la décontamination digestive peut s'effectuer sans risque. L'anesthésie induite pour l'intubation répond aux recommandations en vigueur, associant un sédatif et un curare d'actions rapides.

Le remplissage vasculaire est le traitement initial de l'hypotension. En cas de collapsus et de bloc de conduction ventriculaire lié à un effet stabilisant de membrane, il convient d'administrer des bicarbonates ou lactates de sodium molaire. Leur mécanisme d'action est discuté. L'apport massif de sodium favoriserait son passage transmembranaire selon la loi d'action de masse. L'alcalinisation favoriserait l'hyperpolarisation de la membrane, la dissociation de certains toxiques avec ESM ainsi que l'efficacité des catécholamines. Un effet de remplissage est aussi possible. Leur utilisation est recommandée lorsque la durée des complexes QRS est supérieure à 0,12 sec en présence d'une hypotension. Une perfusion à débit libre de 250 ml de bicarbonates 8,4 % (+ 1,5 g de KCl) peut être répétée si les complexes QRS ne s'affinent pas.

En cas de collapsus associé, si le remplissage est inefficace, le recours aux catécholamines doit être précoce. Le choix des catécholamines est guidé par le profil hémodynamique du choc. En situation d'arrêt cardiaque, la catécholamine de

référence est l'adrénaline (22). Au cours du choc, les effets inotropes positifs et vasoconstricteurs font de l'adrénaline une catécholamine d'intérêt efficace sur les 2 composantes du choc toxique. L'utilisation d'autres catécholamines est néanmoins possible en seconde intention selon le tableau hémodynamique observé.

En cas de troubles de la conduction prédominant, l'atropine a une efficacité inconstante mais mérite d'être testée. En cas d'échec, le recours à l'isoprénaline est la règle. Son utilisation doit être prudente en cas de collapsus en raison de son effet vasodilatateur. En l'absence de réponse à l'isoprénaline, l'entraînement électro-systolique reste un recours. Il ne semble pas indiqué en cas de baisse de l'inotropisme, car il s'avère alors le plus souvent inefficace. L'entraînement électrosystolique externe est inefficace dans la majorité des intoxications par cardiotropes en raison d'un défaut d'inotropisme.

En cas de troubles du rythme ventriculaire, les anti-arythmiques sont à proscrire car pouvant aggraver le troubles. La mauvaise tolérance hémodynamique d'un trouble du rythme ventriculaire doit conduire à des chocs électriques externes. Dans notre expérience, le sulfate de magnésium est efficace pour prévenir les récidives. Par ailleurs, l'hypokaliémie associée à l'ESM doit être respectée car liée à un transfert intracellulaire, pour éviter d'exposer à une hyperkaliémie lors de la correction de l'ESM. Néanmoins, si la kaliémie est < 2 mmol/l, il est souhaitable de doubler les apports quotidiens en potassium.

6.2. Les traitements antidotiques des intoxications par cardiotropes hors digitaliques

Différents antidotes doivent être testés au cours des intoxications par bêtabloquants et inhibiteurs calciques. ***La dobutamine*** *voire* ***l'isoprénaline*** représentent l'antidote de première ligne des intoxications par bêtabloquants (23). ***Le glucagon*** est l'antidote de seconde ligne, à réserver aux intoxications ne répondant pas à la dobutamine : 5 à 10 mg en bolus suivi d'une perfusion continue de 2 à 5 mg/h, en cas d'efficacité observée dans les 20 min sur la pression artérielle. Cependant, il s'agit d'un traitement coûteux et les quantités requises peuvent en limiter son utilisation, en raison de réserves hospitalières limitées. De plus, son efficacité n'a été démontrée par aucune étude randomisée, ni pour les intoxications par bêtabloquants ni pour les intoxications par inhibiteurs calciques (24).

Les sels de calcium ont été proposés pour les intoxications par inhibiteurs calciques. Leur efficacité est inconstante (5). La dose usuelle de chlorure de calcium à 10 % est de 0,2 ml/kg (soit 10-20 ml) en injection IV sur 5 min à répéter si besoin, puis un relais par 0,2 ml/kg/h. Le gluconate de calcium est administré à dose double ou triple. La calcémie est surveillée par des dosages itératifs. Il existe une différence d'attitude entre les pays anglo-saxons qui utilisent de première intention les sels de calcium pour traiter le collapsus lié aux inhibiteurs calciques alors que les pays francophones commencent par les catécholamines et ne discutent les sels de calcium que devant l'efficacité partielle des catécholamines. En

effet, la dose optimale et le protocole d'administration de calcium ne sont toujours pas établis. Il faut de plus faire attention au risque de nécrose cutanée en cas d'extravasation de chlorure de calcium.

L'insuline euglycémique s'est révélée efficace dans plusieurs cas, permettant de réduire voire interrompre les catécholamines au cours d'intoxications réfractaires (25). Les inhibiteurs calciques sont capables de bloquer la sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques des îlots béta de Langherans, expliquant d'ailleurs la tendance à l'hyperglycémie observée au cours des intoxications aiguës sévères (26). L'insuline permet de compenser ce déficit et d'améliorer la contractilité des cellules myocardiques et musculaires lisses vasculaires. Elle augmente aussi l'oxydation des lactates et réduit la production d'acides gras utilisés comme carburant cellulaire au cours du choc, optimisant ainsi le profil métabolique du myocarde face au stress. Elle évite ainsi au cœur une surconsommation inutile en oxygène. L'insuline euglycémique (1 UI/kg en bolus suivi d'une perfusion de 0,5 UI/kg/h) en association à une perfusion de glucose hypertonique, sous surveillance stricte et rapprochée de la glycémie capillaire, est bien toléré et faisable en réanimation sans risques importants (27-29). Néanmoins, ce traitement est inconstamment efficace et de façon imprévisible (27, 28). De plus, aucune étude prospective n'en a démontré l'intérêt. Elle doit cependant être testée avant d'évoquer le caractère réfractaire du choc aux inhibiteurs calciques.

D'autres thérapeutiques spécifiques sont actuellement en cours d'évaluation. ***La 4-aminopyridine et la 3,4-diaminopyridine*** augmentent l'influx intracellulaire de calcium, mais pourraient être responsables d'effets secondaires dont des convulsions à fortes doses. Leurs effets bénéfiques ont été décrits dans des modèles expérimentaux, mais leur utilisation clinique reste encore très limitée (30, 31). De même, la place dans l'algorithme thérapeutique de ***la vasopressine*** ou de son analogue, ***la terlipresine***, mérite d'être considérée (32, 33). ***Les inhibiteurs des phosphodiestérases (amrinone) et le levosimendan*** ont été proposés pour les chocs cardiogéniques sévères, mais leur efficacité n'a jamais été établie (34, 35). Plus récemment, la perfusion de solutés lipidiques, préconisée pour traiter les effets secondaires graves des anesthésiques locaux au bloc opératoire, a été proposée comme traitement des intoxications réfractaires avec ESM ou par inhibiteurs calciques (36). Mais l'absence de preuve d'efficacité ne doit pas faire modifier les schémas de prise en charge actuellement recommandés.

6.3. L'intoxication par la chloroquine : une stratégie validée

Pour les intoxications par la chloroquine, la prise en charge est maximaliste et préventive, dès la phase préhospitalière, afin de réduire la mortalité globale (37). Une intoxication doit être considérée comme grave en présence d'un des facteurs suivants : dose supposée ingérée > 4 g, pression artérielle systolique < 100 mmHg ou durée des QRS > 0,10 s, au mieux mesuré dans la dérivation DII (à 50 mm/s). L'existence ou l'apparition d'un de ces critères doit conduire à débuter (38) :

1) Adrénaline à la seringue électrique, à augmenter par paliers de 0,25 µg/kg/min jusqu'à correction du collapsus. Les fortes doses peuvent néanmoins être arythmogènes ou déclencher un œdème aigu pulmonaire. L'utilisation de noradrénaline, éventuellement associée à la dobutamine en cas de défaillance cardiaque, peut représenter une alternative possible, mais n'a jamais été évaluée de manière prospective et devrait alors être associée au monitorage de l'hémodynamique.

2) Intubation et ventilation mécanique systématique en raison du risque cardiovasculaire et d'inhalation. Il n'existe pas de spécificités pour l'induction de l'anesthésie.

3) Diazépam 2 mg/kg en 30 min à la seringue électrique puis 2-4 mg/kg/j. Son effet bénéfique reste controversé. Si des arguments expérimentaux suggèrent qu'il puisse exercer un effet protecteur, le diazépam ne peut être considéré comme un antagoniste des effets pharmacologiques de la chloroquine. Une étude randomisée n'a pas montré de bénéfice au diazépam contre placébo pour les intoxications sans facteurs de mauvais pronostic (39). Cependant, aucune conclusion définitive sur son efficacité ne peut être tirée, faute d'études contrôlées dans les formes graves.

6.4. L'intoxication aux digitaliques : un antidote validé

Les fragments Fab des anticorps anti-digoxine (Digidot®, Digibind®) ont modifié le pronostic des intoxications aux digitaliques, en traitant les événements potentiellement fatals, sans recourir à l'entraînement électro-systolique (15). L'hyperkaliémie est un signe constant d'intoxication grave. Les facteurs de mauvais pronostic sont : l'âge > 55 ans, le sexe masculin, une cardiopathie préexistante, la survenue d'un BAV quel que soit son degré, une bradycardie < 60/min (réfractaire à l'atropine) et l'existence d'une hyperkaliémie (> 4,5 mmol/l). La durée du tableau toxique dépend des propriétés cinétiques du digitalique. La demi-vie sérique de la digoxine (Digoxine®, Hemigoxine®) est de 30 h avec élimination rénale et celle de la digitoxine (Digitaline®) de 110 h avec élimination biliaire et cycle entérohépatique. Le dosage plasmatique ne doit pas retarder la mise en route de l'immunothérapie lorsque l'indication est portée.

L'insuffisance circulatoire peut résulter :

1) d'une bradycardie majeure. L'administration d'atropine (1 mg IV, répété si nécessaire) doit être réalisée sans délai. L'objectif est de maintenir une activité suffisante pour éviter l'asystolie ou les troubles du rythme ventriculaire d'échappement, la bradycardie faisant le lit de l'asystolie ou de troubles ventriculaires graves. L'absence de réponse doit faire envisager l'administration de fragments Fab anti-digoxine ;

2) d'un trouble du rythme ventriculaire. Les catécholamines sont contre-indiquées, l'hyperexcitabilité ventriculaire étant favorisée par les catécholamines. Les anti-arythmiques, pourvus d'effets secondaires potentiels, sont inefficaces et ont été supplantés par l'emploi des Fab anti-digoxine ;

3) d'un choc cardiogénique avec hyperkaliémie chez des sujets jeunes indemnes de pathologie cardiovasculaire, où le collapsus peut être secondaire à un trouble majeur de la compliance ventriculaire très altérée en raison d'une contracture digitalique. Le traitement repose encore sur les Fab anti-digoxine ;

4) d'un infarctus mésentérique. Les digitaliques possèdent des propriétés vasoconstrictrices des vaisseaux splanchniques et des infarctus mésentériques ont été rapportés, parfois réversibles après la perfusion de Fab anti-digoxine.

La présence d'un signe de gravité (tachycardie ou fibrillation ventriculaire, hyperkaliémie > 5,5 mmol/l, bradycardie (< 40/min) rebelle à l'atropine, choc cardiogénique voire infarctus mésentérique) est une indication aux fragments Fab anti-digoxine en neutralisation molaire. La présence de 3 ou plus des facteurs pronostiques suscités est une indication à une dose semi-molaire **(15, 20, 40) (Tableau 4)**. L'immunotoxicothérapie agit par redistribution du digitalique (extraction, séquestration extracellulaire et élimination du toxique). Après administration intraveineuse, l'anticorps se fixe à une molécule circulante du digitalique et génère un complexe Fab-digitalique incapable de se fixer sur l'ATPase membranaire, entraînant une augmentation de la concentration plasmatique de digitalique et une baisse de la fraction libre. Par action de masse, les digitaliques libres fixés sur les récepteurs membranaires sont déplacés et ceux-ci sont réactivés. L'immunothérapie réverse les signes cliniques et biologiques de l'intoxication digitalique en 60 min, avec un effet maximum dans les 4 h, notamment pour l'hyperkaliémie et les anomalies ECG. De plus, si la fonction rénale est normale, la demi-vie du complexe Fab-digitalique est de 10-20 h, plus courte que la demi-vie spontanée de la digoxine (39 h) ou de la digitoxine (161 h).

Un flacon de Digidot® neutralise 1 mg de digitalique, un flacon de Digibind® neutralise 0,5 mg de digitalique. Le calcul de la quantité de flacons à administrer se fait à partir de la concentration plasmatique (surdosage) ou de la dose ingérée du digitalique (ingestion aiguë) **(Tableau 4)**. Malgré un prix élevé, ce traitement réduit le coût global de la prise en charge. Les effets secondaires sont rares : hypersensibilité chez le sujet atopique, aggravation de l'insuffisance cardiaque préexistante, récurrence des signes d'intoxication (redigitalisation) après une neutralisation semi-molaire particulièrement pour la digitoxine. Celle-ci est annoncée par la réapparition de signes cliniques et peut conduire à des arythmies nécessitant l'administration d'une dose complémentaire de Fab anti-digoxine. L'utilisation précoce de ce traitement salvateur justifie une réflexion des acteurs de l'urgence pour en rendre l'administration possible dès que le diagnostic est suspecté, c'est-à-dire, dès la prise en charge préhospitalière. La possibilité pour tout patient de bénéficier, sans délai, d'un tel traitement ne peut se concevoir que dans un cadre structuré. Le SAMU doit jouer ici un rôle central. Il constitue une plaque tournante entre les soins. Il dispose des moyens nécessaires :

– Réactivité : le SAMU est joignable selon les patients, les médecins et les différents services des établissements des procédures connues de tous. Habitué à

Tableau 4 – Indication et doses des fragments Fab anti-digoxine pour les intoxications aux digitaliques

Indications de neutralisation curative ou équimolaire : si présence d'un seul des facteurs suivants :
- Arythmies ventriculaires (fibrillation ou tachycardie ventriculaire)
- Bradycardie sévère ≤ 40 /min résistante à l'atropine
- Kaliémie ≥ 5,5 mmol/l
- Infarctus mésentérique
- Choc cardiogénique

Indications de neutralisation prohpylactique ou semi-molaire : si présence de 3 des facteurs suivants :
- Sexe masculin
- Antécédents cardiovasculaires
- Âge ≥ 55 ans
- BAV ≥ 1er degré ou Bradycardie ≤ 50/min résistante à l'atropine
- Kaliémie ≥ 4,5 mmol/l

Nombre de flacons de Digidot® à administrer (N).

Il est déterminé par la quantité de digitalique à neutraliser (Q), estimée, au choix :

- À partir de la dose supposée ingérée de digitalique :

Q = QSI · F Avec : **Q** = quantité estimée du digitalique présente dans l'organisme (en mg)
QSI = quantité supposée ingérée (en mg)
F = biodisponibilité : 0,6 pour la digoxine et 1 pour la digitoxine

- À partir de la concentration plasmatique du digitalique :

$Q = DG \cdot V_d \cdot P \cdot 10^{-3}$ Avec : **DG** = concentration plasmatique en digitalique (en ng/ml) *
V_d = volume de distribution du digitalique : 5,61 l/kg pour la digoxine et 0,56 l/kg pour la digitoxine
P = poids du patient (en kg)

* Facteurs de conversion : DG (nmol/l) × 0,765 = DG (ng/ml) pour la digitoxine ; (nmol/l) × 0,781 = DG (ng/ml) pour la digoxine

- 1 flacon de Digidot neutralise 1 mg de digoxine ou de digitoxine.

Pour une neutralisation équimolaire : N = Q
Pour une neutralisation semi-équimolaire, N = Q/2.

gérer les aspects médicaux et logistiques d'une telle demande et à s'intégrer dans des réseaux de prise en charge.

– Rentabilité : le bassin de population « couvert » par le stock d'antidote doit être dimensionné de façon à permettre que le nombre de patients traités soit suffisant pour avoir un roulement du stock sans dépassement des dates de péremption. Ce bassin de population peut être départemental, ou, dans certains cas, régional en veillant toutefois à ce que cela ne compromette les délais d'acheminement.

– Transport : les moyens du SAMU permettent l'acheminement H24 le nombre nécessaire de flacons d'anticorps antidigitaliques vers le domicile d'un patient, le cabinet d'un médecin ou un établissement de soins. En outre, cet envoi peut immédiatement être couplé à l'envoi d'un médecin et d'une UMH pour assurer le transport du patient.

– Expertise médicale : il semble indispensable, pour assurer une prise en charge optimale des intoxications les plus complexes et/ou les plus rares, et pour assurer

une bonne gestion des stocks d'antidotes, qu'un médecin par SAMU connaisse parfaitement l'intoxication digitalique et son traitement et acquiert progressivement l'expérience de l'utilisation des anticorps antidigitaliques. Ce médecin peut, en outre, être acheminé auprès du patient avec les anticorps antidigitaliques et participer à prendre en charge le patient. L'évaluation de la stratégie fait partie de cette expertise.

Ainsi, le SAMU 93 a délivré, au cours des dernières années, des anticorps antidigitaliques à 12 patients dont la moitié dans des établissements de soins (41). Une telle collaboration n'interdit pas la facturation du traitement à l'établissement demandeur. Dans notre expérience, les établissements demandeurs ont remplacé tout ou partie du stock de médicaments utilisés.

Cette stratégie s'applique évidemment à d'autres antidotes.

7. Assistance circulatoire périphérique au cours des intoxications par cardiotropes

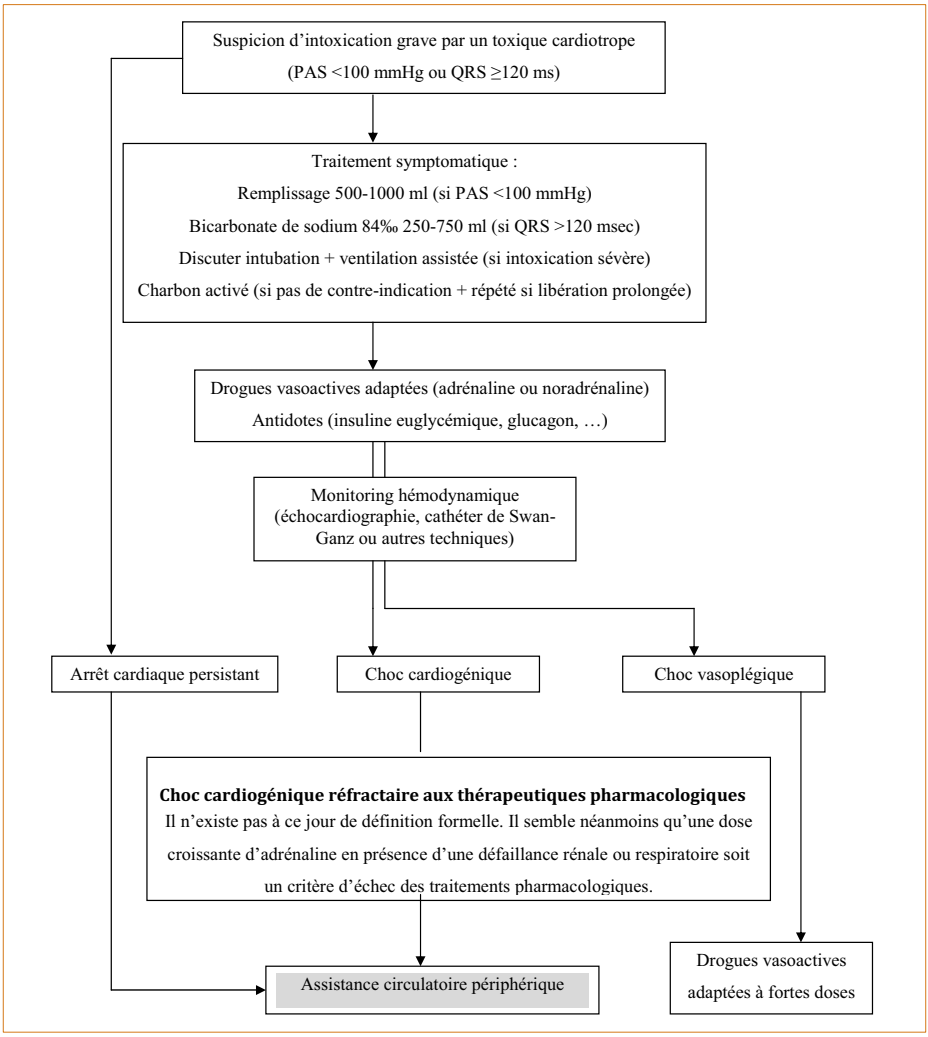
7.1. Rationnel de l'assistance circulatoire pour intoxication aiguë

La mortalité des intoxications est < 1 % mais peut dépasser 10 % pour les substances cardiotoxiques (7). La défaillance circulatoire est la cause principale de décès. Les thérapeutiques pharmacologiques peuvent se révéler insuffisantes. Le décès fait suite soit à des complications précoces (troubles malins du rythme ventriculaire, asystole, choc réfractaire voire mort encéphalique en cas d'arrêt cardiaque prolongé) soit à des complications tardives (infections nosocomiales, embolie pulmonaire ou encéphalopathie post-anoxique).

Au cours des intoxications, l'assistance circulatoire doit permettre de suppléer la défaillance cardiaque et mettre le cœur en situation de travail minimum, tout en assurant une perfusion tissulaire adéquate en attendant la récupération fonctionnelle du cœur (18, 42). La défaillance cardiaque toxique est dynamique, transitoire et réversible, dépendant de la pharmacocinétique du toxique. Il est donc légitime de recourir à une assistance transitoire, le temps que les effets cardiotoxiques régressent. Une survie sans séquelle peut donc être effective, si une perfusion tissulaire adéquate est maintenue pendant la période critique. Le maintien d'une telle perfusion permet, par ailleurs, de réduire la concentration du toxique au niveau des organes cibles en maintenant son élimination hépatique et/ou rénale (22).

Plusieurs études expérimentales ont démontré l'intérêt de l'assistance circulatoire. Dans ces modèles, la survie a constamment été améliorée dans les groupes d'animaux intoxiqués et assistés par rapport à ceux traités par les moyens conventionnels, incluant bicarbonates de sodium, vasopresseurs à fortes doses et massage cardiaque. Ces études ont permis d'envisager raisonnablement l'application de l'assistance circulatoire aux intoxications chez l'homme. À notre

Figure 4 – Algorithme pour le traitement des intoxications graves par cardiotropes (PAS : pression artérielle systolique)



connaissance, seule une quarantaine de cas d'intoxications aiguës traitées par assistance circulatoire ont été publiés.

7.2. Indications et modalités de réalisation pratique

Une assistance circulatoire périphérique (ou ECLS, *Extracorporeal Life Support*) doit être discutée chez tout patient intoxiqué par cardiotrope et présentant un état de choc cardiogénique réfractaire ou un arrêt cardiaque persistant survenu devant témoin et réanimé sans retard **(Figure 4)** (20). Il n'existe cependant à ce jour aucune étude validant formellement les indications et les résultats de cette

Tableau 5 – Doses supposées ingérées devant faire craindre à une phase précoce l'apparition de troubles cardiovasculaires graves susceptibles de nécessiter une assistance circulatoire périphérique (Selon Baud F. et al. (18)).

Acébutolol	> 1,5 g	Imipramine	> 2 g
Ajmaline	> 2 g	Lidocaïne	> 1 g
Amitritptyline	> 2 g	Maprotiline	> 3 g
Aprindine	> 1 g	Mexilétine	> 4 g
Carbamazépine	> 10 g	Prajmaline	> 0,5 g
Chloroquine	> 4 g	Procaïnamide	> 5 g
Cibenzoline	> 2 g	Propafénone	> 2 g
Clomipramine	> 2 g	Propranolol	> 2 g
Dextropropoxyphène	> 500 mg	Quinidine	> 2,5 g
Disopyramide	> 2,5 g	Quinine	> 1,5 g
Dosulépine	> 1,25 g	Thioridazine	> 1,5 g
Encaïnide	> 3 g	Tocaïnide	inconnu
Flécaïnide	> 1,5 g		

technique en toxicologie (18, 43). La définition du caractère réfractaire du choc cardiogénique n'est pas connue, même si des facteurs prédictifs de décès ont été définis pour les intoxications avec ESM **(Tableau 3)**. Il est probable, néanmoins, que la nécessité de perfusion de fortes doses d'adrénaline s'accompagne d'une altération de la microcirculation délétère, même si la pression artérielle semble maintenue. Enfin, il faut considérer l'intérêt d'une assistance de type ECMO en cas de syndrome de détresse respiratoire aigu lésionnel toxique comme pour la chloroquine ou le vérapamil.

C'est pourquoi, nous avons défini des doses seuils pour les principaux toxiques cardiotropes qui devraient aider les médecins régulateurs des SAMU, les urgentistes et les réanimateurs à orienter un patient qui les auraient ingérés vers un centre apte à réaliser une assistance circulatoire périphérique si besoin **(Tableau 5)**.

Le dispositif d'assistance circulatoire associe une pompe centrifuge, un oxygénateur, deux lignes artérielle et veineuse ainsi qu'un échangeur thermique (44, 45). Le système réalise une circulation extracorporelle close. Les canules doivent être introduites par abord chirurgical des vaisseaux fémoraux de préférence à la voie percutanée. Cette dernière est difficile à réaliser en arrêt cardiaque. De plus, l'abord chirurgical permet de limiter les complications vasculaires et d'assurer un

meilleur contrôle de l'hémostase. Il est enfin nécessaire de mettre en place une cathétérisation de l'artère fémorale superficielle, alimentée par une voie latérale à partir de la ligne artérielle, pour réduire le risque d'ischémie du membre canulé. Dans des mains expérimentées, ce système peut être mis en place en moins d'une heure.

Le sang est pompé par la canule veineuse dont l'extrémité distale se trouve dans l'oreillette droite. Après oxygénation, il est restitué par une canule artérielle plus courte. L'assistance circulatoire est accessible au lit du malade en salle d'urgence, en réanimation ou salle d'hémodynamique. La mobilité du dispositif représente un avantage essentiel, garant de sa rapidité d'installation. Le débit dépend de la précharge (niveau de remplissage), de la postcharge (degré de vasoconstriction modulé par les catécholamines) du ventricule gauche, de la taille des canules et de la vitesse de rotation de la pompe.

Dès la mise en route, une anticoagulation efficace doit être instaurée. Les doses de catécholamines sont adaptées pour obtenir une pression aortique moyenne de 60-70 mmHg. Des transfusions globulaires, plaquettaires et de plasma frais congelé sont en général nécessaires.

Le monitorage hémodynamique repose sur l'utilisation conjointe du cathétérisme cardiaque droit et de l'échocardiographie. La première mesure la pression artérielle pulmonaire occlusive qui persiste même en dissociation électromécanique complète et témoigne de la décharge du ventricule gauche. La seconde fournit des renseignements sur le bon positionnement des canules, l'adéquation de la volémie, la survenue d'éventuelles complications et guide le sevrage de l'assistance. Le débit cardiaque mesuré par thermodilution n'est pas interprétable. La SvO_2 est un bon témoin de l'adéquation entre les apports et les besoins en O_2 et donc indirectement du débit cardiaque. Le sevrage de l'assistance peut être envisagé, lorsque l'index cardiaque propre du patient est supérieur à 2,5 l/min/m^2. L'EEG voire le Doppler transcrânien sont des indicateurs appréciables de l'état neurologique. Néanmoins, la meilleure évaluation reste le réveil du patient, possible dès la stabilisation du débit d'assistance.

7.3. Complications de la technique d'assistance circulatoire périphérique

Si la canulation périphérique s'affranchit des complications de la sternotomie, elle n'est pas pour autant dénuée de risques :

- **Complications traumatiques**

Au cours de l'abord chirurgical des vaisseaux, une plaie vasculaire, une dissection artérielle voire une fistule artérioveineuse ou des lésions nerveuses ou lymphatiques peuvent survenir.

- **Embolies gazeuses**

Il y a plusieurs sources d'embolie gazeuse à partir du circuit. Le risque d'embolie augmente en cas de manipulations sur le circuit ou lors de « clampage » du

circuit veineux, créant en aval une dépression et favorisant la formation de bulles. Ce phénomène est appelé cavitation. Des embolies gazeuses peuvent également survenir pour des pressions partielles sanguines très élevées en O_2, en aval de la membrane d'oxygénateur. Une déchirure de cette membrane permet le passage de sang vers l'oxygénateur, entraînant une obstruction à bas bruit de la sortie des gaz. Et lorsque la pression des gaz excède celle du sang, il y a formation de bulles qui traversent la membrane vers le sang.

• Hémorragies et thromboses

Elles sont liées aux perturbations de l'hémostase de nature multifactorielle (hémodilution, fibrinolyse, ischémie hépatique, activation de la coagulation et des plaquettes). Les complications hémorragiques sont plus fréquentes au site de canulation, aux points de ponction et au niveau des cavités creuses. Les accidents thromboemboliques sont aussi fréquents et responsables d'une morbidité importante. Leur incidence a été réduite grâce aux circuits pré-héparinés.

• Œdème pulmonaire et dilatation ventriculaire gauche

L'ECLS présente l'inconvénient de ne pas décharger le ventricule gauche, mais au contraire, d'entraîner une augmentation de la post-charge responsable d'une distension ventriculaire accentuée en cas d'insuffisance aortique. Il peut donc exister un œdème pulmonaire hémorragique lorsque la contractilité spontanée myocardique est inefficace. La distension ventriculaire gauche entraîne des lésions ischémiques compromettant la récupération myocardique. Plusieurs solutions peuvent alors être envisagées : traitement inotrope positif maximal pour obtenir un débit cardiaque spontané suffisant, septotomie atriale de décharge ou mise en place d'un cathéter de décharge dans l'artère pulmonaire (46).

• Complications infectieuses

Le risque infectieux peut déstabiliser l'état hémodynamique d'un patient sous ECLS. Le risque de pneumonie sous ventilation mécanique peut être accru du fait du shunt de la circulation pulmonaire.

• Lymphœdème

L'abord chirurgical des vaisseaux fémoraux oblige à récliner les ganglions lymphatiques. Le lymphœdème est généralement d'évolution favorable.

• Complications psychiatriques

Les états psychotiques sont fréquents dans les jours suivant le sevrage de l'assistance et réversibles. Il s'agit d'épisodes délirants évoluant sur des thèmes de persécution.

8. Conclusions

Les mécanismes responsables de l'insuffisance circulatoire aiguë lors de l'intoxication par toxiques cardiotropes sont complexes et le plus souvent intriqués. L'analyse détaillée des paramètres cliniques et paracliniques, au premier rang desquels se trouvent l'électrocardiogramme et l'exploration hémodynamique, sont des éléments déterminants, orientant le pronostic et la thérapeutique. Quoique difficile à définir précisément pour chaque toxique à tropisme cardiovasculaire, le choc cardiogénique toxique réfractaire aux thérapeutiques conventionnelles pourrait bénéficier des nouvelles thérapeutiques, telles que l'assistance périphérique temporaire.

L'assistance circulatoire périphérique est une thérapeutique d'exception, invasive qu'il faut proposer en cas d'intoxication par cardiotropes en présence d'un arrêt cardiaque ou d'un choc cardiogénique réfractaire aux traitements. Elle doit être mise en œuvre précocement dans une structure médico-chirurgicale expérimentée, avant l'apparition d'une défaillance multiviscérale, souvent difficilement réversible. L'intérêt définitif de l'assistance reste néanmoins à démontrer. Il est probable dans l'avenir qu'avec la meilleure définition des indications ainsi qu'avec la simplification du matériel, cette technique d'exception devienne plus facilement accessible.

Les acteurs de l'Urgence, et tout particulièrement les SAMU doivent s'organiser en amont pour que tous les patients puissent bénéficier, sans délai, de ces thérapeutiques d'exceptions, antidotes ou circulation extra-corporelle.

Références bibliographiques

1. Bismuth C, Baud F, Leporc P, Naguib S, Sato S. Épidémiologie et coût des intoxications aiguës hospitalisées. À propos de 1 000 cas. Rev Fr Labo 1985 ; 140 : 106-10.
2. Adnet F, Atout S, Galinski M, Lapostolle F. Évolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France. Réanimation 2005 ; 14 : 721-6.
3. Mégarbane B, Baud FJ. Intoxications aiguës médicamenteuses ; in Elsevier (ed) : Encyclopédie médico-chirurgicale Toxicologie-Pathologie professionnelle. Paris, Éditions scientifiques et médicales 2000 ; 20 : 210-6.
4. Love JN, Howell JM, Litovitz TL, Klein-Schwartz W. Acute beta blocker overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity. J Toxicol Clin Toxicol 2000 ; 38 : 275-81.
5. Salhanick SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. Drug Saf 2003 ; 26 : 65-79.
6. Sauder P, Kopferschmitt J, Kempf J, Jaeger A. Intoxications par les inhibiteurs calciques. In : Baud F, ed. La réanimation des intoxications aiguës. Paris : Masson 1995 : 140-9.
7. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green J, Rumack BH, Heard SE. 2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). Clin Toxicol (Phila) 2007 ; 45 : 815-917.

8. Kolecki PF, Curry SC. Poisoning by sodium channel blocking agents. Crit Care Clin 1997 ; 13 : 829-48.
9. Seger DL. A critical reconsideration of the clinical effects and treatment recommendations for sodium channel blocking drug cardiotoxicity. Toxicol Rev 2006 ; 25 : 283-96.
10. Boehnert MT, Lovejoy FH Jr. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. N Engl J Med 1985 ; 313 : 474-9.
11. Hultén BA, Adams R, Askenasi R, Dallos V, Dawling S, Volans G et al. Predicting severity of tricyclic antidepressant overdose. J Toxicol Clin Toxicol 1992 ; 30 : 161-70.
12. Koppel C, Oberdisse U, Heinimeyer G. Clinical course and outcome in class 1c antiarrhythmic overdose. Clin Toxicol 1990 ; 28 : 433-44.
13. Goldgran-Toledano D, Sideris G, Kevorkian JP. Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. N Engl J Med 2002 ; 346 : 1591-2.
14. Clemessy JL, Favier C, Borron SW, Hantson P, Vicaut E, Baud FJ. Hypokaliemia related to acute chloroquine ingestion. Lancet 1995 ; 346 : 877-80.
15. Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, Taboulet P, Adnet F, Clemessy JL et al. Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. Crit Care Med 2008 (In Press).
16. Deye N, Mégarbane B, Guerrier G, Baud F. Peut-on définir le choc cardiogénique réfractaire au cours des intoxications aiguës ? Réanimation 2005 ; 14 : 736-47.
17. Mégarbane B, Aslani AA, Deye N, Baud FJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of cardiac toxicity in human acute overdoses: utility and limitations. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008 ; 4 : 569-79.
18. Baud FJ, Mégarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: Aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. Crit Care 2007 ; 11 : 207.
19. Baud FJ, Mégarbane B, Leprince P, Guerrier G, Deye N, Résière D et al. Assistance circulatoire périphérique des intoxications par médicaments cardiotropes : un traitement validé trop rarement proposé. Urgences 2005 ; chapitre 4, 57-71.
20. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F, groupe d'experts de la SRLF. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. Réanimation 2006 ; 15 : 332-42.
21. Adnet F, Lapostolle F, Lapandry C, Baud FJ. Prise en charge ventilatoire des comas toxiques. JEUR 1998 ; 1 : 21-8.
22. Albertson TE, Dawson A, de Latorre F, Hoffman RS, Hollander JE, Jaeger A et al. American Heart Association; International Liaison Committee on Resuscitation. TOX-ACLS: toxicologic-oriented advanced cardiac life support. Ann Emerg Med 2001 ; 37 : S78-S90.
23. Taboulet P, Cariou A, Berdeaux A, Bismuth C. Pathophysiology and management of beta-blocker self poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1993 ; 31 : 531-52.
24. Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. J Toxicol Clin Toxicol 2003 ; 4 : 595-602.
25. Yuan TH, Kerns WP, 2nd, Tomaszewski CA, Ford MD, Kline JA. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1999 ; 37 : 463-74.
26. Levine M, Boyer EW, Pozner CN, Geib AJ, Thomsen T, Mick N et al. Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil. Crit Care Med 2007 ; 35 : 2071-5.

27. Mégarbane B, Karyo S, Baud F. The role of insulin and glucose (hyperinsulinaemia/euglycaemia) therapy in acute calcium channel antagonist and beta-blocker poisoning. Toxicol Review 2004 ; 23 : 215-22.

28. Lheureux PE, Zahir S, Gris M, Derrey AS, Penaloza A. Bench-to-bedside review: hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers. Crit Care 2006 ; 10 : 212.

29. Greene SL, Gawarammana I, Wood DM, Jones AL, Dargan PI. Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. Intensive Care Med 2007 ; 33 : 2019-24.

30. Plewa MC, Martin TG, Menegazzi JJ, Seaberg DC, Wolfson AB. Hemodynamic effects of 3,4-diaminopyridine in a swine model of verapamil toxicity. Ann Emerg Med 1994 ; 23 : 499-507.

31. Wilffert B, Boskma RJ, van der Voort PH, Uges DR, van Roon EN, Brouwers JR. 4-Aminopyridine (fampridine) effectively treats amlodipine poisoning: a case report. J Clin Pharm Ther 2007 ; 32 : 655-7.

32. Barry JD, Durkovich D, Cantrell L, Richardson W, Tong T, Offerman S et al. Vasopressin treatment of verapamil toxicity in the porcine model. J Med Toxicol 2005 ; 1 : 3-10.

33. Zuidema X, Dünser MW, Wenzel V, Rozendaal FW, de Jager CP. Terlipressin as an adjunct vasopressor in refractory hypotension after tricyclic antidepressant intoxication. Resuscitation 2007 ; 72 : 319-23.

34. Manoach SM, Hamilton RJ. Amrinone and verapamil overdose study design. Acad Emerg Med 1997 ; 4 : 839-40.

35. Graudins A, Najafi J, Rur-SC MP. Treatment of experimental verapamil poisoning with levosimendan utilizing a rodent model of drug toxicity. Clin Toxicol (Phila) 2008 ; 46 : 50-6.

36. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. Ann Emerg Med 2008 ; 51 : 412-5.

37. Clemessy JL, Taboulet P, Hoffman JR, Hantson P, Barriot P, Bismuth C et al. Treatment of acute chloroquine poisoning: a 5-year experience. Crit Care Med 1996 ; 24 : 1189-95.

38. Riou B, Rimailho A, Galliot M, Bourdon R, Huet Y. Protective cardiovascular effects of diazepam in experimental acute chloroquine poisoning. Intensive Care Med 1988 ; 14 : 610-6.

39. Clemessy JL, Angel G, Borron SW, Ndiaye M, Le Brun F, Julien H et al. Therapeutic trial of diazepam versus placebo in acute chloroquine intoxications of moderate gravity. Intensive Care Med 1996 ; 22 : 1400-5.

40. Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, Arnaud F, Couvreur J, Mégarbane B et al. Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure. Intensive Care Med 2008 ; 34 : 1448-53.

41. Lapostolle F, Mégarbane B, Pouillard F, Rigot P, Dallemagne F, Garcia S et al. Utilisation préhospitalière des anticorps antidigitaliques : une expérience de 5 ans. Urgences 2004. Paris. 7-9 Avril 2004. JEUR, 1S65 (Abstract 160).

42. Bosquet C, Jaeger A. Thérapeutiques d'exception au cours des défaillances circulatoires et respiratoires d'origine toxique. Réanimation 2001 ; 10 : 402-11.

43. Purkayastha S, Bhangoo P, Athanasiou T et al. Treatment of poisoning induced cardiac impairment using cardiopulmonary bypass: a review. Emerg Med J 2006 ; 23 : 246-250.
44. Babatasi G, Massetti M, Verrier V et al. Intoxication sévère par médicaments cardiotoxiques : intérêt de l'assistance cardiocirculatoire percutanée en urgence. Arch Mal Cœur Vaiss 2001 ; 94 : 1386-92.
45. Mégarbane B, Leprince P, Deye N et al. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. Intensive Care Med 2007 ; 33 : 758-64.
46. Scholz KH, Figulla HR, Schroder T et al. Pulmonary and left ventricular decompression by artificial pulmonary valve incompetence during percutaneous cardiopulmonary bypass support in cardiac arrest. Circulation 1995 ; 91 : 2664-8.

Annexes

Points importants pour la pratique :

- ☐ L'incidence des intoxications par cardiotropes est en augmentation.
- ☐ Les intoxications par cardiotropes sont à l'origine d'une surmortalité : c'est le cas notamment des bloqueurs des canaux sodiques (effet stabilisant de membrane) et des inhibiteurs calciques.
- ☐ Toute intoxication par cardiotrope doit être admise en réanimation.
- ☐ La connaissance du mécanisme de l'état de choc toxique (hypovolémie, vasodilatation, altération de la contractilité) est fondamentale pour conduire un traitement adapté. Elle justifie la réalisation d'explorations hémodynamiques invasives ou non.
- ☐ Un arrêt cardiaque peut survenir très précocement par asystole, inefficacité cardiaque ou fibrillation ventriculaire. Il nécessite une prise en charge immédiate et prolongée.
- ☐ Le traitement du choc toxique est basé sur les catécholamines, y compris à fortes doses. Le recours à d'autres agents inotropes (glucagon, inhibiteurs des phosphodiestérases, sels de calcium, insuline euglycémique) peut être discuté. L'efficacité de ces thérapeutiques n'est cependant pas constante.
- ☐ L'assistance circulatoire permet de suppléer la défaillance cardiaque et d'assurer une perfusion tissulaire adéquate jusqu'à récupération fonctionnelle du cœur suite à l'élimination du toxique.
- ☐ Le recours à une assistance circulatoire doit être discuté en cas d'arrêt circulatoire persistant ou de choc réfractaire aux traitements symptomatiques et antidotiques usuels.
- ☐ L'assistance circulatoire périphérique est une thérapeutique d'exception qui a pu permettre la survie de patients sévèrement intoxiqués par cardiotropes qui seraient décédés autrement.