



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du

Troisième Cycle de Médecine Générale

Par Elsa TAHON

Le 19/10/2010

INTOXICATIONS AUX ANTIARYTHMIQUES

DE CLASSE I ET IV :

REVUE DE LA LITTÉRATURE

ET

ANALYSE DE CAS CLINIQUES

Examineurs de la thèse :

Professeur Pierre-Édouard Bollaert

Professeur Alain Gérard

Professeur Pierre Gillet

Docteur Serge Lazarus

Docteur Emmanuel Puskarczyk

Président

Juges

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
Troisième cycle de Médecine Générale

Par Elsa TAHON

Le 19/10/2010

INTOXICATIONS AUX ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE I ET IV : REVUE DE LA LITTÉRATURE ET ANALYSE DE CAS CLINIQUES

Examineurs de la thèse :

Professeur Pierre-Édouard Bollaert

Professeur Alain Gérard

Professeur Pierre Gillet

Docteur Serge Lazarus

Docteur Emmanuel Puskarczyk

Président

Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseeurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX
Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ
Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL
Jean PREVOT Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX
Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON – Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANCHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGÉ - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Alain LARCAN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Guy PETIET - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - Professeur Michel STRICKER- Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ
Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Résumé

Introduction : Les intoxications aiguës représentent un motif fréquent de consultation au service d'Urgence. La mortalité globale est inférieure à 1% mais peut dépasser 10% pour certains cardiotropes. Leur gravité potentielle impose une évaluation précoce et une orientation du patient vers un centre adapté en fonction de son état clinique et hémodynamique, et de la molécule ingérée.

Méthodologie : Nous avons d'abord réalisé une revue de la littérature afin de résumer les différentes thérapeutiques utilisées et / ou recommandées. Puis nous avons réalisé une étude rétrospective sur 4 ans, concernant les cas hospitalisés dans les services de réanimation de Lorraine. Les cas cliniques ont été recueillis par l'intermédiaire de la base de données du Centre Anti-Poison de Nancy et des codages PMSI des différents services concernés.

Résultats : 17 cas hospitalisés en réanimation ont été recensés en Lorraine depuis 2006. Il s'agit de sept femmes et dix hommes, la moyenne d'âge est de 44 ans. Nous avons relevé onze intoxications aux inhibiteurs calciques, cinq aux antiarythmiques de classe I et une mixte. Nous avons observé la mise en place de thérapeutiques spécifiques, bicarbonate ou lactate de sodium molaire, glucagon, insuline euglycémique et calcium. 12% des cas de notre étude sont traités par milrinone. Quant à l'assistance, 18% des cas sont placés sous entraînement électrosystolique et 18% également sous assistance circulatoire, dont 2/3 des cas survivent sans séquelle. Nous avons observé 12% de mortalité sur cette étude.

Discussion : Les intoxications aux antiarythmiques de classe I et IV sont toujours difficiles à traiter et les thérapeutiques conventionnelles peuvent échouer dans les cas graves d'intoxication massive. Ces intoxications étant rares, les praticiens qui s'y trouvent confrontés n'ont pas l'expérience des réanimations toxicologiques spécialisées et c'est pourquoi nous proposons des algorithmes de prise en charge afin d'uniformiser les pratiques et d'optimiser les thérapeutiques en Lorraine.

Abstract

Introduction : Acute poisoning is a frequent cause of admission in emergency rooms. The overall mortality rate of poison patients remains generally below 1% but may reach 10% and more for some cardiotropic toxicants. The potential severity of the intoxication must quickly be assessed for the emergency doctor to be able to direct the patient to the appropriate center according to his/her clinical state, hemodynamic parameters and drug absorbed.

Methods: We began by reviewing available literature to summarize the different therapeutics used or/and recommended.

Then we studied, using 4 years of historical data, every case treated in the Intensive Care Units (ICU) of Lorraine. These cases were identified using the database of the Poison Control Center of Nancy as well as through the coding of hospital residences in concerned units.

Results : 17 cases treated in Lorraine ICUs were identified since 2006: seven women and ten men, 44 years old on average. Intoxications are due to an overdose on calcium channel blockers in eleven cases, on a class I antiarrhythmic in five cases and on both in one case. We had specific therapeutics as sodium bicarbonate, glucagon, hyperinsulinaemic euglycaemia and high doses of calcium. 12% of cases were treated with phosphodiesterase inhibitors, milrinone. 18% of cases needed temporary pacing, and 18% needed extracorporeal life support, out of which 2/3 of the patients survived without any after-effects. Mortality rate in this study is 12%.

Conclusion: Intoxications with calcium channel blockers and class I antiarrhythmics remain difficult to treat and use of traditional therapeutics can fail in severe cases where intoxication is massive. Such overdoses being rare, physicians involved in these cases lack the experience of specialized toxicological ICUs; which is why we suggest that treatment algorithms be put in place in order to standardize treatment methodologies and optimize therapeutics in Lorraine.

À notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur de Réanimation Médicale

Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury.

Pour l'étendue de vos connaissances et votre grande pédagogie, qu'il nous soit permis de vous témoigner notre sincère reconnaissance et notre profond respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Alain GERARD

Professeur de Réanimation Médicale

Pour nous avoir fait l'honneur d'être membre de notre jury, veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère admiration.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Pierre GILLET

Professeur de Pharmacologie Fondamentale, Pharmacologie Clinique

Pour nous avoir fait l'honneur d'être membre de notre jury, veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre grande estime.

À notre Juge et Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Serge LAZARUS

Praticien Hospitalier SAU SMUR UHCD CHR de Thionville

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ton aide précieuse lors de son élaboration, pour ta disponibilité, tes compétences et tes conseils.

Sois assuré de mes remerciements les plus sincères.

.

À notre Juge et Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Emmanuel PUSKARCZYK

Praticien Hospitalier CAP-TV CHU de Nancy

Pour avoir accepté de co-diriger ce travail et pour les conseils que vous nous avez apportés lors de son élaboration.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre sincère gratitude.

Remerciements

À Monsieur le Docteur Nicolas JAY, praticien hospitalier du Département d'Informatique Médicale, CHU de Nancy.

À Monsieur le Docteur Serge LE TACON, praticien hospitalier de Réanimation Pédiatrique, Hôpital d'Enfants, CHU de Nancy.

À Monsieur le Docteur François POUSSEL, chef de service de Réanimation Polyvalente, CHR de Metz.

À Monsieur le Docteur Fabrice VANHUYSE, praticien hospitalier de Chirurgie Cardio-Vasculaire et Transplantation, CHU de Nancy.

À Monsieur le Professeur Jean-Pierre VILLEMOT, chef de service de Chirurgie Cardio-Vasculaire et Transplantation, CHU de Nancy.

Aux secrétaires des différents services concernés,

À toutes personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail.

À tous les médecins ayant contribué à ma formation.

À mes parents

Pour tout le soutien que vous m'avez apporté au cours de ces études, pour votre dévouement, votre confiance, pour les valeurs de vie que vous m'avez transmises. Trouvez en ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance.

À mes frère et sœur

Pour tous les bons moments partagés ensemble.

À tous mes amis

Pour leur présence bienveillante et leur soutien au cours de ce cursus.

À mes camarades de promotion et collègues.

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

Abréviations

A	Atrial
AC	Adénylate Cyclase
ACFA	Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire
ACR	Arrêt Cradio-Respiratoire
AMPc	AdénosylMonoPhosphate Cyclique
ATP	AdénosylTriPhosphate
BAV	Bloc Atrio-Ventriculaire
BSA	Bloc Sino-Auriculaire
BZD	Benzodiazépines
Ca ²⁺	Calcium
CAPTV	Centre Anti-Poison et de Toxico-Vigilance
CEC	Circulation extra-corporelle
CGR	Concentré Globulaire Rouge
CI	Contre-Indiqué
Cl ⁻	Chlore
CP	Concentré Plaquettaire
CPK	Créatinine PhosphoKinase
CVVHDF	Continuous Veino-veinous HémoDiafiltration
DAV	Différence Artério-Veineuse
DIM	Département d'Informatique Médicale
ECG	Eléctro-Cardio-Gramme
ECLS	Extra-Corporeal Life Support
EEG	Electro-Encéphalo-Gramme
EPI	Epinéphrine
ERO ₂	Coefficient d'Extraction du Dioxygène
ESM	Effet Stabilisant de Membrane
Fab	Fragments
FAN	Facteur Atrial Natriurétique
FAV	Fisutule Artério-Veineuse
FC	Fréquence cardiaque

FEVG	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FiO ₂	Fraction Inspirée en Dioxygène
Gs	Protéine G
H	Heure
HDF	HémoDiaFiltration
HDT	Hospitalisation sur Demande d'un Tiers
HEA	Hydroxyéthylamidons
HVG	Hypertrophie du Ventricule Gauche
I/E	Insuline / Euglycémique
IC	Index Cardiaque
ICa	Inhibiteur Calcique
ICaL	Courant Calcique Lent Entrant
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INa	Courant Sodique Rapide
IOT	Intubation Oro-Trachéale
IVL	Intra-Veineux Lent
J	Jour
K ⁺	Potassium
Kg	Kilogramme
L	Litre
LEVPD	Left-Ventricular End-Diastolic Pressure
LP	Libération Prolongée
Max	Maximum
mEq	milli Equivalent
MgSO ₄	Sulfate de Magnésium
Min	Minute
mm Hg	Millimetres de Mercure
mmol	Millimoles
mV	Millivolt
Na ⁺	Sodium
O ₂	Dioxygène
OAP	Oedème Aigu Pulmonaire
PAM	Pression Artérielle Moyenne
PaO ₂	Pression Artérielle en Dioxygène

PAP0	Pression Artère Pulmonaire d'Occlusion
PAPS	Pression Artérielle Pulmonaire Systolique
PAS	Pression Artérielle Ststolique
PDE	Phosphodiesterase
PEC	Prise en charge
PEEP	Positive End Expiratory Pressure
PFC	Plasma Frais Congelé
PKA	Protéine Kinase A
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes Informatiques
Q	Débit
Qc	Débit cardiaque
RL	Ringer Lactate
RP	Radiographie Pulmonaire
SAMS	Staphylococcus Auréus Meticillino-Sensible
SAMU	Service d'Aide Médicale d'Urgence
SAU	Service d'Accueil des Urgences
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
SEES	Sonde d'Entraînement Electro-Systolique
SMUR	Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
SRA	Système Rénine Angiotensine Aldostérone
SV	Stroke Volume
SvO ₂	Saturation Veineuse en Dioxygène
TA	Tension artérielle
TQ	Temps de Quick
UI	Unités Internationales
UMAC	Unité Mobile d'Assistance Circulatoire
V	Volume
V	Ventriculaire
VCI	Veine Cave Inférieure
VM	Ventilation Mécanique
VNI	Ventilation Non Invasive
μ	Micro

Sommaire

RESUME	10
ABSTRACT	11
SERMENT D'HIPPOCRATE	19
ABRÉVIATIONS	20
SOMMAIRE	23
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	28
CHAPITRE 2 : PHYSIOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	30
I EFFET DU REMPLISSAGE VENTRICULAIRE SUR LA PERFORMANCE VENTRICULAIRE	33
II ÉGALITE DU RETOUR VEINEUX ET DU DEBIT CARDIAQUE	36
III REGULATION DE LA PARTITION DU DEBIT CARDIAQUE DANS L'ORGANISME	38
IV PHYSIOPATHOLOGIE DU CHOC CARDIOGENIQUE DANS LES INTOXICATIONS	41
1) Généralités	41
2) Diagnostic	41
3) Mécanismes physiopathologiques du choc cardiogénique toxique	43
4) Mécanismes compensateurs	44
V ÉLECTROPHYSIOLOGIE CELLULAIRE	45
1) Généralités	45
2) Mécanismes ioniques à l'origine du potentiel d'action cardiaque	46
3) Automaticité normale	47
4) Excitabilité et conduction	48
5) Repolarisation et périodes réfractaires	50

CHAPITRE 3 : REVUE DE LA LITTÉRATURE	53
I ÉPIDÉMIOLOGIE	53
II GENERALITES CONCERNANT LES ANTIARYTHMIQUES	57
III LES ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE I	59
1) <i>Propriétés pharmacologiques</i>	59
◆ Pharmacodynamie	60
◆ Pharmacocinétique	61
2) <i>Propriétés toxico dynamiques et –cinétiques</i>	62
◆ Toxicodynamie	62
◆ Toxicocinétique	62
IV LES ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE IV	63
1) <i>Propriétés pharmacologiques</i>	63
◆ Pharmacodynamie	65
◆ Pharmacocinétique	67
◆ Interactions médicamenteuses	68
2) <i>Propriétés toxico –dynamiques et –cinétiques</i>	68
◆ Toxicodynamie	68
◆ Toxico-cinétique	69
V CLINIQUE	70
1) <i>Signes cardio-vasculaires</i>	70
◆ Arrêt circulatoire	70
◆ Collapsus et état de choc	70
◆ Troubles conductifs	70
◆ Troubles de la repolarisation	71
◆ Troubles du rythme	71
2) <i>Signes neurologiques</i>	72
3) <i>Signes respiratoires</i>	72
4) <i>Signes métaboliques</i>	72
5) <i>Signes digestifs</i>	72

VI PRONOSTIC ET FACTEURS AGGRAVANTS	73
VII THERAPEUTIQUES	75
1) <i>Ventilation artificielle</i>	75
2) <i>Remplissage vasculaire</i>	75
3) <i>Agents inotropes et antagonistes</i>	77
◆ Concernant les antiarythmiques de classe I	77
◆ Concernant les inhibiteurs calciques	78
4) <i>Décontamination digestive</i>	80
5) <i>Épuration extra-rénale</i>	82
6) <i>Correction des troubles métaboliques</i>	82
7) <i>Thérapeutiques spécifiques</i>	82
◆ Concernant les antiarythmiques de classe I	84
◆ Concernant les inhibiteurs calciques	85
8) <i>Thérapeutiques d'exception</i>	91
9) <i>Résumé</i>	97
CHAPITRE 4 : MATERIEL ET METHODE	100
I LES OBJECTIFS	100
II LA QUESTION DE RECHERCHE	100
III LE PLAN DE L'ETUDE	100
◆ Type d'étude	100
◆ Population étudiée	101
◆ Population de l'Etude	101
◆ Recueil	101
◆ Variables étudiées	101
CHAPITRE 5 : ETUDE DE CAS CLINIQUES	103
I DONNEES DU CAPTV DE NANCY	103
II CAS CLINIQUE N°1	104

III CAS CLINIQUE N°2	108
IV CAS CLINIQUE N°3	111
V CAS CLINIQUE N°4	113
VI CAS CLINIQUE N°5	115
VII CAS CLINIQUE N°6	117
VIII CAS CLINIQUE N°7	118
IX CAS CLINIQUE N°8	119
X CAS CLINIQUE N°9	121
XI CAS CLINIQUE N°10	124
XII CAS CLINIQUE N°11	127
XIII CAS CLINIQUE N°12	129
XIV CAS CLINIQUE N°13	131
XV CAS CLINIQUE N°14	132
XVI CAS CLINIQUE N°15	134
XVII CAS CLINIQUE N°16	135
XVIII CAS CLINIQUE N°17	136
XIX RECAPITULATIF DES DONNEES CLINIQUES	138
XX RESULTATS	140
1) Données démographiques	140
2) Parcours du patient	140
3) Données cliniques	141
4) Données toxicologiques	141
5) Thérapeutiques mises en place	141
CHAPITRE 5 : DISCUSSION	145
I LIMITES DE L'ETUDE	145

II DONNEES DU CAPTV DE NANCY	146
III ÉPIDEMIOLOGIE DE L'ETUDE	150
IV THERAPEUTIQUES	152
V PROPOSITION D'UN ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE	156
CONCLUSION	160

Chapitre 1 : Introduction

Les intoxications sont un motif fréquent de consultation au service d'Urgence, la majorité d'entre elles sont des intoxications médicamenteuses volontaires. Cependant les différentes classes de médicaments possèdent des risques et mortalités très différentes et imposent donc des prises en charge spécifiques, ainsi qu'un suivi psychiatrique.

Les classes les plus fréquemment rencontrées sont les anxiolytiques et les hypnotiques. Les benzodiazépines ne possèdent que peu de risques vitaux, l'effet secondaire principal étant la dépression respiratoire. Leur mortalité globale est inférieure à 1%.

Les cardiotropes représentent une classe médicamenteuse moins fréquemment prise dans les intoxications. Cependant, la mortalité est élevée, pouvant atteindre 15%. La prise en charge est spécifique, comportant des antidotes et des thérapeutiques d'exception, et impose une surveillance en milieu spécialisé.

Les antiarythmiques, utilisés dans le traitement des troubles du rythme, l'hypertension artérielle ou l'insuffisance coronarienne sont de plus en plus prescrits, de ce fait, l'accès à ces molécules est facilité et l'incidence de ce type d'intoxication a augmenté ces dernières années. Ces toxiques lésionnels susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital provoquent des troubles du rythme graves et des états de choc cardiogénique ou vasoplégique réfractaires aux amines.

Leur gravité potentielle impose une évaluation précoce et l'urgentiste doit pouvoir orienter son patient vers un centre adapté en fonction de son état clinique et hémodynamique, et de la molécule ingérée.

Il nous semble donc intéressant d'étudier les antiarythmiques de classe I et IV car bien qu'ayant des mécanismes physiopathologiques différents, ils relèvent d'un pronostic semblable. Nous avons étudié les risques de ces molécules et les différentes thérapeutiques proposées, qu'elles soient médicamenteuses ou techniques, concernant la circulation extracorporelle. Leurs conditions de mise en

place nous étaient inconnues jusqu'à y être confrontée, alors qu'elles sont en effet bien définies, de même que les délais de massage d'un arrêt cardiorespiratoire d'origine toxique possèdent des spécificités.

Nous voulions réaliser une étude de cas cliniques et comparer les prises en charge avec ce qui est décrit dans la littérature. Certains traitements récents n'ont pas prouvé leur efficacité, mais sont proposés pour antagoniser les effets des toxiques sur les récepteurs ioniques.

Une prise en charge optimale permet d'atteindre 80% de survie sans séquelle. Il existe donc un réel enjeu de santé à connaître les risques potentiels de ces molécules et d'en maîtriser les thérapeutiques.

Chapitre 2 : Physiologie cardio-vasculaire

Le système cardio-vasculaire est un circuit fermé dans lequel le sang circule parce que les ventricules se contractent et permettent l'établissement de gradients de pression qui sont les moteurs de l'écoulement. Compte tenu du volume des ventricules (environ 120 mL en télédiastole chez un adulte) par rapport au débit cardiaque (5 L/min) et au volume sanguin total (5 litres), on voit clairement qu'un ventricule ne peut éjecter pendant la systole qu'un volume de sang égal à celui qu'il a reçu pendant la diastole. Le coeur et la circulation doivent donc fonctionner de façon intégrée.

Quelques propriétés du système circulatoire doivent en permanence être à l'esprit lorsque l'on aborde la question du retour veineux et du débit cardiaque. Dans le système fermé que constitue la circulation, le coeur droit et le coeur gauche sont séparés d'un côté par la circulation pulmonaire et de l'autre par la circulation systémique. Mais le coeur droit et le coeur gauche sont également contenus dans un sac fibreux inextensible qu'est le péricarde.

Par ailleurs, la circulation peut être envisagée de deux manières. Elle peut être scindée en circulation pulmonaire et circulation systémique, il s'agit là d'une partition fondée sur les échanges de l'oxygène et du gaz carbonique. Elle peut être divisée en un système à hautes pressions et un système à basses pressions, cette subdivision étant plus mécanistique. Dans le système à haute pression, qui va du ventricule gauche en systole aux sphincters précapillaires, les résistances à l'écoulement et les pressions sont élevées, la distensibilité est faible, la pulsatilité est grande et le contenu sanguin est petit (environ 15 % du volume sanguin total). Dans le système à basse pression qui va des capillaires périphériques au ventricule gauche en diastole, les résistances et les pressions sont basses, la distensibilité est grande (essentiellement dans les territoires périphériques), la pulsatilité est faible et le contenu sanguin est très important (environ 85 % du volume sanguin total et 75 % rien que pour les veines et les capillaires périphériques).

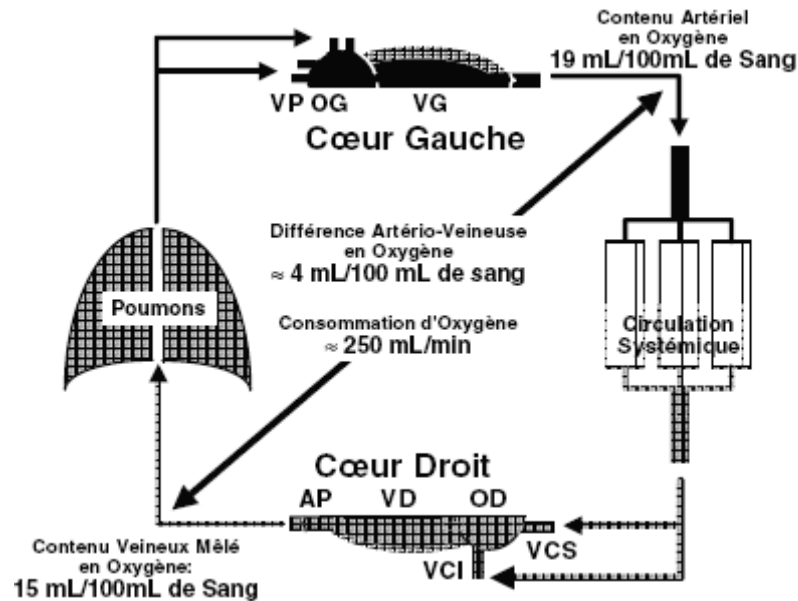


Figure 1. Représentation schématique du système circulatoire.

On remarque que la totalité du débit cardiaque passe dans la circulation pulmonaire alors que dans la circulation systémique ce débit est réparti entre les différentes circulations locales en fonction des besoins.

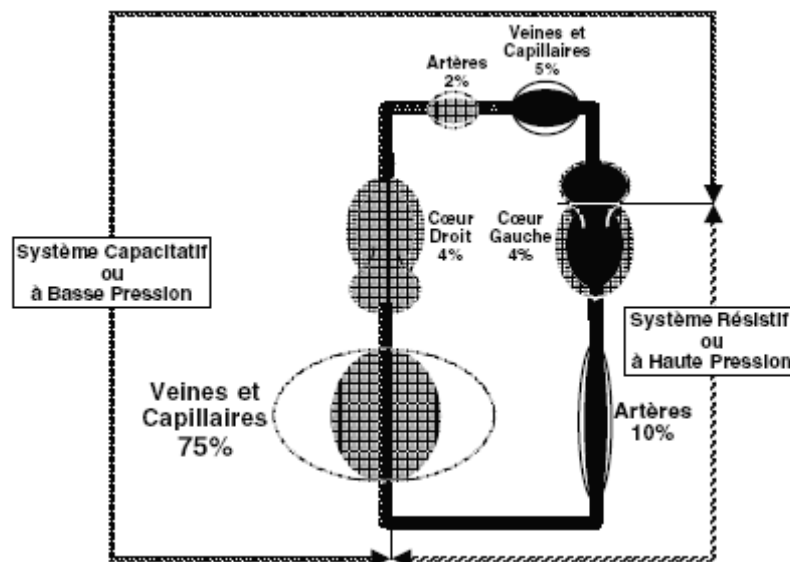


Figure 2. Répartition du volume sanguin.

Dans le système circulatoire, les trois quarts du volume sanguin total sont contenus dans les capillaires et les veines périphériques.

D'après Jean-Louis Vincent, Le Manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence, 2009.

Le volume sanguin pulmonaire ne représente qu'une très faible partie du volume sanguin total. Le système artériel périphérique contient environ 10 % du volume sanguin total. On voit donc que la circulation pulmonaire n'est pas capable de stocker de grandes quantités de sang sans affecter les pressions dans le coeur droit. Inversement, les capacités de stockage des veines et des capillaires périphériques sont considérables.

I Effet du remplissage ventriculaire sur la performance ventriculaire

C'est en 1895 qu'Otto Frank montra pour la première fois que, comme pour le muscle strié squelettique, la tension développée par le myocarde lors de contractions isotoniques et isométriques augmentait avec la longueur initiale du muscle. Travaillant sur une préparation de coeur-poumon isolé, Starling et ses collaborateurs mirent en évidence les conséquences des variations du retour veineux. Voilà ce qui a été alors décrit par Starling et ses collaborateurs :

- l'augmentation du retour veineux entraîne une élévation de la pression de remplissage du coeur droit, une légère élévation de la pression artérielle et une augmentation plus importante des volumes ventriculaires systolique et diastolique;
- le coeur ne parvient pas à éjecter pendant la systole autant de sang qu'il est entré pendant la diastole;
- le volume de remplissage diastolique suivant est encore plus important, mais le volume de sang éjecté reste encore inférieur à celui qui est entré;
- le volume de remplissage diastolique excède le volume d'éjection systolique jusqu'à ce que les ventricules soient suffisamment dilatés pour permettre une égalisation entre le volume éjecté et le volume de remplissage;
- lorsque le retour veineux est diminué, l'énergie libérée par le myocarde dépasse ce qui est nécessaire à éjecter le volume de remplissage et la quantité de sang éjectée excède ce volume de remplissage pendant quelques battements jusqu'à ce que les volumes ventriculaires reviennent à des valeurs inférieures.

Ce sont ces observations qui ont conduit à l'énoncé de ce qui a été par la suite appelée la « loi de Starling pour le coeur » : « La loi du coeur est la même que celle du muscle squelettique, à savoir l'énergie libérée lors du passage de l'état de repos à la contraction dépend de l'aire des surfaces chimiquement actives, c'est-à-dire de la longueur des fibres musculaires. ».

Nous voyons dans cet énoncé qu'il n'est nullement parlé de débit et qu'à cette date la structure du muscle strié n'étant pas connue, les résultats anticipent le rôle joué par le recouvrement des filaments d'actine et de myosine.

C'est à partir de ces données que peuvent se construire les courbes de fonction ventriculaire qui lient la pression télédiastolique à la performance ventriculaire exprimée par le travail d'éjection du ventricule ou par le volume d'éjection systolique. Ces courbes montrent que lorsque les pressions de remplissage du ventricule sont basses, de faibles élévations de pression augmentent la performance ventriculaire. Cependant, l'accroissement de la pression télédiastolique au-delà d'un certain niveau de pression n'entraîne plus aucune augmentation de la performance ventriculaire (volume d'éjection systolique et/ou travail ventriculaire), un plateau est atteint.

L'explication de ce résultat est fournie par l'analyse des variations du volume ventriculaire télédiastolique qui montre qu'au-delà d'un niveau de pression donné (qui est chez le sujet sain voisin de la pression télédiastolique normale), le volume télédiastolique du ventricule n'augmente plus et la pré-charge ventriculaire, représentée par l'étirement maximum de tous les sarcomères de la paroi (par remodelage de la cavité et par recrutement), est maximale.

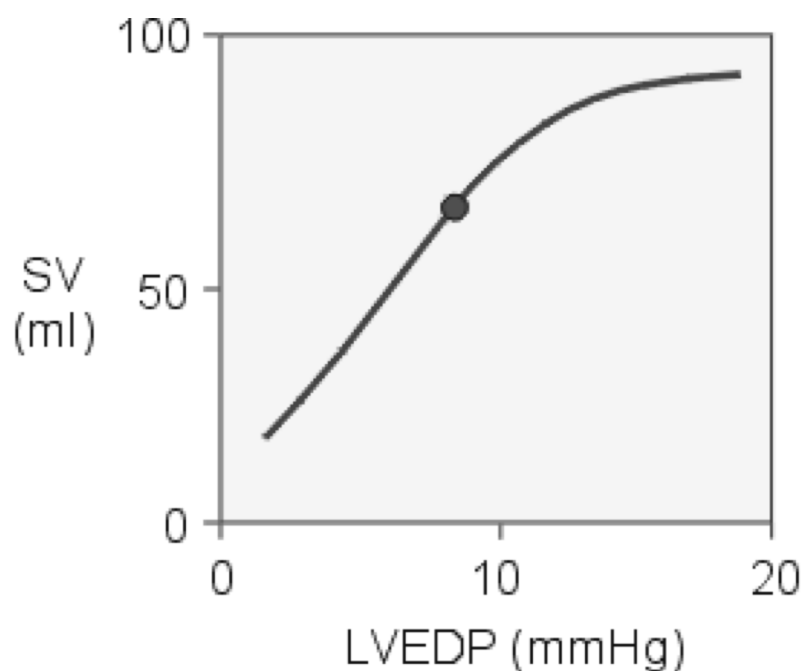


Figure 3. Courbe de Frank Starling. L'augmentation du retour veineux au ventricule gauche accroît le volume et la pression télédiastolique de celui-ci (LEVDP, Left-Ventricular End-Diastolic Pressure), et donc la précharge du ventricule. Cela augmente le volume d'éjection systolique (SV Stroke Volume). Le point sur la courbe

représente l'état physiologique, le volume d'éjection systolique est à 70 millilitres par battement et la pression télédiastolique du ventricule gauche est à 8 mm Hg.

D'après Cardiovascular Physiology Concepts, Richard E. Klabunde.

Il convient néanmoins de signaler que ceci se vérifie surtout pour le ventricule gauche car le ventricule droit, dont la paroi est mince, est plus distensible que le ventricule gauche. Malgré cela, la dilatation rapide du ventricule droit n'augmente pas sa performance en raison de l'interaction en parallèle et en série des deux ventricules, qui limite l'augmentation du volume d'éjection systolique du ventricule droit en raison de la diminution du remplissage du ventricule gauche.

Les déterminants structuraux et métaboliques de cette limite sont maintenant bien connus. En effet, la force développée par un sarcomère dépend du nombre de ponts qui se forment entre l'actine et la myosine lors de l'activation cardiaque par le potentiel d'action. Lorsque les sarcomères sont courts, ce nombre de ponts ne peut être maximum car la force développée croît avec l'étirement jusqu'à ce que les zones de recouvrement entre l'actine et la myosine permettent la formation du nombre maximum de ponts. De plus, l'étirement des sarcomères a en lui-même un effet inotrope positif dans la mesure où cet étirement augmente l'affinité de la troponine C pour le calcium (le raccourcissement des sarcomères a un effet inverse, ce qui joue un rôle sur la relaxation du myocarde).

II Égalité du retour veineux et du débit cardiaque

Afin de comprendre pour quelles raisons le débit cardiaque et le retour veineux doivent obligatoirement être ajustés l'un à l'autre chez un sujet et par quels mécanismes ce débit se stabilise autour de 5 L/min chez un sujet normal au repos, il est nécessaire de réintégrer le schéma de la courbe de fonction ventriculaire (qui analyse la performance ventriculaire par battement cardiaque) dans le circuit circulatoire. Nous admettrons que ce que le cœur a éjecté pendant la systole dans le système artériel lui revient pendant la diastole par le système veineux périphérique. Il existe à chaque instant un équilibre entre volume d'éjection systolique et volume de remplissage diastolique. La fréquence cardiaque peut augmenter (ceci distingue les courbes de fonction ventriculaire des courbes de fonction cardiaque, ces dernières analysant la performance ventriculaire en terme de débit par minute). Il faut également admettre dans ce schéma que le ventricule gauche ne limite pas le fonctionnement du ventricule droit mais qu'il en suit étroitement les variations de débit.

Lorsque la pression diastolique du ventricule droit diminue, le débit de retour veineux augmente jusqu'à un niveau où la pression dans l'oreillette droite est inférieure à la pression atmosphérique (environ 2 mm Hg) ce qui entraîne un collapsus des veines caves dans le thorax qui limite le débit de retour veineux. Les pressions des veines extrathoraciques, qui ne sont jamais inférieures à la pression atmosphérique, maintiennent un débit de retour veineux constant, quelle que soit alors la pression dans l'oreillette droite (mécanisme de la « chute d'eau » ou du « *waterfall* » des Anglo-Saxons : le débit d'une chute d'eau ne dépend pas de la hauteur de celle-ci). Par ailleurs, pour un état contractile donné le débit ventriculaire droit diminue lorsque la pression télédiastolique (et le volume télédiastolique) du ventricule diminue (cf. mécanisme de Frank-Starling) et augmente jusqu'au plateau de la relation lorsque la pression augmente.

L'équilibre entre débit de retour veineux et débit cardiaque est représenté par le point d'intersection des deux courbes, point d'équilibre qui ne peut être modifié que par le déplacement de l'une ou l'autre courbe. Ce point d'équilibre entre le débit du retour veineux et le débit cardiaque est le seul pour lequel la pression dans l'oreillette droite est la même pour le cœur et pour la circulation systémique.

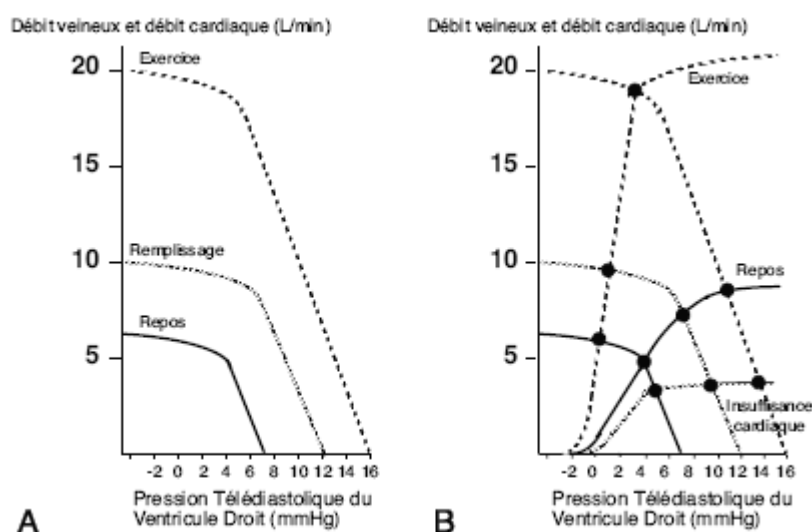


Figure 4. Relation pression-débit.

A Chez un sujet au repos, le débit de retour veineux augmente lorsque la pression télédiastolique du ventricule droit diminue et atteint un plateau lorsque la pression dans l'oreillette droite est inférieure à la pression atmosphérique (collapsus des veines caves). Le débit de retour veineux s'annule lorsque la pression télédiastolique du ventricule droit atteint 7 mm Hg. Le remplissage vasculaire et l'exercice déplacent la relation vers le haut et vers la droite.

B Le système circulatoire est en équilibre au point d'intersection de la courbe de fonction cardiaque et de la courbe de retour veineux. La courbe de fonction cardiaque est à distinguer de la courbe de fonction ventriculaire car dans la première, la fréquence cardiaque peut augmenter et c'est le débit ventriculaire par minute qui est analysé, alors que dans la seconde, c'est la performance ventriculaire par battement qui est analysée.

D'après Jean-Louis Vincent, Le Manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence, 2009.

III Régulation de la partition du débit cardiaque dans l'organisme

La somme des débits régionaux égale le débit cardiaque. Le débit de chaque organe va dépendre du mode de partition du débit cardiaque entre les différents organes. Cette partition répondra à des lois de protection des tissus les plus nobles et de sacrifice d'autres organes moins utiles à la survie immédiate. Les mécanismes régulateurs de la partition du débit cardiaque entre les organes dépendront essentiellement du système nerveux autonome.

Le système nerveux autonome reçoit des informations des mécanorécepteurs carotidiens haute pression, aortiques et cardiaques (barorécepteurs) ainsi que des mécanorécepteurs basse pression (volorécepteurs) et des chémorécepteurs. Ces informations vont être acheminées et intégrées au niveau du noyau du tractus solitaire du tronc cérébral et au niveau de la moelle épinière (corne dorsale et colonne intermédiolatérales). Les informations ainsi transmises sont alors soumises à un contrôle cortical et hypothalamique.

Les efférences du système nerveux autonome à destination cardiovasculaire sont divisées en deux grands systèmes :

- le système parasympathique dont les efférences cardiovasculaires sont exclusivement cardiaques (n'ayant pas d'efférences vasculaires ce système ne joue aucun rôle dans la partition du débit cardiaque);
- le système sympathique qui joue un rôle majeur dans la régulation du débit cardiaque et de sa partition grâce à ses efférences cardiovasculaires (effets tachycardisant, inotrope, bathmotrope et dromotrope positifs).

Les terminaisons nerveuses sympathiques parviennent dans les parois vasculaires où elles stimulent la contraction des fibres musculaires lisses vasculaires grâce à la libération d'ATP, de neuropeptide Y et surtout de noradrénaline.

Les terminaisons sympathiques innervant les glandes surrénales déclenchent la libération par celles-ci d'environ 80% d'adrénaline et 20% de noradrénaline. Ces glandes surrénales semblent se comporter comme un ganglion sympathique. Les amines vaso-actives libérées dans la circulation générale pourront agir sur les récepteurs α_1 (prédominant dans le cœur), β_2 (prédominant dans les parois

vasculaires), α_1 (essentiellement cardiaque) et β_2 (vasculaire bronchique, cardiaque, etc).

La stimulation du système sympathique provoque une augmentation du débit cardiaque en réponse aux nombreuses situations possibles de stress, mais provoque également dans ces situations une modification de la partition du débit cardiaque grâce à plusieurs mécanismes complexes :

- les efférences nerveuses sympathiques vasoconstrictrices sont essentiellement destinées aux vaisseaux résistifs précapillaires et à moindre degré au réseau veineux capacitif; ces terminaisons nerveuses sont préférentiellement localisées dans les tissus non indispensables à la survie;
- les peptides vaso-actifs, libérés par la surrénale sous l'influence du système nerveux sympathique, agissent sur les récepteurs alpha et bêta de différents sous-types qui sont ici aussi répartis de façon hétérogène dans les parois vasculaires des différents organes. La localisation de ces récepteurs vise ici encore à préserver la perfusion des organes indispensables à la survie.

Au total, la réponse du système nerveux autonome à une situation de stress ou d'hypovolémie peut grossièrement se résumer à une adaptation de la distribution du débit cardiaque favorisant les circulations cérébrale, cardiaque et, quand cela est possible, rénale. Ces circulations ayant peu de réserve d'extraction en O_2 , leur débit ne peut être diminué sans chute de la VO_2 .

Les circulations les plus rapidement sacrifiées sont celles qui présentent une vasoconstriction précoce et intense, c'est-à-dire la peau, les muscles et enfin le territoire hépatosplanchnique. Ces circulations ont une importante réserve d'extraction en O_2 . Lors de l'hypoperfusion de ces territoires, chacun des organes voit son niveau d'oxygénation maintenu grâce à la mise en oeuvre de la réponse métabolique locale, de la vasodilatation microcirculatoire et de l'augmentation de leur ERO_2 . De son côté, le débit sanguin hépatique baisse au cours de l'hypovolémie mais il reste relativement protégé de la baisse du débit intestinal et du retour porte, par le maintien du débit de l'artère hépatique. Ces réponses locales ou régionales à la mise en oeuvre de la vasoconstriction systémique imposent des mécanismes vasomoteurs préservés.

Au cours d'une diminution du débit cardiaque (insuffisance cardiaque, hypovolémie) ou d'une hypoxémie, lorsque le système circulatoire est fonctionnel, chaque organe voit ses besoins en O_2 satisfaits, tant que le QO_2 systémique est supérieur à une

valeur critique qui oscille entre 4 et 10 $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ chez les mammifères en général et chez l'homme en particulier. Cette valeur de QO_2 critique systémique coïncide pour tous les organes mais pour des niveaux de perfusion extrêmement variables d'un organe à l'autre. Au-delà de la valeur de QO_2 systémique critique, toute nouvelle diminution de QO_2 s'accompagne d'une souffrance tissulaire hypoxique : le métabolisme cellulaire devient anaérobie et le choc s'installe.

IV Physiopathologie du choc cardiogénique dans les intoxications

1) Généralités

Le choc correspond à une insuffisance circulatoire aiguë et le dénominateur commun à toute forme de choc est l'insuffisance microcirculatoire et l'hypoperfusion tissulaire. La gravité croissante du choc passe par un stade dit compensé (stade I), un stade de choc non compensé (stade II) puis de choc irréversible (stade III).

La définition physiopathologique du choc irréversible, stade terminal du choc, est la défaillance irréversible de la « machinerie » cellulaire conduisant à la mort cellulaire puis à des défaillances d'organes cliniquement décelables. Cette définition du choc irréversible ne peut s'appliquer en clinique. Les mesures hémodynamiques apportées par le cathétérisme droit, les nouvelles techniques de thermodilution ou de mesure du débit cardiaque, par l'échocardiographie voire le Doppler oesophagien, permettent dans la majorité des cas d'évaluer les parts cardiogénique, vasoplégique et hypovolémique du choc.

Si ces différentes techniques sont validées sur de larges collectifs de patients, on ne peut actuellement préciser la meilleure technique diagnostique ni de monitoring.

2) Diagnostic

Le diagnostic de choc cardiogénique peut être retenu si les critères suivants sont présents :

- le malade présente des signes cliniques de choc :
 - pression artérielle systolique (PAS) inférieure à 90 mm Hg persistante au-delà de 30 minutes; ou diminution de la PAS de plus de 30 mm Hg par rapport aux valeurs usuelles ou pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à 65 mm Hg
 - avec signes périphériques d'hypoperfusion tissulaire (oligoanurie inférieure à 0,5 mL/kg par heure ou inférieure ou égale à 20 mL/h, extrémités et peau froides et humides, marbrures cutanées, cyanose, bas débit cérébral avec troubles de conscience, signes d'insuffisance hépatique et/ou hyperlactatémie, le plus souvent supérieure à 2

- mmol/L) imposant le recours à des substances inotropes parfois associées à des amines vasopressives pour maintenir une pression artérielle systolique suffisante.
- Une fréquence cardiaque d'au moins 60 cycles/minute est le plus souvent présente lors du diagnostic.
 - L'absence d'hypovolémie doit être vérifiée préalablement pour le diagnostic de certitude du caractère cardiogénique du choc ;
 - et le malade présente des signes d'insuffisance cardiaque décompensée (cliniques et/ou radiographiques) ;
 - et/ou il existe des signes hémodynamiques spécifiques :
 - pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) supérieure à 15 mmHg et index cardiaque (IC) inférieur à 2,2 l/min par mètre carré mesuré à l'aide d'une des techniques sus-décrites.
 - D'autres équipes ont proposé des valeurs seuils diagnostiques proches: PAPO limite de 18 mm Hg ; valeur théorique permettant d'ailleurs de différencier l'oedème aigu pulmonaire cardiogénique du syndrome de détresse respiratoire aiguë ; voire PAPO supérieure à 20 mm Hg et un IC limite de 2 l/min par mètre carré. Une différence artérioveineuse en oxygène supérieure à 5,5 ml/dl peut également aider au diagnostic de choc cardiogénique.
 - En cas d'étiologie non toxique, le caractère gauche, droit ou bilatéral de l'insuffisance cardiaque responsable de l'état de choc devra être précisé à l'aide de la clinique et de l'échocardiographie, conditionnant alors souvent la thérapeutique.

Dans les étiologies toxiques, la défaillance est le plus souvent biventriculaire par cardiotoxicité directe. Le choc réfractaire peut être défini par la persistance du choc sous traitement optimal conduisant à la survenue d'un syndrome de défaillance multiviscérale associant, à des degrés variables, une défaillance respiratoire (hypoxémie réfractaire), rénale (insuffisance rénale aiguë), hépatique (foie de choc), neurologique (troubles de conscience) et hématologique (coagulation intravasculaire disséminée), avec une acidose métabolique lactique par hypoperfusion tissulaire persistante.

3) Mécanismes physiopathologiques du choc cardiogénique toxique

L'atteinte de la fonction cardiaque se fait essentiellement suite à une altération de la fonction systolique et de l'inotropisme (inhibiteurs calciques, bêtabloquants ou médicaments avec effet stabilisant de membrane ESM). L'altération de la fonction diastolique (cas des digitaliques) ou les troubles de la géométrie de la contraction ventriculaire (troubles du rythme ventriculaire malin) sont plus rares.

Les toxiques avec ESM par exemple sont responsables de troubles cardiovasculaires sévères (blocage de la conduction intraventriculaire ou auriculoventriculaire, vasoplégie artérielle) et d'une surmortalité importante. Certains bêtabloquants (propranolol, acébutolol, nadolol, pindolol, penbutolol, penbutolol, labétalol, métoprolol et oxprénolol) sont à l'origine d'un ESM, cause principale de décès lors d'intoxications massives.

Le choc cardiogénique peut également être dû à des troubles du rythme ventriculaire associés à des anomalies de conduction cardiaque sans défaut d'inotropisme, comme dans certaines intoxications digitaliques. Cependant, les fragments Fab des anticorps antidigoxines ont considérablement modifié le pronostic de ces intoxications en traitant les événements potentiellement fatals, sans recourir à la mise en place de sonde d'entraînement électrosystolique. Ainsi, les chocs cardiogéniques réfractaires d'origine rythmique provoqués par les digitaliques sont le plus souvent observés en cas d'indisponibilité de fragments Fab. Les facteurs pronostiques de ces intoxications potentiellement mortelles ont permis de simplifier considérablement les indications de ces antidotes.

	Choc périphérique	Choc cardiogénique
Index cardiaque ($L \cdot \min^{-1} \cdot m^2$)	>3,5	<2,5
Résistance systémique ($d \cdot s^{-1} \cdot cm^{-5} \cdot m^2$)	<1500	>2000
PAPO (mm Hg)	<10	>18
FEVG (%)	>70	<60

Tableau 1. Critères de définition d'un choc cardiogénique.

4) Mécanismes compensateurs

La baisse de la PA active le système sympathique, ce qui libère les catécholamines. Les conséquences sont une tachycardie avec vasoconstriction veineuse et artérielle, augmentation de la précharge (retour veineux), augmentation de la postcharge (résistances artérielles). Ces mécanismes entraînent une aggravation du fonctionnement de la pompe cardiaque (le coeur reçoit plus de sang et il a du mal à l'évacuer), ayant donc un effet délétère. La stimulation sympathique a peu d'effets inotropes sur un coeur défaillant.

La stimulation sympathique et la baisse de la perfusion rénale entraînent un hyperfonctionnement du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRA) et donc une rétention hydrosodée, une augmentation du volume sanguin circulant, une augmentation de la précharge. La distention des cavités cardiaques stimule la sécrétion du Facteur Atrial Natriurétique (FAN), qui favorisant une élimination du sel par les urines, s'oppose faiblement aux effets du SRA.

La stimulation sympathique et l'hyperfonctionnement du SRA sont délétères et aggravent le choc cardiogénique.

Les conséquences physiopathologiques sont une altération de la fonction pompe cardiaque avec une extraction maximum de l'O₂ en périphérie (augmentation de la DAV et baisse de la SvO₂) ; une circulation préservée au niveau du coeur, du cerveau au détriment de la peau, du muscle, du rein et du secteur splanchnique ; une élévation des pressions de remplissage (augmentation PAPO) , une baisse du Qc et une baisse de la PA, une stimulation sympathique et du SRA ; l'apparition d'une dette en O₂, une acidose métabolique par production de lactates (métabolisme anaérobie).

V Électrophysiologie cellulaire

1) Généralités

À l'état de repos, la plupart des cellules cardiaques (à l'exception des cellules des noeuds sinusal et auriculo-ventriculaire) sont polarisées de -80 à -90 mV. Ce potentiel de repos est essentiellement sous la dépendance du gradient de concentration transmembranaire en potassium. L'activation des cellules produit une dépolarisation membranaire à l'origine du potentiel d'action. Les ions en cause varient en fonction du tissu cardiaque considéré. Le potentiel d'action ventriculaire du myocarde contractile ou du tissu conducteur est caractérisé par cinq phases. La phase 0 de dépolarisation rapide est sous dépendance d'une entrée de sodium, elle est suivie par une entrée retardée plus lente de calcium (courant lent entrant $ICaL$). Les phases de repolarisation sont gouvernées par le potassium. La phase 4 se caractérise par un retour au potentiel de repos.

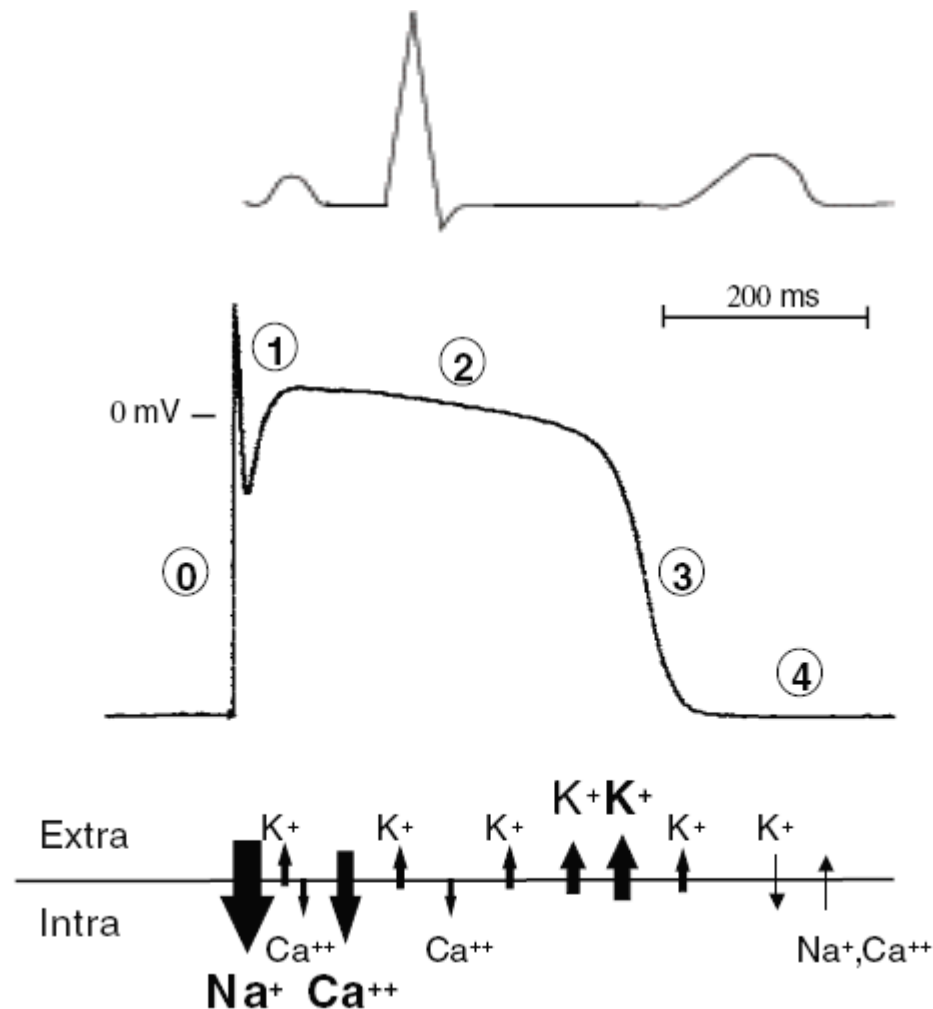


Figure 5. Représentation d'un potentiel d'action de fibre de Purkinje avec ses cinq phases numérotées de 0 à 4, et de l'enregistrement correspondant.

Ce schéma montre la direction, l'intensité et la chronologie des courants dépolarisants entrants et repolarisants sortants. La direction des flèches et leur taille montrent leur sens et leur amplitude approximative. La nature de l'ion est indiquée à la pointe de la flèche.

D'après Jean-Louis Vincent, Le Manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence, 2009.

2) Mécanismes ioniques à l'origine du potentiel d'action cardiaque

L'activité électrique est sous contrôle de protéines membranaires qui modulent le passage des différents ions impliqués (Na^+ , K^+ , Cl^- et Ca^{2+}). Certaines de ces protéines agissent comme des portes sensibles au voltage en laissant passer les

ions passivement dans le sens des gradients électrochimiques. D'autres sont insensibles au voltage et génèrent des courants de fond (au repos). D'autres sont des transporteurs ou des contre-transporteurs qui utilisent le gradient d'un ion pour déplacer un autre ion contre son propre gradient, ou utilisent l'ATP pour agir comme pompe.

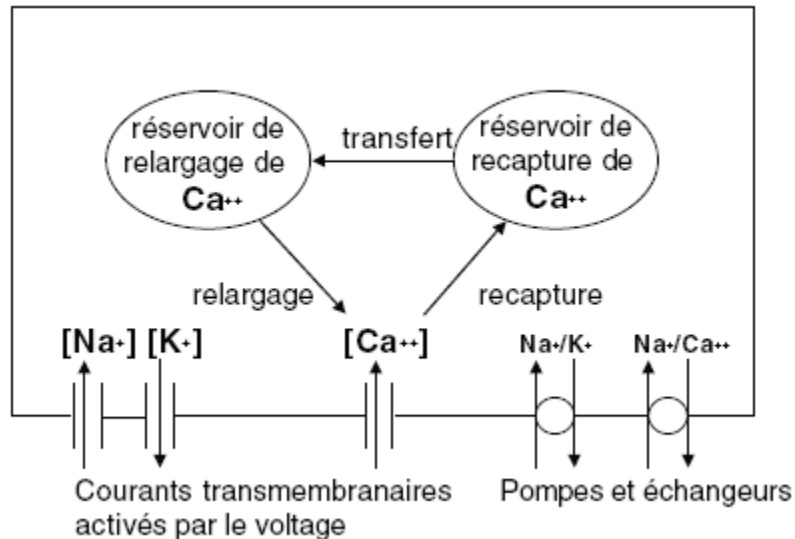


Figure 6. Modèle type de cellule cardiaque.

Le schéma représente les courants transmembranaires dépendants du voltage, les courants dépendants de pompes ou d'échangeurs d'ions et les mouvements intracellulaires du calcium à partir du réticulum sarcoplasmique.

D'après Jean-Louis Vincent, Le Manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence, 2009.

3) Automaticité normale

Les cellules capables de développer une dépolarisation spontanée en diastole (phase 4) sont dénommées cellules pacemakers. Lorsque ces cellules initient le rythme cardiaque, ce dernier est dit automatique. Le pacemaker dominant est dans le noeud sinusal.

La fréquence intrinsèque d'une cellule pacemaker dépend de trois facteurs : le potentiel maximum de repos, le potentiel seuil, la pente de dépolarisation de phase 4. Ce dernier facteur est gouverné par le courant pacemaker I_f , courant globalement entrant porté par des ions sodium et activé par l'hyperpolarisation. Ce courant est régulé par le taux d'AMP cyclique (AMPc) intracellulaire lui-même finement

dépendant des activités sympathiques (récepteurs α -adrénergiques) et parasympathique (récepteurs muscariniques β_2).

On trouve également des cellules douées d'automatisme dans les oreillettes, la jonction auriculo-ventriculaire et le tissu de Purkinje. Lorsqu'elles s'expriment, ces cellules sont dénommées pacemakers ectopiques ou latents. Le courant en cause est le même que dans le noeud sinusal (If). La fréquence de ces pacemakers est de 40- 60 /min dans le noeud auriculo-ventriculaire et de 20-40 /min dans le tissu de Purkinje. Pour cette raison leur activité est déprimée par l'activité plus rapide du noeud sinusal (*overdrive suppression*). Ces rythmes ectopiques ne s'expriment qu'en cas de ralentissement excessif du pacemaker dominant.

4) Excitabilité et conduction

Le courant excitateur des oreillettes, ventricules et du tissu de Purkinje est le courant sodique rapide I_{Na} . Son canal est une volumineuse protéine membranaire en forme de pore. Cette protéine actuellement clonée et séquencée est retrouvée dans d'autres tissus que le myocarde. Elle comporte cinq propriétés essentielles : de former un canal, d'être sélective vis-à-vis du sodium, de s'ouvrir au moment de la dépolarisation puis de se refermer (s'inactiver), de fonctionner sous le contrôle d'un senseur de voltage, de posséder un site de fixation pour des médicaments ou toxines (tétrodotoxine) qui l'inhibent. Au cours d'un cycle cardiaque cette protéine-canal passe successivement par un état de repos-fermé, puis activé-ouvert en systole, puis rapidement à l'état inactivé-fermé. Ce dernier état diffère de l'état de repos-fermé par le fait que le canal ne peut pas se rouvrir en dépit du fait que la membrane est dépolarisée. Pour se rouvrir il doit subir une « dé inactivation » qui le ramène à l'état de repos. Ces trois états principaux s'expriment par le concept de deux portes successives dénommées m et h.

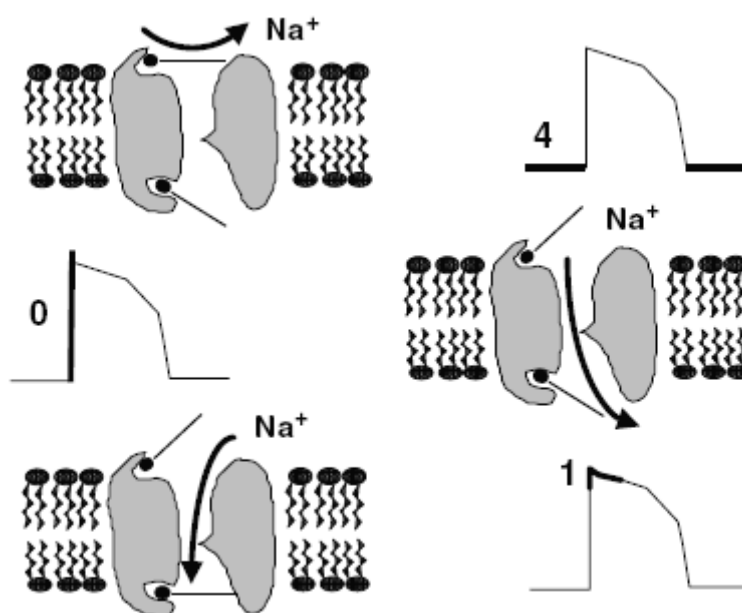


Figure 7. Représentation schématique des changements d'état du canal sodique rapide dans son fonctionnement classique.

Au repos, c'est-à-dire en phase 4 du potentiel d'action (à -90 mV), le canal est stable dans l'état dit de repos disponible et la porte d'activation extérieure est fermée (haut de la figure). À des potentiels positifs, il est également stable; à l'état dit inactivé fermé, la porte d'inactivation interne est alors fermée (bas de la figure). Cette phase correspond aux phases 1 et 2 du potentiel d'action. La transition d'état s'accompagne d'un état instable dit ouvert laissant passer l'ion sodium qui correspond à la phase 0 du potentiel d'action et où les deux portes sont ouvertes (milieu de la figure).

D'après Jean-Louis Vincent, Le Manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence, 2009.

L'amplitude du courant I_{Na} dépend de la densité canalaire et des cinétiques d'ouverture et de fermeture. La densité canalaire est plus forte dans le tissu de conduction, beaucoup plus faible dans les oreillettes. Le courant I_{Na} dépend aussi du synchronisme d'ouverture des différents canaux présents dans la membrane. À l'inverse, c'est le courant calcique I_{CaL} qui excite le tissu nodal sinusal ou auriculo-ventriculaire, ce courant peut aussi intervenir en cas de dépression du courant I_{Na} dans le myocarde contractile. Les cellules sont couplées les unes aux autres par des jonctions communicantes. Une jonction est formée de deux connexons, chacun dans la membrane des deux cellules couplées. Chaque connexon est formé de six sous-

unités. Le pore d'une jonction communicante est plus gros que celui des autres canaux et donc peu sélectif et très conducteur. Ces jonctions ne sont pas de simples conduits à conductance passive. Ces conductances sont diminuées par les ions H^+ , Ca^{2+} et Mg^{2+} intracellulaires (surtout en situation d'ischémie) et en cas d'épuisement de l'ATP. La topologie des jonctions communicantes est importante à prendre en compte. Ces jonctions plus abondantes aux extrémités des myocytes rendent compte du fait que la conduction est plus rapide dans le sens longitudinal des fibres que dans le sens transverse. On parle d'anisotropie de la conduction.

La vitesse de conduction, c'est-à-dire la vitesse de propagation de l'onde d'activation dépend de l'amplitude du courant entrant, essentiellement I_{Na} , ce courant est lié à la vitesse de dépolarisation (V_{max}) de la phase 0 du potentiel d'action. La relation est en effet proportionnelle entre la V_{max} et le carré de la vitesse de conduction. La V_{max} et donc la vitesse de conduction seront ralenties si le potentiel de repos est moins négatif. La V_{max} peut être considérée en première approximation comme le reflet d' I_{Na} et donc de l'activation des canaux sodiques. Cependant, les propriétés passives de la membrane (résistance intra- et intercellulaire) peuvent altérer la propagation de l'onde d'activation. De plus, le couplage cellulaire modifie aussi la V_{max} : si les cellules se trouvent mieux couplées, la perte de courant par effet capacitif augmente, et la V_{max} diminue, ce qui paradoxalement peut rendre la conduction plus vulnérable.

5) Repolarisation et périodes réfractaires

Au cours du plateau, qui est le principal déterminant de la durée du potentiel d'action, un équilibre subtil s'exerce entre les courants entrants et sortants. Les courants en cause varient considérablement en fonction de la population cellulaire considérée. La durée du potentiel d'action varie avec la fréquence, ce phénomène est dû à l'importante dépendance temporelle des courants en cause. Cette dépendance temporelle est liée aux durées des processus d'activation et d'inactivation canaux.

Classiquement la repolarisation se déroule en trois phases. Le plateau (phase 2) est plus court dans l'oreillette et beaucoup plus long dans les cellules de Purkinje et précédé d'une phase 1 prononcée (aspect de spike et dôme). Une hétérogénéité est aussi décrite au sein des oreillettes et au sein des ventricules (cellules M). Le nombre de courants repolarisants différents est extraordinaire (plus de vingt pour le

seul potassium). On oppose les courants voltage-dépendants aux courants ligand-dépendants et aux courants stretch-dépendants. D'autres courants sont portés par des échangeurs d'ions comme l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

La modulation de la durée du potentiel d'action est sous la dépendance de nombreux facteurs. Le plus important est la fréquence. Si la constante d'inactivation d'un courant devient inférieure à la durée de la diastole (c'est le cas pour IK par exemple) alors la tachycardie majore le courant. À l'inverse un courant qui subit une « dé inactivation » lente (Ito par exemple) se trouve diminué en cas de tachycardie. La fréquence peut aussi changer les concentrations des ions intra- ou extracellulaires et moduler la fonction des pompes ($\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$, échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$...).

L'état métabolique peut aussi moduler la repolarisation, la chute du contenu en ATP peut activer des canaux potassiques ATP dépendants qui diminuent la durée du potentiel d'action. En cas d'ischémie, une surcharge en potassium peut intervenir dans les espaces extracellulaires à l'origine d'une dépolarisation cellulaire et d'une perte de l'excitabilité.

À l'état normal, une relation étroite est présente entre la durée du potentiel d'action et la récupération de l'excitabilité. Cette excitabilité est définie par le courant nécessaire pour déplacer le potentiel de membrane à un niveau permettant aux courants entrants de s'établir. Pendant le plateau du potentiel d'action, les canaux sodiques restent à l'état inactivé et ce n'est qu'au cours de la fin de la phase 3 que ces canaux sont à nouveau disponibles. Leur récupération (« dé inactivation ») est très dépendante du voltage. Dans ces conditions l'état réfractaire est très dépendant de la durée du potentiel d'action. Cette relation peut cependant être rompue en cas d'ischémie, de surcharge extracellulaire en potassium, ou en présence de lidocaïne. Dans ce cas, malgré un retour au potentiel de repos, la cellule n'est pas encore excitable. La période réfractaire absolue se caractérise par une inexcitabilité complète, alors que la période réfractaire effective qui lui fait suite peut voir apparaître une réponse locale non propagée. Enfin au cours de la période réfractaire relative encore plus tardive, un stimulus plus intense que le stimulus seuil peut engendrer une réponse propagée dont la vitesse de propagation sera cependant déprimée.

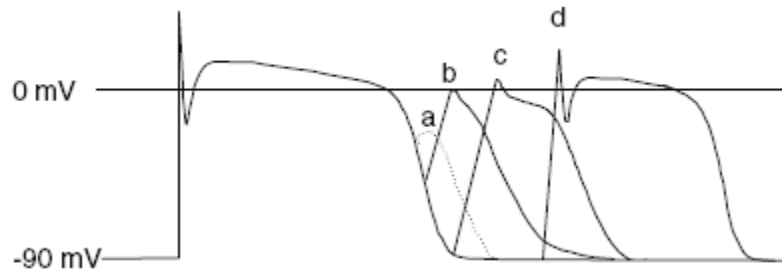


Figure 8. Représentation du potentiel d'action d'une fibre de Purkinje et des réponses induites par la stimulation à différents stades de la repolarisation.

L'amplitude et les vitesses de dépolarisation de ces réponses sont fonction du niveau de potentiel auquel elles surviennent. La réponse *a* survient à un niveau trop dépolarisé pour donner lieu à une propagation, on parle de réponse locale. Les réponses *b* et *c* donnent lieu à des potentiels d'action mais ces potentiels ont une pente de phase 0 et une amplitude réduites de telle sorte que leur propagation est ralentie. Seul le potentiel d'action induit par la réponse *d* donnera lieu à une propagation normale. Ces réponses sont la contrepartie cellulaire des notions physiologiques de période réfractaire absolue, effective et relative.

D'après Jean-Louis Vincent, Le Manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence, 2009.

Chapitre 3 : Revue de la littérature

I Épidémiologie

Les intoxications aiguës accidentelles ou volontaires représentent un motif fréquent de consultations aux urgences dans les pays développés. Estimées à plus d'1 million de cas traités chaque année aux Etats-Unis, la grande majorité est médicamenteuse [68].

De 1997 à 2006, le Centre Anti-Poison de Lille a géré 24 519 appels d'un SAMU, 15 735 appels concernaient les moins de 15 ans dont 77% dans la tranche d'âge de 1 à 4 ans. L'intoxication était accidentelle dans 91% des cas. 65,7% des intoxications étaient restées asymptomatiques, 2,9% ont présenté une intoxication grave. Dans le quart des cas, une hospitalisation ou une consultation spécialisée a été demandée. Un transport médicalisé a été demandé dans 3,5% des cas. Les agents causals représentaient des médicaments dans 46% des cas [94].

L'incidence des intoxications médicamenteuses augmente régulièrement depuis une trentaine d'années passant de 1-1,5 pour 1000 en 1970 à 5-6 pour 1000 habitants en 1990. L'incidence annuelle des intoxications médicamenteuses volontaires est estimée à 4 pour 1000 habitants en 2005 [65].

Les différentes classes médicamenteuses ont évolué également en 30 ans, en rapport avec les changements de prescriptions et les nouvelles molécules mises sur le marché.

Dans l'étude de Caumes sur le Service d'Accueil des Urgences (SAU) de Clichy de septembre 2006 à août 2007 [26], les médicaments pris en cas de tentative de suicide sont les benzodiazépines pour 66%, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine pour 14%, le paracétamol pour 11% et les neuroleptiques pour 10% des cas.

La mortalité des intoxications médicamenteuses en France reste un problème pour lequel il existe des chiffres, sans pouvoir affirmer leur exactitude. Il y aurait plus de 2000 décès chaque année [127].

Les intoxications par médicaments cardiotoxiques, comptant essentiellement les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques (ICa), les inhibiteurs de l'enzyme de

conversion (IEC) et les vasodilatateurs, ont représenté 6,5 % des intoxications aiguës hospitalisées en réanimation à l'hôpital Fernand Widal de 1994–95 à 1999 [67].

Selon l'étude de F. Adnet [5], ces chiffres issus d'un service de réanimation n'ont que peu évolué depuis 1985 (Figure 9).

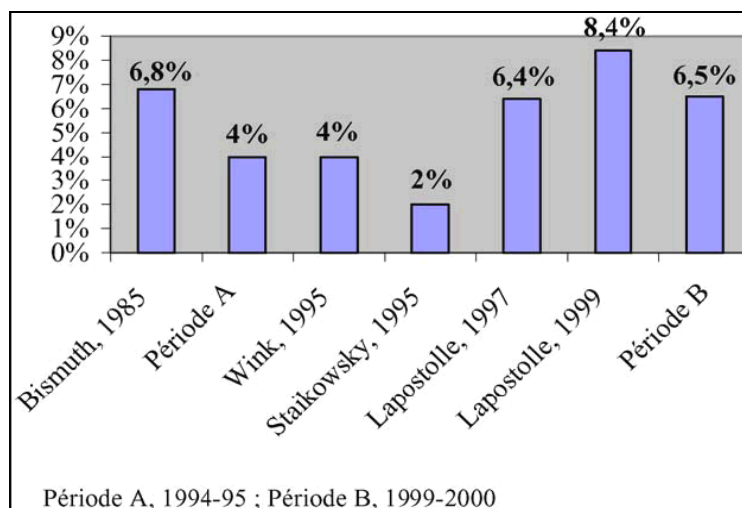


Figure 9. Fréquence des intoxications par les cardiotropes dans différents services de réanimation. Période A : 1994-95 et période B : 1999-2000.

D'après Adnet, Réanimation 2005.

En ce qui concerne les patients vus aux urgences, l'incidence est moindre puisque se situant autour de 2 et 4 % des intoxications médicamenteuses.

Les intoxications aux cardiotropes ne représentent qu'un très faible pourcentage des intoxications médicamenteuses, 3,5% des cas d'intoxications rapportés en 2007 [21], mais elles sont celles dont la mortalité directement imputable est la plus importante [67]. De plus, chez l'enfant, un seul comprimé peut avoir une toxicité mortelle. En effet, les médicaments sont des médicaments de formes et posologies adultes (nifédipine 10 mg, vérapamil 240 mg) [63]. Elle peut dépasser 10% pour certains toxiques cardiotropes selon le bilan annuel de l'American Association of Poison Control Center [21]. Alors même que le pourcentage d'intoxications par cardiotrope apparaît faible en comparaison de celui des intoxications par psychotrope, l'étude conduite en Seine-Saint-Denis [5] suggère une montée en puissance des cardiotropes. En effet, en comparant le nombre d'interventions pour intoxication par cardiotrope en 1994–95 à celui 1999–2000, ce

nombre a doublé, passant de 19 à 40. Cette augmentation intéresse toutes les classes de cardiotropes puisque le nombre d'interventions pour intoxication par bêtabloquant est passé de douze à vingt-trois, celui des inhibiteurs calciques de trois à six et celui des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de deux à quatre. Seul le nombre d'intoxications par la digoxine paraît à la fois faible et stable.

Aux Etats-Unis, les intoxications aiguës par cardiotrope représentent 5% des intoxications aiguës. Le taux de létalité est d'environ 0.24% pour la totalité des patients exposés alors que la mortalité atteint 10% en réanimation [81]. Les inhibiteurs calciques possèdent le taux de mortalité le plus élevé (tableau 2) [77].

Produits	Nombre de cas	Nombre d'hospitalisations	Nombre de décès	Pourcentage de décès	Pourcentage de décès chez les hospitalisés
Antidépresseurs	92 675	65 106	255	0,275	0,391
Total des médicaments cardiovasculaires	97 710	21 869	153	0,156	0,699
Antiarythmiques	1 193	466	6	0,503	1,287
Bêtabloquants	12 587	6 155	39	0,309	0,634
Inhibiteurs calciques	9 264	4 825	60	0,604	1,244
Digitaliques	2 977	1 493	13	0,437	0,871
Total des médicaments	1 190 016	464 093	1 730	0,145	0,373

Tableau 2. Intoxications par antiarythmiques et apparentés, données d'un centre américain 2001.

D'après Litowitz, American Journal of Emergency Medicine 2002.

Plusieurs études ont évoqué un lien entre la prise régulière d'inhibiteur calcique et un risque de suicide accru [14, 23, 76] mais ce risque n'a pas été prouvé lors d'une étude comparative avec d'autres classes d'anti-hypertenseurs [41].

Les facteurs prédictifs de morbi-mortalité dans les intoxications médicamenteuses régularisées par le SAMU sur une étude rétrospective sont une hospitalisation aux urgences, l'existence d'antécédents psychiatriques, l'ingestion de médicaments cardiotoxiques, la prise d'une dose toxique, un niveau CCMU supérieure à II et une intubation pré-hospitalière. Il existe également un lien significatif entre la morbidité, l'hospitalisation aux urgences et un score de Glasgow inférieur à 12 [13].

Une tentative de suicide est le facteur prédictif le plus significatif d'un éventuel suicide ultérieur. Environ 1% des suicidants décèdent dans l'année qui suit leur geste

et le risque de suicide vie-entière chez les suicidants est de 10 à 14% [133]. Il faut également citer les trois axes de réflexion identifiés lors de la conférence de consensus sur la crise suicidaire [31], comprenant les antécédents personnels et familiaux identifiés comme facteurs de risque, l'urgence du processus en fonction de la mise en place de scénarios, et la dangerosité en fonction de l'accessibilité au moyen envisagé.

Les sujets hospitalisés présentent le plus fréquemment des troubles de l'humeur ou des troubles psychotiques, tandis que les sujets non hospitalisés présentent plus volontiers une crise circonstancielle.

Face à un geste suicidaire, il est primordial d'identifier les facteurs de risque, l'urgence, et la dangerosité du geste. Cette démarche nécessite un séjour hospitalier d'au moins 48 à 72 heures afin d'assurer une prise en charge psychiatrique optimale.

II Généralités concernant les antiarythmiques

Les antiarythmiques agissent en déprimant l'automatisme, la conduction des fibres myocardiques et/ou du tissu nodal et l'excitabilité. Ils sont classés en différentes classes selon des données d'électrophysiologie cellulaire.

La classification la plus connue est celle de Vaughan-Williams, qui répartit les antiarythmiques en quatre classes.

Classe I : ils ralentissent de façon prédominante la vitesse de conduction de l'influx électrique.

Classe II : les β -bloquants, ils s'opposent à l'activation adrénergique.

Classe III : amiodarone et sotalol, ils allongent la repolarisation ventriculaire.

Classe IV : les inhibiteurs calciques, ils s'opposent à l'entrée des courants calciques intracellulaires.

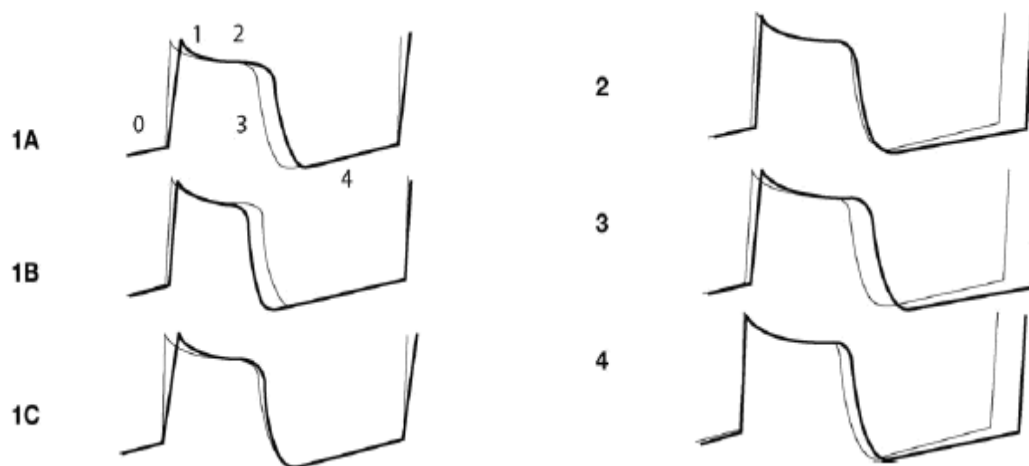


Figure 10 : Effets des différentes classes d'antiarythmiques sur les phases du potentiel d'action (0. 1. 2. 3. 4) dans la classification de Vaughan-Williams.

D'après Fauchier, EMC-Cardiologie Angéiologie 2 2005.

Classe de Vaughan- Williams	Exemples	Site d'action principal	Mécanisme d'action
1A	Quinidine Procaïnamide Disopyramide	A, V, His-Purkinje	Ralentit la pente de la phase 0 du potentiel d'action Prolongation de PR, QRS, et de la repolarisation
1B	Lidocaïne Méxilétiline	V	Raccourcit la repolarisation
1C	Flécaïnide Propafénone Cibenzoline	A, V, His-Purkinje, Voies accessoires	Ralentit la pente de la phase 0 du potentiel d'action Prolongation de PR, QRS Peu d'effet sur la repolarisation
2	Bêtabloqueurs	Nœud sinusal Nœud auriculoventriculaire	Diminue la pente de la phase 4 (dépolari- sation diastolique) du potentiel d'action et donc la fréquence cardiaque Diminution accessoire de courants sodique, potassique et calcique sensibles aux catécholamines
3	Amiodarone Sotalol Dofetilide Ibutilide	A, V, His-Purkinje Nœud sinusal Nœud auriculoventriculaire Voies accessoires	Augmentation de la durée du potentiel d'action par action complexe sur les courants sodique, calcique et potassique Antagonismes alpha- et bêta-adrénergiques
4	Vérapamil	Nœud auriculoventriculaire	Diminue la pente de phase 4 du potentiel d'action par blocage du courant entrant calcique lent
A : atrium ; V : ventricule			

Tableau 3 : Sites et mécanismes d'action des antiarythmiques selon la classification de Vaughan-Williams. *D'après Fauchier, EMC-Cardiologie Angéiologie 2 2005.*

III Les antiarythmiques de classe I

1) Propriétés pharmacologiques

Les antiarythmiques de classe I agissent par inhibition du canal sodique entrant dépolarisant au cours de la première phase du potentiel d'action. On répertorie la cibenzoline, le disopyramide, la flécaïnide, la lidocaïne et apparentés, la phénytoïne et le propafénone, et les quinidiniques.

En diminuant la vitesse d'entrée du sodium, ils modifient donc la forme du potentiel d'action et ralentissent la propagation de l'influx.

La classe est divisée en trois sous-groupes :

IA : quinidiniques à libération prolongée et disopyramide ; la procaïnamide est utilisée en Amérique du Nord uniquement (effets secondaires à type de lupus et aplasie médullaire). Ils prolongent la conduction et la repolarisation.

IB : lidocaïne et mexilétine. Ils ont peu d'effet sur la conduction et raccourcissent la repolarisation.

IC : flécaïnamide, propafénone et cibenzoline. Ils altèrent la conduction sans avoir d'effet sur la repolarisation.

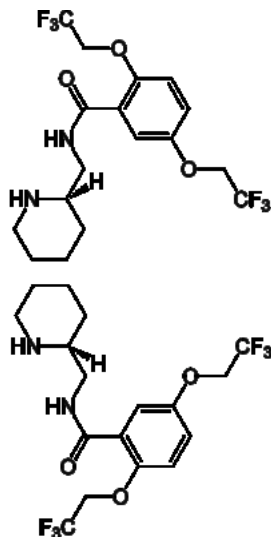


Figure 11 : Structure moléculaire de la flécaïnamide.

Ces molécules agissent sur les canaux sodiques.

Le canal sodium est organisé en quatre domaines, chacun composé de six segments, organisés en rosette.



Figure 12 : Les 4 domaines du canal sodium.

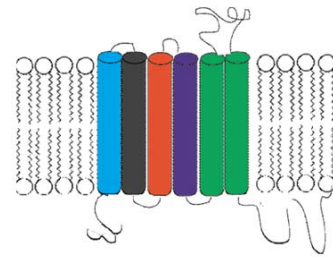


Figure 13 : Les 6 segments d'un domaine.

D'après Page, Pharmacologie Intégrée 1997.

◆ Pharmacodynamie

La quinidine est un d-isomère de la quinine. Elle bloque la dépolarisation et la repolarisation en agissant préférentiellement sur les canaux sodiques. Son action vagolytique se fait grâce à un blocage des récepteurs muscariniques de type M2.

Concernant les effets électro-physiologiques

La quinidine prolonge les périodes réfractaires atriales et atrioventriculaires du système His-Purkinje ainsi que du myocarde ventriculaire. À l'ECG, l'intervalle PR est prolongé, de même que les durées des QRS et QT. Les effets sur la durée du QRS sont proportionnels au taux plasmatique. Le disopyramide possède les mêmes propriétés électro-physiologiques, mais avec un discret effet atropinique propre.

La lidocaïne inhibe le courant sodique, le potentiel d'action et la période réfractaire des cellules du nœud sinusal et du nœud atrioventriculaire sont diminués. Les intervalles PR, QRS et QT ne sont pas modifiés.

La flécaïnide est un puissant bloqueur des canaux sodiques et bloque de façon plus incomplète le courant calcique lent I_{Ca} et le courant potassique I_K . La durée du potentiel d'action et la période réfractaire sont prolongées dans le muscle ventriculaire mais raccourcies dans le tissu de conduction spécialisé. L'automatisme sinusal est ralenti. La conduction du nœud auriculo-ventriculaire et hissien est

ralentie, avec une augmentation des intervalles AH, HV, PR et QRS. La période réfractaire des voies accessoires est prolongée.

Concernant les effets vasculaires

Ces antiarythmiques provoquent une relaxation de la musculature vasculaire de deux façons différentes : ils bloquent l'entrée de calcium au niveau de canaux voltage et récepteur α -dépendant, empêchant la contraction musculaire, et diminuent la dépolarisation en bloquant les canaux sodium [106].

◆ Pharmacocinétique

Concernant la quinidine, la biodisponibilité varie de 70 à 85 % après une dose orale. Le pic plasmatique est atteint 1 à 2 heures après la prise. La fixation aux protéines est de 70 à 95 %. Le métabolisme est principalement hépatique.

À noter, plusieurs interactions médicamenteuses ; la quinidine diminue le métabolisme du propranolol, du métoprolol, du propafénone et de la digoxine ; alors que le vérapamil diminue celui de la quinidine.

La lidocaïne n'est disponible que pour administration parentérale en raison d'un premier passage hépatique très important avec possible accumulation de métabolites toxiques. La fixation protéique est de 50 à 80%. La demi-vie de la phase de distribution est rapide, de 8 à 10 minutes ; et celle de la phase terminale est de 1 à 2 heures, et peut atteindre 4 heures en cas d'infarctus du myocarde.

La méxilétine est disponible par voie orale et possède des propriétés inotropes négatives limitées.

La flécaïnamide possède une biodisponibilité de 95%. Le pic plasmatique est de 2 à 4 heures après administration orale. La liaison protéique est modeste, de 30 à 40 %. Le métabolisme hépatique est de 70% et la demi-vie d'élimination varie de 12 à 24 heures ; elle est prolongée en cas d'insuffisance rénale. Les taux plasmatiques de flécaïnamide peuvent être dosés en routine.

Concernant la propafénone, l'absorption digestive est de 95% avec un métabolisme hépatique pouvant aboutir à des métabolites actifs. La cinétique est non linéaire.

La cibenzoline possède un métabolisme hépatique et rénal, d'où une adaptation des doses de moitié nécessaire après 70 ans.

2) Propriétés toxico dynamiques et –cinétiques

◆ Toxicodynamie

Les antiarythmiques de classe I possèdent un index thérapeutique étroit avec une dose toxique à environ trois fois la dose thérapeutique journalière maximale [52, 93]. La toxicité est dose dépendante.

◆ Toxicocinétique

On observe des complications gravissimes précoces en raison de l'absorption digestive rapide et complète. Leur fixation protéique réduit la possibilité de l'épuration extra-rénale.

L'élimination varie de façon interindividuelle et également en fonction des formes galéniques et des voies d'administration.

À noter également la présence de métabolites actifs et toxiques pour certains antiarythmiques de classe I [40, 57]. De plus, certains métabolites toxiques ont une demi-vie plus longue que l'anti-arythmique [27].

IV Les antiarythmiques de classe IV

1) Propriétés pharmacologiques

Les inhibiteurs calciques sont divisés en trois sous-groupes :

- I : vérapamil
- II : dihydropyridines : filodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, manidipine, nicardipine, nifédipine et nitrendipine
- III : diltiazem.

Le diltiazem est un benzothiazepoinone, la nifédipine est un 1,4-dihydropyridine, et le vérapamil une phenylalkylamine [142].

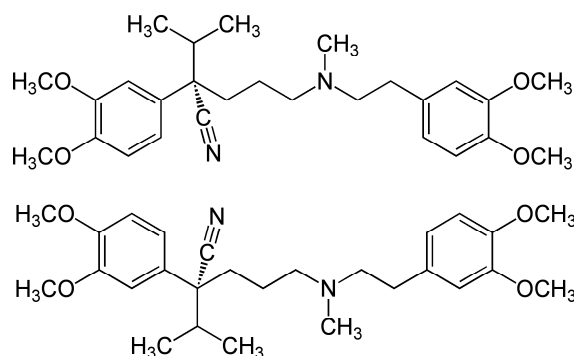


Figure 14 : Structure moléculaire du vérapamil.

Ils ont des propriétés anti-angineuses, anti-hypertensives, anti-arythmiques et inotropes négatives.

Ces molécules bloquent les canaux calciques L-voltage dépendants indispensables à la genèse et à la conduction du potentiel d'action dans le tissu contractile cardiaque et les cellules musculaires lisses vasculaires.

L'effet sur la morphologie du potentiel d'action est faible ; la pente de dépolarisation diastolique des cellules du tissu de conduction est diminuée, les temps de conduction et les périodes réfractaires du tissu atrionodal sont augmentés.

Ces canaux sont formés de cinq sous-unités glycoprotéiques membranaires, α (déterminant le canal voltage dépendant), et α , β , δ , et γ . Ils permettent aux cellules musculaires de maintenir un gradient de concentration en calcium de part et d'autre de leur membrane plasmique. Le calcium ionisé, séquestré dans le réticulum sarcoplasmique, est libéré dans le cytoplasme après activation électrique des canaux

calciques. La phosphorylation des canaux par des kinases dépendantes de l'AMP cyclique entraîne une augmentation de la concentration du calcium intracellulaire de $<10^{-7}$ mol/l à $>10^{-6}$ mol/l. Le calcium intracellulaire libéré dans les citernes sarcoplasmiques est utilisé pour former des ponts entre l'actine et la myosine et permettre ainsi le couplage contraction musculaire à l'excitation cellulaire (Figure 15).

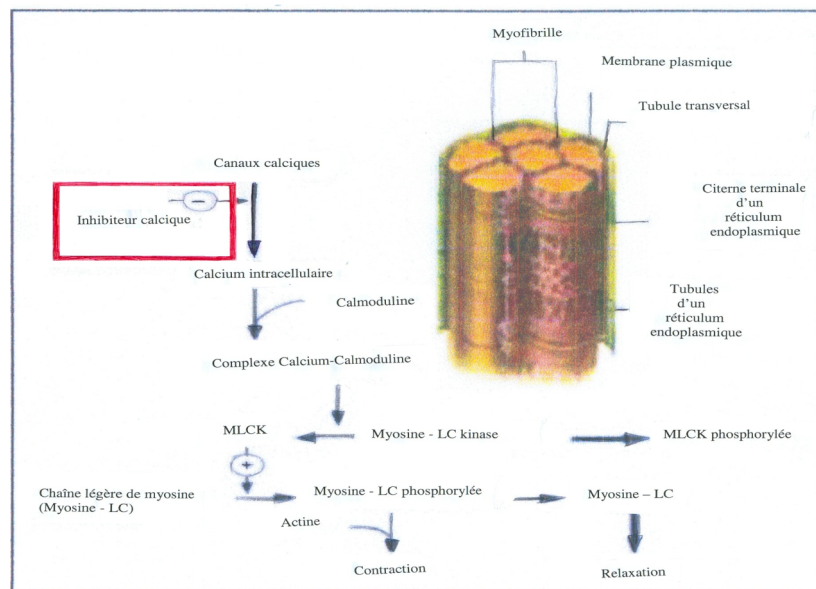


Figure 15. Couplage grâce à l'augmentation intra-cytoplasmique du calcium ionisé entre l'activation du canal calcique et la contraction musculaire secondaire à la formation de ponts moléculaires entre l'actine et la myosine. Les inhibiteurs calciques en surdose réduisent l'efficacité de ce couplage.

D'après Mégarbane, Urgence pratique 2008.

La phenylalkylamine se lie au segment 6 du motif IV, la benzothiazepine se lie à un pont cytoplasmique entre les motifs III et IV, et la dihydropyridine se lie à la membrane par le segment 6 du motif III et du motif IV.

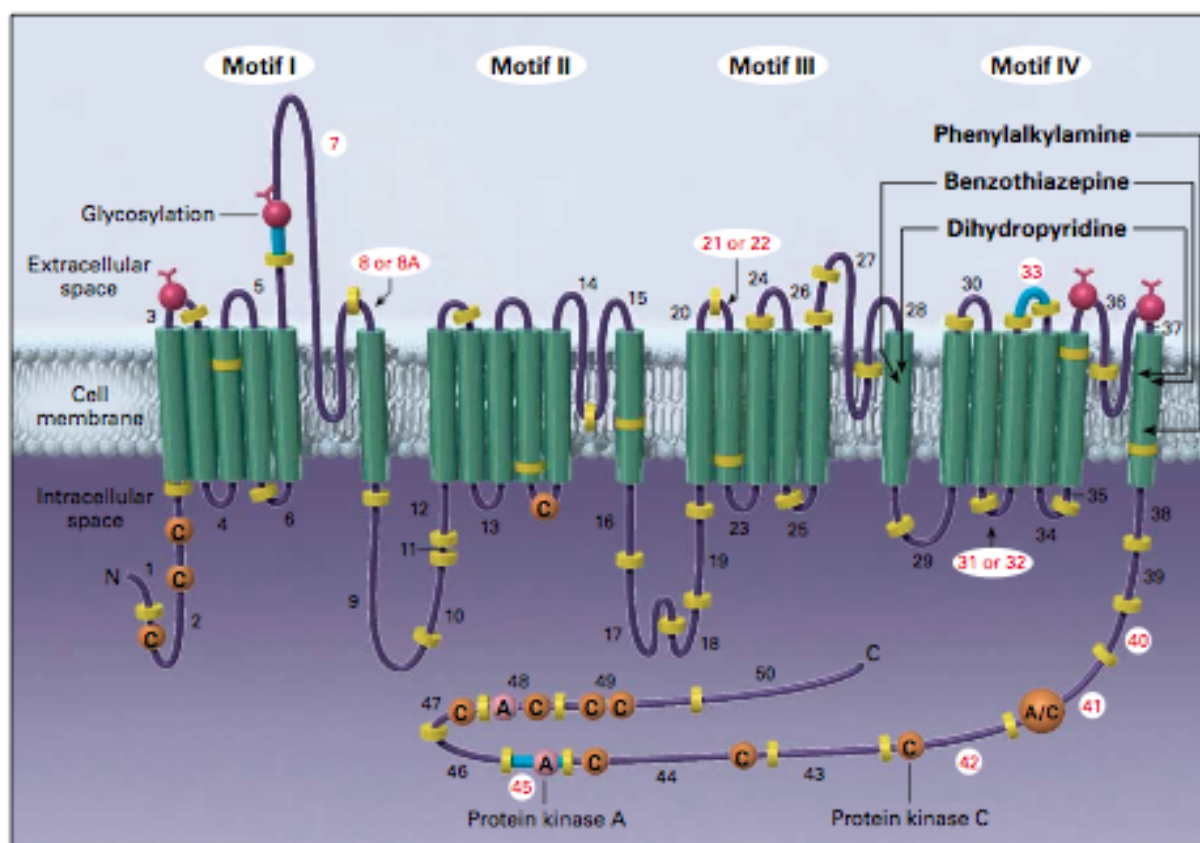


Figure 16 : Structure de la chaîne polypeptidique du canal calcique L-voltage dépendant, formé de la sous-unité α_1 , chez l'homme [1].

Les quatre motifs répétitifs (I, II, III, et IV) comportent chacun six segments transmembranaires. Les terminaisons N et C sont situées dans le cytoplasme. Les sites de glycosylation et de phosphorylation mettant en jeu les protéines kinase C et A sont représentées, et sont le lieu d'action des trois types d'inhibiteurs calciques, phenylalkylamine (effet verapamil-like), benzothiazepine (effet diltiazem-like), et dihydropyridine (effet nifédipine-like).

D'après Abernethy, The New England Journal of Medicine 2009.

◆ Pharmacodynamie

La pharmacodynamie des inhibiteurs calciques dépend de leur structure moléculaire et de la localisation préférentielle des canaux calciques qu'ils bloquent. Certains inhibiteurs ont un tropisme vasculaire prédominant (nifédipine ou nicardipine) et d'autres un tropisme cardiaque (diltiazem ou verapamil). Ceci rend compte d'indications et d'effets secondaires cardiovasculaires différents (tableau 4 et 5).

Différences des effets cardiovasculaires attendus selon la nature de l'inhibiteur calcique				Différences selon la nature de l'inhibiteur calcique des effets secondaires attendus en cas de surdosage			
Effets	Vérapamil	Diltiazem	Nifédipine		Diltiazem	Vérapamil	Dihydropyridine
Vasodilatation périphérique	↑	↑	↑↑	Tout type d'effets secondaires	0 - 3 %	10 - 14%	9 - 39%
Vasodilatation coronaire	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	Hypotension	++	++	+++
Précharge	0	0	0	Céphalées	0	+	+++
Postcharge	↓↓	↓↓	↓↓	Cedème périphérique	++	++	+++
Contractilité	↓↓	0 / ↓	↑ / ↓	Constipation	0	++	0
Fréquence cardiaque	0 / ↓	↓	↑ / 0	Réduction de l'inotropisme	0	+	0
Conduction auriculo-ventriculaire	↓↓	↓	0	Bloc auriculo-ventriculaire	+	++	0
				Prudence avec les β-bloquants	+	++	0

Tableau 4.**Tableau 5.**

D'après Mégarbane, Urgence pratique 2008.

Les dihydropyridines augmentent la fréquence cardiaque alors que le vérapamil et le diltiazem la diminuent. L'atteinte des structures de conduction du cœur explique la bradycardie et l'apparition de blocs auriculo-ventriculaires, sino-ventriculaires et intraventriculaires.

Ces différences sont expliquées par l'activation du système sympathique en réponse à la vasodilatation induite par les dihydropyridines, qui contre l'effet inotrope et chronotrope négatifs.

Les effets électro-physiologiques mis en évidence au décours d'un traitement par vérapamil, analysés par une exploration électro-physiologique endocavitaire, sont des intervalles AH prolongé et HV normal. À l'ECG, la cadence sinusale n'est pas systématiquement modifiée en raison de la stimulation sympathique réflexe liée à la vasodilatation périphérique mais l'intervalle PR peut être allongé [38].

Cependant, aux doses toxiques, la différence de sélectivité tissulaire s'atténue largement, tous les inhibiteurs calciques peuvent alors être à l'origine d'une vasodilatation périphérique et d'un effet inotrope négatif responsable d'un choc cardiogénique.

La diminution de l'entrée intracellulaire de calcium libre est responsable d'un collapsus par vasodilatation et d'un effondrement des résistances vasculaires, d'une dépression de l'automatisme sinusal et de la conduction auriculo-ventriculaire, voire

d'une altération de la contractilité myocardique. On observe donc des effets vasculaires, collapsus par vasoplégie et tachycardie réactionnelle, et des effets cardiaques, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire voire choc cardiogénique par altération de la contractilité (vérapamil essentiellement).

◆ Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs calciques sont importantes à considérer pour optimiser le traitement (tableau 6). L'effet de premier passage hépatique est important mais variable selon la molécule. Les volumes de distribution sont importants, supérieurs à 2 L/kg, sauf pour la nicardipine (0,6 à 1,4 L/kg).

Caractéristiques pharmacocinétiques des différents inhibiteurs calciques. Ceux-ci sont susceptibles d'être modifiés en cas d'ingestion massive.				
Agent	Absorption digestive (%)	Biodisponibilité (%)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Demi-vie d'élimination (h)
Vérapamil	> 90	10 – 35	83 – 92	2,8 – 6,3
Diltiazem	> 90	41 – 67	77 – 80	3,5 – 7
Nifédipine	> 90	45 – 86	92 – 98	1,9 – 5,8
Nicardipine	100	35	> 95	2 – 4
Isradipine	> 90	15 – 24	> 95	8 – 9
Félodipine	100	20	> 99	11 – 16
Amlodipine	> 90	64 – 90	97 – 99	30 -50

Tableau 6.

D'après Mégarbane, Urgence pratique 2008.

Par exemple, concernant le vérapamil, la prolongation du temps de conduction survient 30 minutes après l'administration orale. Cet effet dure 4 à 6 heures. L'absorption est complète, mais la biodisponibilité ne dépasse pas 35% [70]. La demi-vie est de 3 à 7 heures, et 70% de la substance est éliminée par voie rénale. L'amlodipine est la molécule ayant la demi-vie la plus longue, les tableaux cliniques initiaux peuvent donc être faussement rassurant, et ce jusque 24 heures après l'admission [4].

Il existe également des formes à libération prolongée [7, 107], on observe alors une toxicité retardée. Plusieurs auteurs s'accordent donc pour dire que ces intoxications doivent être surveillées 24 heures en soins intensifs [96, 122].

Les inhibiteurs calciques sont métabolisés en molécules moins actives au niveau des reins, par un phénomène oxydatif, au niveau du cytochrome P450 CYP3A, un sous-groupe du cytochrome P450.

Les inhibiteurs calciques, à l'exception du diltiazem et de la nifédipine, sont administrés sous la forme de deux isomères, l'un étant actif, et l'autre inactif.

Le cytochrome P450 CYP3A métabolise chaque isomère à un taux différent, d'où une clairance de la molécule différente. Le métabolisme hépatique peut être alors plus important chez la femme que chez l'homme.

◆ Interactions médicamenteuses

Le groupe CYP3A du cytochrome P450 a un rôle majeur dans l'oxydation des inhibiteurs calciques. Le vérapamil inhibe le transport médicamenteux dépendant de la glycoprotéine P, d'où une altération potentielle de l'absorption intestinale de certains médicaments et de leur distribution au niveau des tissus périphériques et du système nerveux central.

2) Propriétés toxico –dynamiques et –cinétiques

◆ Toxicodynamie

L'index thérapeutique des inhibiteurs calciques est large, la dose toxique est environ 10 fois supérieure à la dose thérapeutique. La toxicité est dose dépendante. Toutefois des doses thérapeutiques ont provoqué des effets toxiques au niveau cardiovasculaire [25].

◆Toxico-cinétique

L'absorption digestive est rapide, le pic est atteint en 1 à 3 heures, des complications gravissimes (arrêt cardiaque, collapsus, troubles du rythme) peuvent survenir précocement et brutalement [1].

Une fixation protéique globalement élevée et une fixation tissulaire forte (volume de distribution souvent très supérieur à celui de l'eau totale) rendent compte de l'inefficacité de l'épuration extrarénale.

L'élimination est rapide, les demi-vies plasmatiques sont souvent inférieures à 10 heures ; il existe des variations interindividuelles importantes de la cinétique de ces produits qui dépendent notamment des capacités de métabolisation, de la voie d'administration, et de la forme galénique (formes à libération prolongée).

L'élimination est essentiellement urinaire, sous forme inchangée et métabolisée ; la métabolisation hépatique pouvant constituer le facteur limitant.

Les demi-vies s'allongent en cas de surdosage, après saturation du métabolisme par les cytochromes P450. Ainsi, le rétablissement d'une hémodynamique correcte (notamment splanchnique) peut constituer un objectif thérapeutique prioritaire.

La toxicité est dose-dépendante, cependant aucune relation toxicité-taux sanguin ne peut être établie, de nombreux métabolites non dosés ayant une toxicité propre.

Le vérapamil et le diltiazem ont des métabolites actifs, respectivement le norvérapamil et le diacétyl-diltiazem. Les dosages sanguins ne sont pas de routine mais peuvent s'avérer intéressants. Il faut tenir compte des concentrations des métabolites actifs pour corréliser les dosages aux effets cliniques [126]. Ainsi, la concentration de vérapamil à l'admission a une valeur pronostique intéressante au cours des intoxications aiguës. Une étude avait tout de même tenté d'établir une relation entre la concentration plasmatique en diltiazem et les signes cliniques [116]. Les doses thérapeutiques se situaient entre 100 et 200 µg/L. Entre 1000 et 1500 µg/L des troubles de la conduction à type de bloc auriculo-ventriculaire de premier degré et hypotension étaient observés. Tous les patients présentant une concentration supérieure à 1500 µg/L nécessitaient un pacemaker temporaire et les patients ayant présenté des taux supérieurs à 6100 µg/L étaient tous décédés.

V Clinique

Ces deux types de molécules se caractérisent par la rapidité d'apparition des complications cardio-vasculaires, respiratoires, neurologiques et métaboliques, et ce, comme étudié précédemment en raison d'une bonne biodisponibilité orale, d'un volume de distribution important avec une large fixation protéique.

Un délai de quelques heures peut être observé. Toutefois un cas d'intoxication pédiatrique à la nifédipine [89] a rapporté une latence de 20 heures entre l'absorption et les premiers symptômes, ceci a été expliqué par la formation d'un bezoar et une bonne compensation cardiaque des effets vasculaires dans un premier temps.

Leurs faibles index thérapeutiques en font des molécules toxiques à faible taux. Les intoxications pédiatriques sont donc particulièrement graves. L'ingestion d'un seul comprimé de dose adulte peut être fatale chez l'enfant [69].

1) Signes cardio-vasculaires

◆ Arrêt circulatoire

Un arrêt circulatoire survient dans plus de 10% des intoxications aux inhibiteurs calciques [12], dans un contexte d'asystolie, de fibrillation ventriculaire ou de dissociation électromécanique compliquant des troubles du rythme graves.

◆ Collapsus et état de choc

Dans environ 60% des cas, on observe un collapsus avec choc cardiogénique notamment avec le vérapamil. Avec les molécules aux effets stabilisants de membrane, il existe toujours une composante de vasoplégie artérielle.

◆ Troubles conductifs

Une bradycardie et un bloc de conduction s'observent dans 80% des intoxications aux inhibiteurs calciques (excepté dans le cas d'intoxications aux dihydropyridines, qui augmentent la fréquence cardiaque). Dans le cas des intoxications aux

antiarythmiques de classe I, il existe un bloc intraventriculaire à QRS élargis, un BAV, une bradycardie avec bloc intraventriculaire. Cependant, on observe également un effet cardiaque indirect, en raison des effets anticholinergiques, provoquant une tachycardie sinusale.

◆ Troubles de la repolarisation

Un allongement de l'espace QT précède les troubles conductifs lors des intoxications aux inhibiteurs de classe IA.

◆ Troubles du rythme

Dans le cadre des intoxications aux stabilisants de membrane, essentiellement, trouble du rythme supraventriculaire et ventriculaire, tachycardie supraventriculaire à dose bénigne, bradycardie à dose plus élevée. Les torsades de pointe surviennent plus tardivement.

Différences selon la nature de l'inhibiteur calcique des effets secondaires attendus en cas de surdosage			
	Diltiazem	Vérapamil	Dihydropyridine
Tout type d'effets secondaires	0 - 3%	10 - 14%	9 - 39%
Hypotension	++	++	+++
Céphalées	0	+	+++
Œdème périphérique	++	++	+++
Constipation	0	++	0
Réduction de l'inotropisme	0	+	0
Bloc auriculoventriculaire	+	++	0
Prudence avec les β -bloquants	+	++	0

Tableau 7 : Différents effets secondaires en fonction de l'inhibiteur calcique.

D'après Mégarbane, Urgence Pratique 2008.

2) Signes neurologiques

Les troubles de la conscience et convulsions résultent d'une hypoperfusion tissulaire. Dans le cadre des intoxications aux antiarythmiques de classe I et IV, le coma peut également être expliqué dans un contexte de choc.

3) Signes respiratoires

Une défaillance respiratoire aiguë est observée en conséquence des défaillances des autres systèmes (cardiaque et neurologique), toutefois, dans les intoxications aux stabilisants de membrane, un syndrome de détresse respiratoire aiguë a pu être observé en l'absence d'inhalation, dans les formes graves.

D'autre part, un cas rapporte une intoxication au diltiazem ayant réalisé en premier lieu un tableau d'œdème pulmonaire sévère avec hypotension [125]. Les données de la littérature retrouvent une incidence de 15,6% d'œdème pulmonaire non cardiogénique dans les intoxications au vérapamil [54].

4) Signes métaboliques

Les intoxications aux antiarythmiques de classe I s'accompagnent d'une acidose métabolique de type lactique, d'une hypokaliémie, et d'une hyperkaliémie dans le cadre du propafénone. L'hyperglycémie a été rapportée dans les intoxications aux inhibiteurs calciques.

5) Signes digestifs

Un cas rapporte une ischémie mésentérique lors d'une intoxication à la nifédipine [150], expliquée par la formation d'un bezoar ayant provoqué une vasodilatation locale. La formation de bezoar est fréquente avec les formes à libération prolongée de nifédipine, un cas a nécessité une endoscopie digestive pour l'évacuer [153].

VI Pronostic et facteurs aggravants

Les antiarythmiques de classe I sont principalement indiqués dans la fibrillation auriculaire, mais contre-indiqués en cas d'insuffisance coronaire et cardiaque et les antiarythmiques de classe IV sont indiqués en cas d'hypertension ou d'angor.

Ils sont donc prescrits sur un terrain à comorbidité cardiologique.

En terme de pronostic, la mortalité des inhibiteurs calciques atteint 25 % pour le vérapamil, contre 7% pour les autres inhibiteurs calciques et 12% pour les antiarythmiques de classe I, notamment le disopyramide.

Une étude [104] avait élaboré un score de sévérité des intoxications, gradé de 0 à 4 (aucune symptomatologie ; symptomatologie mineure ; symptomatologie modérée ; symptomatologie sévère ; intoxication mortelle) en observant les données cliniques et paracliniques à l'admission. Ce score permet d'aider à la conduite à tenir au niveau du centre antipoison et de guider également la stratégie thérapeutique.

Une étude japonaise [53] avait monitoré la SvO₂ dès la phase précoce d'intoxications aux inhibiteurs calciques, et avait établi une relation entre la baisse de SvO₂ et une mortalité accrue. En effet cela correspond à un état de choc cardiogénique.

Une autre étude a été réalisée pour déterminer les critères prédictifs de décès au cours des intoxications aiguës [88]. Ont été sélectionnés les paramètres facilement mesurables en urgence, et pertinents au niveau clinique pour définir un état de choc réfractaire. En effet, toutes les études ont démontré que le décès était essentiellement d'origine cardio-vasculaire.

Le choc est défini réfractaire si l'on observe deux critères majeurs ou un critère majeur et deux critères mineurs.

Les critères majeurs sont l'intoxication par un ou des médicaments connus pour induire un effet stabilisant de membrane à dose toxique, et un arrêt cardiaque persistant à l'entrée en réanimation. Les critères mineurs sont un état de choc réfractaire au traitement médical conventionnel (persistance de la PAS < 90 mm Hg malgré un remplissage par 1L de cristalloïdes ou colloïdes ; ou une perfusion d'au moins 375 mL de bicarbonate ou lactate molaire sodium ; ou une perfusion continue d'adrénaline d'au minimum 3 mg/h), un critère de défaillance respiratoire, défini par

un rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ de moins de 150 mm Hg, mesuré en ventilation contrôlée et après sédation adéquate ; un critère de défaillance rénale, définie par une diurèse de moins de 20 mL/h ou une créatininémie de plus de 120 $\mu\text{mol/L}$ pour les hommes et 90 $\mu\text{mol/L}$ pour les femmes.

Critères majeurs		
Intoxication par un médicament ayant des ESM	Un arrêt cardiaque persistant à l'admission en réanimation	
Critères mineurs		
Choc réfractaire au traitement conventionnel : remplissage, bicarbonate ou lactate molaire sodium, perfusion d'adrénaline >3 mg/h	Défaillance respiratoire : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$	Défaillance rénale : diurèse <20 mL/h ou créatininémie >120 $\mu\text{mol/L}$ chez l'homme ou >90 $\mu\text{mol/L}$ chez la femme

Tableau 8. Récapitulatif des critères déterminant un choc réfractaire.

Ces critères permettaient d'identifier les patients qui allaient décéder avec une sensibilité de 87 % et une spécificité de 97%.

Les causes du décès sont soit précoces, d'origine cardiovasculaire, survenant dans les 24 premières heures (asystolie résistante à l'entraînement électrosystolique, épisodes de troubles du rythme ventriculaire, tachycardie ou fibrillation ventriculaire réfractaire, état de choc réfractaire principalement cardiogénique mais avec une composante vasoplégique, évoluant vers un état de mort cérébrale) ; soit tardives, survenant au-delà de 24 heures, secondaires à une réanimation prolongée (encéphalopathie post-anoxique évoluant vers un état végétatif, infections nosocomiales).

VII *Thérapeutiques*

Il s'agit d'un traitement symptomatique puis spécifique en fonction de la substance ingérée.

1) Ventilation artificielle

Une ventilation mécanique est mise en place en cas de coma, défaillance respiratoire et même de défaillance circulatoire chez le sujet conscient. La gravité du collapsus justifie donc une intubation indépendamment du score de Glasgow.

En l'absence de co-ingestion de psychotropes, la présence d'un trouble de vigilance est synonyme de bas débit cérébral.

2) Remplissage vasculaire

En cas d'hypotension ou de choc, un remplissage par cristalloïdes ou colloïdes peut être mis en place.

Les effets volémiques des produits de remplissage dépendent de leur osmolalité et de leur pression oncotique. La durée d'efficacité dépend de la demi-vie plasmatique et de leur taux de substitution molaire pour les hydroxyéthylamidons (HEA). Les cristalloïdes ont un effet lié à l'osmolalité et les colloïdes ont un effet lié à leur pouvoir oncotique.

Les cristalloïdes isotoniques sont aussi efficaces que les autres solutions mais nécessitent des volumes deux à quatre fois plus importants que les colloïdes. Les colloïdes qui ont l'avantage de nécessiter moins de volume sont plus rapidement efficaces.

Les hydroxyéthylamidons ont un fort pouvoir d'expansion volémique et une efficacité prolongée. Les dextrans peuvent être responsables de troubles de l'hémostase à la différence de l'albumine et des gélatines, les hydroxyéthylamidons de bas poids moléculaire interfèrent moins avec l'hémostase. Les colloïdes exposent aux risques allergiques. Les gélatines et particulièrement les gélatines à pont d'urée (Hémacel®) ont le risque allergique le plus élevé, l'albumine et les HEA le moins élevé.

Les recommandations conseillent l'utilisation d'hydroxyéthylamidons parmi les colloïdes en raison des effets secondaires moindres comparés aux gélatines, d'origine végétale. Parmi les cristalloïdes, il est recommandé d'utiliser les cristalloïdes isotoniques. L'utilisation de Ringer Lactate® (RL) est souvent préconisée. Toutefois, le RL contient 5 à 6 mmol/l de potassium et 28 mmol/L de lactate métabolisé par le foie en bicarbonate. Il est donc contre indiqué en cas d'hyperkaliémie, d'insuffisance hépatique patente, d'acidose lactique, et d'acidose sévère. Mais il l'est également lors d'alcalose métabolique, d'insuffisance cardiaque et de tous les syndromes oedémateux.

Dans les intoxications médicamenteuses induisant une vasoplégie, et donc une hypovolémie et une hypotension, les colloïdes sont généralement recommandés. Le remplissage vasculaire doit être prudent car l'hypotension peut être liée à une dysfonction myocardique.

La pression veineuse centrale est un élément important de surveillance du remplissage vasculaire, il peut être poursuivi tant que la fréquence cardiaque reste supérieure, et tant que la pression artérielle et la pression veineuse centrale restent inférieures aux valeurs recherchées, chez l'adulte les objectifs sont une pression artérielle supérieure à 100 mm Hg et une fréquence cardiaque aux alentours de 50/min.

Principales caractéristiques des solutés de remplissage				
Soluté	Osmolalité	Solution	Efficacité volémique	Durée d'action (h)
Cristalloïdes				
NaCl 0,9%	308	NaCl 0,9%	25%	1 – 2
Ringer Lactate	243	Ringer Lactate	19%	1 – 2
SSH 7,5%	2500	NaCl 0,9%	800%	1 – 2
Colloïdes naturels				
Albumine 4%	250 – 350	NaCl 0,9%	80%	6 – 8
Albumine 20%	300	NaCl 0,9%	300%	6 – 8
Colloïdes de synthèse				
Gélatines				
Fluides modifiés				
A 3% : Plasmion®	320	Ringer Lactate	80%	3 – 5
A 3% : Plasmagel®	350	NaCl 0,9%	80%	3 – 5
A 4% : Gélofusine®	308	NaCl 0,9%	80%	3 – 5
A pont d'urée				
A 3,5% : Haemacel®	300	NaCl 0,9%	80%	3 – 5
Dextrans				
Dextrans 40				
A 3,5%		NaCl 0,56%		
Plasmacair	280	(contient acétates)	100-120%	4 – 5
A 10% Rhéomacrodex®	315	NaCl 0,9%	170-190%	4 – 6
Dextrans 60				
A 6% : Hémodex®	300	NaCl 0,9%	100%	6 – 8
(contient sulfites)				
HEA 200				
A 6%				
Elohés ®	304	100-140%	100-140%	12 – 24
Hestéril® et Héafusine®	308-310	100%	100%	3 – 5
Voluven®	308	100%	100%	4 – 6
A 10% : Héafusine	310	140-150%	140-150%	3 - 6
SSH-Dextran 70				
A 10% : RescueFlow®		NaCl 7,5%	200 – 300%	6 - 8

Tableau 9 : Caractéristiques des solutés de remplissage.*D'après Sacrista, Urgence Pratique.*

3) Agents inotropes et antagonistes

◆ Concernant les antiarythmiques de classe I

Les sympathomimétiques bêta (isoprotérénol et adrénaline) sont les plus actifs pour stimuler la *contractilité* [95]. Les doses nécessaires peuvent atteindre 1 µg/kg/min

pour l'adrénaline et 0.3 à 0.5 µg/kg/min pour l'isoprotérénol. Les sympathomimétiques alpha sont indiqués en cas de *vasoplégie* à des posologies de 5 à 20 µg/kg/min pour la dopamine et 0.3 à 0.5 µg/kg/min pour la noradrénaline.

En cas de *troubles conductifs*, les sels de sodium hypertoniques sont utilisés lors de bloc intraventriculaire, ils réduisent la durée des complexes QRS en améliorant l'entrée du sodium à la phase 0 du potentiel d'action. Ils corrigent également l'acidose, augmentent la concentration plasmatique du sodium en diminuant celle du potassium. L'administration doit être rapide, 250 mL en trente minutes, sans dépasser 750 mL en l'absence de monitoring cardio-vasculaire et avec une surveillance biologique répétée car il existe des risques d'hypermnatémie, d'hypokaliémie, d'alcalose métabolique et d'hyperosmolalité plasmatique.

Lors de bloc auriculo-ventriculaire complet, l'entraînement électrosystolique est indiqué.

Lors de *troubles de l'excitabilité*, le choc électrique externe est recommandé en cas de fibrillation ou tachycardie ventriculaire. Les bêtabloquants et inhibiteurs calciques sont à proscrire car ils majorent les risques d'intoxications.

Lors de torsade de pointe, l'isoprotérénol et l'entraînement électrosystolique sont utilisés.

◆ Concernant les inhibiteurs calciques

Les sympathomimétiques sont les plus efficaces pour corriger les *désordres hémodynamiques* (vasodilatation et troubles de la contractilité) et les troubles du rythme. Les agonistes alpha ont les effets les plus marqués sur la vasoplégie, les doses utilisées sont de 10 à 20 µg/kg/min de dopamine ou 0.3 µg/kg/min de noradrénaline ; les agonistes bêta ont plus d'effets sur la contractilité, les doses varient de 5 à 20 µg/kg/min de dobutamine ou 0.2 µg/kg/min d'adrénaline [66, 102].

Les β-mimétiques sont régulièrement actifs sur les *troubles conductifs*, l'entraînement électrosystolique peut être exceptionnellement indiqué en cas d'intoxication à d'autres cardiotropes, notamment stabilisants de membrane.

Les sels de calcium ont été proposés en cas de choc réfractaire aux catécholamines, à des posologies de 20 à 25 mg/kg/h avec possibilité de bolus de 1 g en IVL [50]. Une étude a montré que la perfusion de hautes doses de calcium améliorait l'état hémodynamique alors que les bolus étaient inefficaces [64]. La dose recommandée est de 1g de chlorure de calcium en cinq minutes, à répéter après 10 à 20 minutes, jusqu'à une dose maximale de 4g [104]. Une alternative consiste à le perfuser de façon continue avec un débit de 0,2 ml/kg sans dépasser 10 ml/h [55]. Ce traitement doit préférentiellement être administré sur un cathéter veineux central car il risque de causer une nécrose tissulaire en cas d'extravasation [46]. Toutefois une étude avait montré que de hautes doses de calcium avaient été administrées sans provoquer d'effets secondaires [22]. La théorie consistait à administrer du calcium jusqu'à observer une régression du bloc auriculo-ventriculaire, la dose maximale atteinte étant de plus de 30 g en 12 heures, avec un calcium plasmatique à 5,94 mmol/L. Les patients n'ayant pas répondu à cette thérapeutique n'avaient pas répondu aux autres non plus (amines et pace-maker). Aucune étude randomisée n'a fait preuve de son efficacité. Plusieurs cas rapportés dans la littérature ne montrent pas de bénéfice significatif [48, 49, 108], mais deux cas ont été traité uniquement avec cette thérapeutique, et ce de façon efficace [45, 128].

Le maintien d'une condition hémodynamique stable est essentiel pour une vascularisation splanchnique efficace, nécessaire à la métabolisation hépatique.

	Dopamine	Noradrénaline	Adrénaline
Pression artérielle	++	++++	++++
Fréquence cardiaque	++	+	++
Débit cardiaque	++	+	+++
Saturation veineuse en O ₂ (SvO ₂)	+	+	-
Perfusion hépatique	++	+++	Dose-dépendant
Perfusion intestinale	Variable	+	-
Perfusion rénale	++	+++	++

Tableau 10 : Effets hémodynamiques des principales amines vasoconstrictives.

4) Decontamination digestive

-Le lavage gastrique

Il consiste en l'aspiration séquentielle de petits volumes de liquide ayant pour objectif de retirer les substances toxiques contenues dans l'estomac. Ce geste doit donc **être** réalisé précocement pour **être** efficace, dans les 60 minutes **après** l'ingestion. Une **étude** avait montré [119] que son **intérêt** est limité. Les contrôles endoscopiques **réalisés après** le lavage gastrique trouvaient encore la présence de toxiques chez 88% des patients.

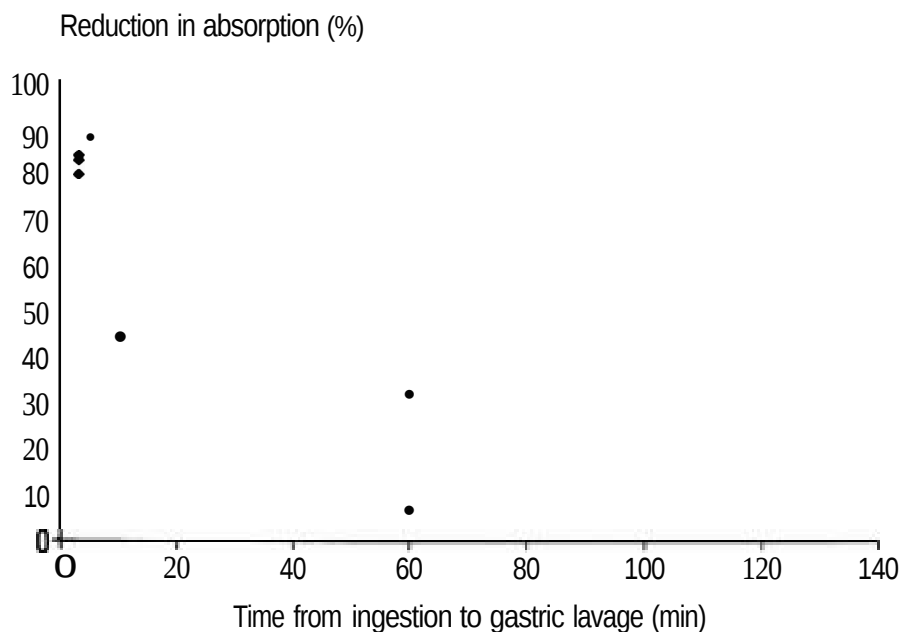


Figure 17 : Impact du **délai** de réalisation du lavage gastrique sur son efficacité [15].

D'après Bond, Annals of Emergency Medicine 2002.

Néanmoins, ces preuves pharmacologiques ont **été** obtenues avec des doses non toxiques, aucune **étude** n'a mis en évidence de **bénéfice** sur la morbidité et la mortalité en clinique humaine. Il comporte cependant peu d'effets secondaires, mais est peu mis en place en pratique courante.

-Le charbon actif

Il agit en adsorbant les toxiques et permettant ainsi leur élimination fécale. La décontamination digestive n'a d'intérêt que dans les deux premières heures après ingestion, chez un patient parfaitement conditionné, stable sur le plan hémodynamique, ayant ingéré une quantité potentiellement toxique d'un poison adsorbable par le charbon activé. La dose recommandée est au moins dix fois la dose du toxique [158]. L'administration de doses répétées (50 g à l'admission puis 25 g/8h est utile en cas d'ingestion d'un nombre élevé de comprimés à libération prolongée. Des études chez le volontaire sain ont montré que les doses répétées de charbon activé augmentaient l'élimination des médicaments à effet stabilisant de membrane [43]. Cependant, aucune étude contrôlée n'a jamais démontré un bénéfice clinique [29].

Les contre-indications sont les troubles de la conscience, un malade non intubé présentant des risques d'inhalation ou de convulsion, l'enfant de moins de 6 mois, un patient instable au niveau hémodynamique [158]. Ainsi, les recommandations de la X^{ème} conférence de consensus de la Société de réanimation de langue française ainsi que les « Position statements » de l'American Academy of Clinical Toxicology et de l'European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists [29, 158] ont fortement limité les indications de la décontamination digestive, que ce soit par lavage gastrique que par charbon activé.

•**Les préparations coliques**

Des études ont été réalisées concernant les *préparations coliques* [33] (habituellement utilisées avant un geste endoscopique de type coloscopie). Elles ont démontré un bénéfice non expliqué lors de plusieurs cas d'intoxications, avec une administration précoce. L'étude réalisée chez des volontaires a montré une diminution de la biodisponibilité de l'ordre de 65% après administration d'une préparation colique une heure après l'ingestion d'une molécule à dose non toxique. Son efficacité n'a pas été prouvée. Il existe cependant des contre-indications. En effet, l'analyse de cas d'intoxication au vérapamil, nifédipine et diltiazem, a montré que la préparation colique peut provoquer une ischémie mésentérique, découverte à l'autopsie. Cependant l'ischémie peut également résulter directement de l'intoxication, ou de l'administration de catécholamines à fortes doses [91]. Les

contre-indications théoriques sont l'iléus et l'instabilité hémodynamique. Il est fortement conseillé de pratiquer la préparation colique précocement et sur un patient hémodynamiquement stable.

5) Épuration extra-rénale

Elle est inutile en raison de la forte fixation des molécules aux protéines plasmatiques et de leur volume de distribution important.

L'étude de Roberts et al. [114] a évalué l'efficacité de l'hémodialyse et de l'hémoperfusion sur charbon activé. L'hémoperfusion agit par adsorption du toxique sur des colonnes de charbon activé, cependant cette méthode nécessite également un faible taux de fixation aux protéines et un volume de distribution faible. Les clairances du diltiazem n'ont pas été significative que ce soit pour l'hémodialyse ou pour l'hémoperfusion sur charbon activé. Les demi-vies d'élimination n'ont pas été modifiées par rapport aux autres cas de la littérature n'ayant pas eu ce traitement.

La cure de diurèse présente plus d'inconvénients que d'avantage (risque de surcharge). De plus, le plus souvent, l'élimination rénale ne représente qu'une très faible partie de l'élimination totale [51].

6) Correction des troubles métaboliques

L'hyperkaliémie, aggravant les troubles du rythme, nécessite d'être traitée par bicarbonate ou lactate de sodium molaire.

7) Thérapeutiques spécifiques

• Les intralipides

Ils sont proposés dans le traitement des accidents cardiovasculaires faisant suite à l'injection intraveineuse de produits anesthésiques à effet stabilisant de membrane [32]. Aucune évaluation clinique n'a été réalisée dans les intoxications aux inhibiteurs calciques. Rosenblatt et al. [117] rapportent en 2006 le succès d'une réanimation utilisant de l'Intralipide 20 % pour traiter une asystolie secondaire à un surdosage en

anesthésiques locaux, avec récupération d'un rythme sinusal, d'un pouls et d'une tension artérielle détectables. Un autre cas a été rapporté chez une jeune fille de 17 ans présentant une intoxication aux stabilisants de membrane, ayant permis une réanimation avec un bolus d'Intralipide 20%. D'un point de vue pharmacologique, le mécanisme d'action des émulsions lipidiques reste inconnu, plusieurs théories ont été proposées.

La première concerne la théorie du siphon lipidique, reposant sur le constat que l'émulsion lipidique extrait la substance du plasma suivant un coefficient de partition élevé. Une étude [152] avait été menée chez le rat, et avait montré que l'Intralipide permet une accélération de l'élimination de la bupivacaïne myocardique.

La deuxième théorie est celle d'une action métabolique. L'émulsion lipidique stimule indirectement la production d'insuline, ce qui lutte contre l'hypoinsulinémie induite par le toxique et la résistance périphérique à l'insuline résultant du stress tissulaire. Cela rejoint la théorie proposée pour le traitement des intoxications aux inhibiteurs calciques à l'aide d'insuline et de solutés glucosés. Une autre explication a été proposée par Van de Velde et al. [143]. Lors d'une ischémie, on observe un passage du métabolisme glucidique au métabolisme lipidique. L'apport d'acides gras libres aideraient à inverser ce phénomène, et apporteraient donc au myocarde son substrat préférentiel, l'aidant ainsi à lutter contre les effets toxiques des cardiotropes. En effet, la β -oxydation des acides gras au niveau de la mitochondrie fournit 90% de l'énergie nécessaire à la contraction cardiaque.

La troisième théorie concerne le mécanisme d'action des acides gras sur les canaux ioniques des cellules myocardiques. En effet, les acides gras libres peuvent moduler le fonctionnement des canaux potentiels dépendants sodiques et calciques. L'administration d'Intralipide, principalement constitué des acides oléiques et linoléiques, active les canaux calciques. Son effet est précoce et multiplie par 7.8 le courant calcique, avec une solution de 10 μ mol d'acide oléique [47, 131].

L'efficacité des autres émulsions lipidiques a également été confirmée par plusieurs cas cliniques [78, 117, 131, 149]. Aucune étude n'a comparé les solutions entre elles. Cependant, les émulsions lipidiques sont utilisées depuis de nombreuses années, il existe donc un important recul concernant leur sécurité. Aucun cas de toxicité aiguë n'a été rapporté lors de leur utilisation dans le cadre des intoxications aux stabilisants de membrane. Un cas rapporte un surdosage en intralipide, dû à une erreur de dosage par le laboratoire, ce surdosage n'a pas altéré l'état

hémodynamique et n'a provoqué aucun effet secondaire [154]. Elles sont peu coûteuses. Elles peuvent être administrées précocement dans la prise en charge. Le protocole suivant a été proposé : administration d'un bolus de 1,5 mL/kg d'une émulsion lipidique à 20% suivie d'une perfusion de 0,25 mL/kg par minute pendant 30 minutes. En l'absence d'amélioration, le bolus peut être répété une à deux fois à cinq minutes d'intervalle et la perfusion d'entretien être accélérée (0,5 mL/kg par minute) [151].

Une piste supplémentaire pourrait se trouver dans le domaine des nanosciences. Des expériences menées avec des solutions contenant des nanoparticules lipidiques, environ quatre fois plus petites que les particules d'intralipide. La surface d'interaction est ainsi augmentée, permettant une plus grande extraction du toxique, ainsi qu'une efficacité plus rapide et importante (raccourcissement du complexe QRS) [112].

Cependant, une étude sur 12 porcelets intoxiqués avec 5 mg/kg de flécaïnide n'a montré aucune efficacité à l'injection de solution lipidique, les paramètres électrophysiologiques et hémodynamiques restaient inchangés [80].

◆Concernant les antiarythmiques de classe I

•*Bicarbonate de sodium*

Plusieurs cas [34, 115] ont été rapportés quant à un effet bénéfique du bicarbonate de sodium avec un bolus de 50 à 150 mEq suivi d'une perfusion de 1-2 mEq/h, pour cibler un pH de 7,5 à 7,55, et notamment une diminution de complexe QRS [103]. À noter que le pH cible est difficile à obtenir et parfois non atteint [20].

Keyler et al. ont montré chez des rats intoxiqués à la flécaïnide une diminution de 26% de l'élargissement du QRS après administration d'une perfusion de 6 mEq/kg [56]. Cet auteur a également montré chez les chiens intoxiqués à la flécaïnide que dans 6 cas sur 7, l'administration de bicarbonate de sodium à hautes doses réduisaient les dysrythmies [10].

Chouty et al. ont montré que des doses de lactate de sodium IV administré aux doses de 500 mL en trente minutes permettaient de diminuer la longueur des QRS et corriger l'hypotension [28].

Le bicarbonate de sodium hypertonique, comme le chlorure de sodium, agit en augmentant la concentration extracellulaire de sodium, ce qui délocalise la flécaïnide de ces récepteurs [109]. L'alcalinisation diminue également le blocage des canaux calciques car la fraction active ionisée de la flécaïnide possède une activité à pH acide.

Plusieurs cas [6, 42, 118] rapportent l'utilisation de lactate de sodium molaire. Il a fait ses preuves [24, 113] et est utilisé dans les intoxications aux antiarythmiques de classe I depuis de nombreuses années.

◆ Concernant les inhibiteurs calciques

• *La vasopressine et la terlipressine*

La vasopressine et la terlipressine ont été proposées en cas de vasoplégie réfractaire à la noradrénaline, il faut cependant être vigilant chez des sujets polyvasculaires en raison du risque d'ischémie mésentérique ou d'ischémie des membres inférieurs.

Plusieurs cas cliniques ont montré une stabilisation hémodynamique après terlipressine [71, 147]. Cependant une étude sur le chien n'avait pas montré de différence significative sur la tension artérielle entre le groupe traité par vasopressine et celui par sérum salé [138].

• *Le glucagon*

Il a été proposé sans que son efficacité n'ait été prouvée, il agit en stimulant l'adénylate cyclase par son propre récepteur, en complément de l'action des catécholamines par le biais des récepteurs β -adrénergiques. Il doit être administré en bolus de 0,15 mg/kg, jusqu'à une dose maximale de 15 mg [105]. Son effet apparaît avec un délai de 1 à 5 minutes et dure 20 à 30 minutes.

Il est proposé comme antidote de deuxième ligne dans les intoxications aux β -bloquant, après échec de la dobutamine et de l'isoprénaline, ainsi que dans les intoxications aux inhibiteurs calciques, mais aucune étude randomisée n'a prouvé son efficacité. Il possède donc un effet inotrope, chronotrope et dromotrope positifs [99]. Une étude sur les animaux avaient montré une augmentation de l'index et de la

fréquence cardiaques, sans effet sur la tension artérielle [9]. Cependant il s'agit d'un traitement coûteux dont la réalisation peut s'avérer compliquée en raison des quantités requises et de la faible réserve hospitalière [83]. Plusieurs auteurs ont observé une efficacité de ce traitement [35, 148], d'autres relatent toutefois une hyperglycémie importante, ayant nécessité un arrêt du traitement [60].

Une étude comparative sur les chiens avait montré une différence significative sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque entre le groupe glucagon et les groupes glucagon-phenylepinephrine et contrôle [137].

• ***Le traitement par insuline euglycémique***

Cela consiste en de fortes doses d'insuline et de glucosé hypertonique, avec surveillance rapprochée de la glycémie. L'insuline est administrée avec un bolus de 1 UI/kg IV en dose de charge suivie de 0,5 UI/kg/h en perfusion IV continue.

En effet, la libération d'insuline est un processus dépendant des canaux calciques, et les antiarythmiques en bloquent la sécrétion par fixation sur les récepteurs des canaux calciques L du pancréas) et produisent également une résistance à l'insuline. Une étude sur l'hyperinsulinisme avait d'ailleurs montré qu'un traitement par vérapamil et amlopidine permettait une normo glycémie [98].

La perfusion d'insuline compense donc le déficit de sécrétion endogène bloqué par les inhibiteurs calciques, majore l'entrée intracellulaire du glucose et améliore les propriétés contractiles des cellules myocardiques et musculaires lisses vasculaires. Cela augmente l'oxydation des lactates et réduit la production d'acides gras utilisés au cours du choc, optimisant ainsi le profil métabolique du myocarde face au stress [73, 74].

Néanmoins, aucune étude prospective randomisée n'a évalué son efficacité.

En 1993, l'étude de Kline et al. [58] avait déjà montré chez le chien que le traitement par insuline euglycémique augmentait la pression artérielle systolique et diastolique et le débit sanguin des artères coronaires de façon significative. L'insuline augmente également de façon significative la contractilité myocardique, comparée à l'épinéphrine ou au glucagon [59].

L'étude rétrospective de Levine et al. [72] a montré une corrélation entre le degré d'hyperglycémie et la sévérité de l'intoxication à l'inhibiteur calcique. Ils proposent donc de débiter le traitement par insuline euglycémique dès la

constatation d'une hyperglycémie ou d'une élévation de la glycémie, avant les perturbations hémodynamiques. La glycémie serait donc un aussi bon élément pronostic du degré d'intoxication que les signes électrocardiographiques dans les intoxications aux antidépresseurs polycycliques [90].

L'étude prospective incluant tous les patients admis en réanimation de 2003 à 2007 dans le service de réanimation de Lariboisière pour intoxication par inhibiteur calcique et traités par insuline euglycémique [85], n'a pas montré le bénéfice de ce traitement. Néanmoins, dans un cas, l'arrêt prématuré du traitement s'est soldé par une ré-ascension significative de doses de catécholamines, puis par leur baisse avec la reprise de l'insuline. Aucun patient n'a pu être sevré au cours du traitement par insuline euglycémique. Les effets secondaires étaient une hypoglycémie, une hypokaliémie. Les complications des intoxications ont été l'arrêt cardiaque (2/13), le bloc auriculoventriculaire de haut degré (2/13), sepsis (8/13), insuffisance rénale aiguë (7/13), SDRA (4/13) et décès (4/13). Le bénéfice du traitement est donc difficile à analyser, et ce en raison de la variabilité cinétique et dynamique des toxiques ingérés et de la co-administration de plusieurs inotropes.

Un cas rapporte un effet bénéfique de ce traitement avec une augmentation des chiffres tensionnels de 10 mm de mercure à la première heure [2]. L'étude de Greene et al. [44] réalisée chez sept patients présentant une intoxication aux inhibiteurs calciques traités par insuline euglycémique a montré une augmentation significative de la pression artérielle systolique de plus de 10 mm de mercure chez trois patients alors que les chiffres de PAS ne s'amélioraient pas chez les quatre patients n'ayant pas reçu le traitement par insuline euglycémique. Cependant l'étude a prouvé que ce traitement était facilement réalisable et dépourvu d'effets secondaires. L'étude de Mégarbane et al. [85] a également montré que ce traitement était facilement réalisable en réanimation avec une surveillance de la glycémie et de la kaliémie.

Plusieurs auteurs s'accordent pour dire que le traitement d'insuline euglycémique augmentait la PAS et permettait de diminuer les doses d'amines administrées [16, 17, 62, 97, 100, 101, 110, 130, 132, 146, 159]. L'étude de Lheureux et al. [75] a également regroupé plusieurs cas pédiatriques pour lesquels les effets du traitement ont été une augmentation de la pression artérielle.

Néanmoins ce traitement n'a pas montré d'effet significatif sur la fréquence cardiaque ou la conduction auriculo-ventriculaire [86].

Un cas d'intoxication au diltiazem chez un bébé de neuf mois rapporte des troubles du rythme, à type de bradycardie et bloc atrio-ventriculaire de troisième degré, traité par atropine et calcium. Après 24 heures, un rythme jonctionnel est apparu, et un rythme sinusal a été retrouvé au deuxième jour [155].

Selon Shepherd et al. [130], le traitement par insuline euglycémique augmente la survie des patients, par rapport au traitement par épinéphrine, glucagon et calcium. Cependant aucune étude n'a étudié les effets de ces traitements combinés. Dans tous les cas, le bénéfice clinique n'a pas été significatif. Mais nous pouvons souligner que dans certains cas où le traitement par insuline n'a pas montré d'efficacité, il a peut-être été mis en place tardivement ou bien l'intoxication était trop importante [73].

•**Les inhibiteurs des phosphodiesterases**

L'amrinone, l'énoximone ou la milrinone peuvent être utilisés, mais leur efficacité, liée à l'augmentation de l'AMP cyclique, n'a pas été définitivement démontrée. Leur utilisation doit de plus être prudente en raison de la vasoplégie qu'ils peuvent entraîner.

Un cas rapporte une utilisation bénéfique de l'amrinone et du glucagon lors d'une intoxication au vérapamil [156].

Sandroni et al. [124] ont rapporté un cas d'intoxication par aténolol et vérapamil où le traitement par enoximone a été un succès, avec augmentation de l'index cardiaque et diminution des résistances vasculaires périphériques.

Le métaraminol a été utilisé dans plusieurs cas d'intoxication à l'amlodipine, et a permis une augmentation de la tension artérielle et de l'index cardiaque [157].

La 3,4-diaminopyridine et la 4-aminopyridine augmentent le flux de calcium intracellulaire, mais peuvent être responsables de convulsions en cas d'administration de fortes doses. Leur utilisation clinique reste encore limitée. Une étude a rapporté trois cas d'intoxications aux inhibiteurs calciques combinés avec un antagonisme de l'angiotensine II et à un β -bloquant, pour lesquels un traitement par 4-aminopyridine a permis une augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque [39]. Un cas d'intoxication au vérapamil traité par 4-aminopyridine a montré la réduction d'un bloc atrio-ventriculaire en rythme sinusal

[157]. Cependant d'autres études sont nécessaires pour proposer ce traitement comme antidote spécifique.

•Autres agents inotropes positifs

Le lévosimendan est un nouvel inotrope positif au mode d'action original. Jusqu'alors utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë, il agit par deux mécanismes : il augmente la contractilité myocardique en améliorant la réponse des myofilaments au calcium intracellulaire et parallèlement il semble diminuer le travail cardiaque en ouvrant les canaux potassiques ATP-dépendants des vaisseaux artériels.

La contraction cardiaque est liée à l'interaction entre l'actine et la myosine. Cette interaction est liée à l'élévation de la concentration de calcium intracellulaire. Ce calcium va se fixer sur la troponine C. Les ponts actine–myosine peuvent alors se former. Le lévosimendan se fixe spécifiquement sur la troponine C après qu'elle ait fixé le calcium. Il va ainsi prolonger le temps de contact entre l'actine et la myosine et donc augmenter le nombre de ponts entre l'actine et la myosine. Ceci va entraîner une augmentation de la contraction sans qu'il y ait de modification de la concentration de calcium intracellulaire. Ainsi pendant la diastole, la persistance de la fixation de ces molécules à la troponine C ralentit la relaxation, d'où une relaxation cardiaque prolongée.

Le lévosimendan a également un effet vasodilatateur par l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants. Ceci va entraîner une vasodilatation artérielle qui peut diminuer la postcharge du ventricule gauche. Il a été également montré que le lévosimendan améliore le débit coronaire et le débit sanguin rénal. Le lévosimendan semble également avoir un effet « anti-ischémique » dans un modèle de chien ayant une ligature coronaire.

Le lévosimendan a une demie-vie très courte. Il est donc administré classiquement de la manière suivante : un bolus pendant dix minutes, suivi d'une perfusion continue pendant près de 24 heures [139].

Une étude réalisée chez le rat n'a pas amélioré la survie des animaux intoxiqués par le vérapamil [3]. En effet, le lévosimendan semblerait aggraver l'hypotension induite par les inhibiteurs calciques.

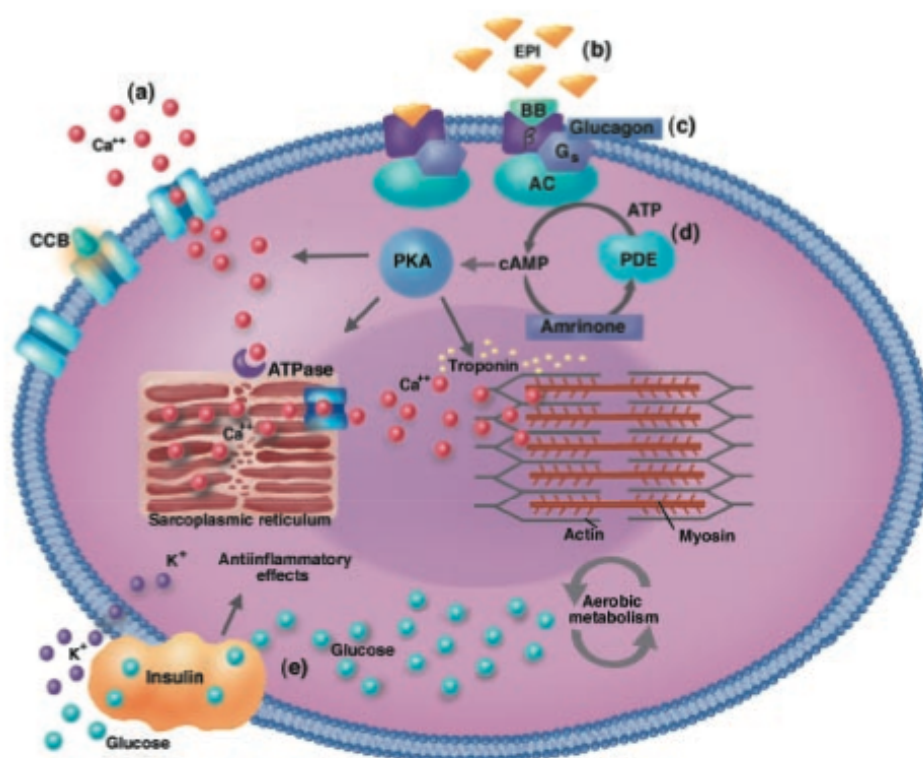


Figure 18 : Actions des différentes thérapeutiques proposées dans les intoxications aux inhibiteurs calciques et aux β -bloquants.

Actions du calcium dans le muscle cardiaque, épinephrine (EPI), glucagon, amrinone et insuline dans le traitement des intoxications aux β -bloquants et inhibiteurs calciques.

(a) Le calcium entre par les canaux voltage dépendant, favorise la libération du calcium par le réticulum plasmatique. Le calcium se lie alors à la troponine pour permettre la contraction via les fibres actine-myosine. (b) L'épinéphrine se lie aux β -récepteurs non occupés par les β -bloquants. La stimulation du récepteur, couplé à une protéine G (G_s), contribue à l'activation de l'adénylate cyclase (AC). L'adénylate cyclase convertit l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPc), activant la protéine kinase A (PKA), ce qui provoque l'ouverture des canaux calciques inactifs, et ainsi la libération de calcium des réticulums sarcoplasmiques, facilitant le largage de calcium par la troponine durant la diastole. Les traitements qui interviennent dans la formation d'AMP cyclique ont généralement des « transient » effets dans les intoxications aux inhibiteurs calciques du fait du « running out » de carbohydrates par les myocytes. (c) Le glucagon court-circuite les β -récepteurs et agit directement sur la protéine G pour provoquer la conversion de

l'ATP en AMPc. (d) L'amrinone inhibe les phosphodiésterases (PDE) pour prévenir la dégradation de l'AMPc. (e) L'insuline favorise l'utilisation des carbohydrates comme source d'énergie. Elle produit aussi un effet anti-inflammatoire qui peut corriger les problèmes liés au manque de production d'énergie. L'association à l'influx de potassium peut également être bénéfique à la prolongation de la repolarisation et permettre aux canaux calciques de rester ouverts plus longtemps.

D'après Sheperd G. Clinical Reviews 2006.

8)Thérapeutiques d'exception

•L'assistance circulatoire

Elle doit être proposée chez tout patient intoxiqué et présentant un arrêt cardiaque persistant, à condition que la personne ait été réanimée sans retard. Il paraît légitime de discuter l'assistance circulatoire périphérique en présence d'un choc cardiogénique réfractaire ou d'une arythmie ventriculaire sévère. Un choc est dit réfractaire lors de la persistance d'une hypotension artérielle malgré une perfusion de catécholamines à doses supérieures à 8mg/h en présence d'une insuffisance rénale, d'une hypoxémie majeure et d'un élargissement même modéré des complexes QRS à l'ECG. En effet, ces signes ont une valeur prédictive de décès avec une probabilité élevée (supérieure à 90 %).

L'assistance circulatoire permet de mettre la fonction cardiaque dans une situation de travail minimum, tout en assurant une perfusion tissulaire adéquate en attendant la récupération fonctionnelle du myocarde. La défaillance cardiocirculatoire au cours des intoxications aiguës est un phénomène dynamique transitoire et réversible, dépendant de la pharmacocinétique du toxique, ces techniques peuvent donc être utilisées de façon transitoire, jusqu'à ce que les effets cardiotoxiques aient disparu. Par ailleurs, le maintien d'une perfusion systémique permet d'augmenter l'élimination hépatique ou rénale du toxique.

Quatre types d'assistance circulatoire ont été utilisés au cours des défaillances circulatoires d'origine toxique, la contre-pulsion diastolique par ballon intra-aortique, l'assistance ventriculaire centrifuge, la circulation extracorporelle conventionnelle par sternotomie, la circulation extracorporelle périphérique ou

extracorporeal life support (ECLS), éventuellement couplée à une membrane d'oxygénation.

La contre-pulsion par ballonnet intra-aortique n'est pas utilisable en cas d'arrêt cardiaque ou de troubles du rythme sévères, mais elle permet de passer le cap lors d'un choc réfractaire.

La circulation extracorporelle ou ECLS présente de nombreuses limites car il s'agit d'un geste de chirurgie cardiaque. La mise en place de canules se fait après sternotomie, il s'agit d'un geste invasif nécessitant donc un bloc opératoire.

L'ECLS présente de nombreux avantages, comme sa rapidité d'installation, la possibilité d'une assistance plus prolongée, de l'ordre de dix jours. Elle est d'ailleurs peu invasive. Des canules sont introduites par voie chirurgicale ou percutanée aux niveaux des vaisseaux fémoraux. Elle peut donc être réalisée en réanimation. Le sang est pompé par la canule veineuse dont l'extrémité distale se trouve dans l'oreillette droite, et après oxygénation il est restitué par la canule artérielle dont l'extrémité distale est au niveau de l'aorte thoracique descendante. Un cathéter de perfusion de l'artère fémorale superficielle est le plus souvent branché en dérivation sur le circuit artériel pour éviter une ischémie de membre inférieur.

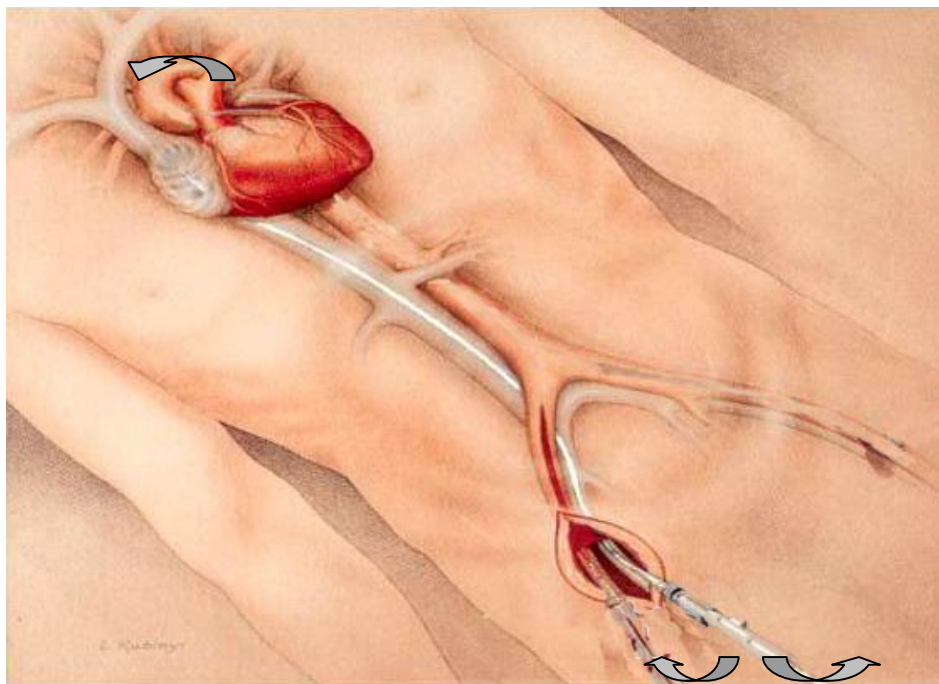


Figure 19 : Schéma de montage d'une circulation extra-corporelle (Artériovoineuse).
D'après Mégarbane et Baud.

Les complications de l'assistance circulatoire sont constituées des complications traumatiques de la pose des canules : plaies, dissections, fistule artériovoineuse ou lésions nerveuses ou lymphatiques. On peut constater des embolies gazeuses à partir du circuit ; des hémorragies et thromboses, liées aux gestes ou à d'éventuel trouble de l'hémostase ; un œdème pulmonaire et la dilatation du ventricule gauche par augmentation de la post-charge due à l'assistance circulatoire ; des complications infectieuses ; un lymphoedème après décanulation car l'abord chirurgical oblige à récliner les ganglions lymphatiques fémoraux. Des complications psychiatriques à type de délires transitoires ont également été observées.

L'étude longitudinale réalisée dans le service d'anesthésie réanimation du CHU des hôpitaux de Rouen [43] regroupe le cas de neuf intoxications graves aux cardiotropes pour lesquels l'ECLS a été réalisée. La médiane de durée d'ECLS est de 72 heures (240h pour la durée maximum), huit patients ont été sevrés. Quatre patients sont décédés, parmi eux, deux présentaient une intoxication importante au vérapamil (7,2 g et 14 g ingérés). Aucun patient survivant ne présente de complication neurologique. Plusieurs auteurs s'accordent donc pour montrer que l'ECLS est très intéressante [36, 61]. Dans les cas d'intoxications aux anti-

arythmiques, les effets des toxiques sont réversibles. La suppléance du système cardiovasculaire doit donc être discuté précocement, permettant de maintenir un état hémodynamique convenable, le temps que les toxiques soient éliminés.

De nombreux cas rapportent l'usage performant de l'assistance circulatoire pour ces intoxications [8, 36, 61].

L'étude prospective des patients intoxiqués traités par assistance circulatoire périphérique [84] montrait que la survie globale était de 28%, avec une survie de 46% lorsqu'il s'agissait d'un choc réfractaire toxique. Il s'agit donc d'une très bonne indication à l'assistance circulatoire. Un tiers des survivants avaient présenté un arrêt cardiorespiratoire réfractaire, avec une durée maximale de massage de 180 minutes. Ainsi, un groupe multidisciplinaire français a établi un arbre décisionnel pour la pose d'une assistance circulatoire en cas d'arrêt cardiaque réfractaire. Le pronostic peut s'avérer catastrophique si le dispositif est mis en place après une période prolongée de low-flow. Les indications sont donc les suivantes. Les intoxications, avec une durée de massage pouvant être supérieure à 100 minutes pour les intoxications à cardiotropes ; l'hypothermie inférieure à 32°C ; et dans les autres cas une durée de no-flow inférieure à 5 minutes ou une durée de low-flow inférieure à 100 minutes [111].

Enfin, le couplage de l'ECLS à une membrane d'oxygénation permet une oxygénation. Il faut en effet considérer l'intérêt d'une assistance respiratoire concomitante dans l'éventualité d'un syndrome de détresse respiratoire aigu sévère lié à l'œdème lésionnel toxique caractéristique lors des intoxications aux inhibiteurs calciques, et se manifestant vers le troisième jour [18, 19, 123].

Ensuite la fonction cardiaque est surveillée de façon journalière par le biais d'échographie cardiaque transthoracique et d'ECG afin de guider le sevrage des amines et de l'assistance circulatoire.

L'utilisation d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique est plus rarement pratiquée, toutefois elle s'est avérée efficace dans plusieurs cas d'intoxication modérée à la flécaïnide [6, 141, 144] et aux inhibiteurs calciques [92].

L'assistance circulatoire périphérique est donc recommandée en cas d'intoxication grave avec effet stabilisant de membrane (dose ingérée, PAS < 100 mm Hg ou QRS > 120 ms),

- après échec du traitement symptomatique :

remplissage 500 mL à 1 litre de cristalloïdes ou colloïdes (PAS < 100 mm Hg)

bicarbonate de sodium molaire 250 à 750 mL (si QRS > 120 ms)

intubation et ventilation (si intoxication sévère)

charbon activé (si pas de CI)

drogues vaso-actives adaptées (Adrénaline ou Noradrénaline, à fortes doses si choc vasoplégique)

et avec monitoring hémodynamique (échocardiographie, Swan-Ganz)

- si choc cardiogénique réfractaire à la thérapeutique médicamenteuse (à savoir PAS ≤ 90 mm Hg malgré remplissage et Adrénaline ≥ 3 mg/h, défaillance respiratoire (rapport PaO₂ / FiO₂ ≤ 150 mm Hg), insuffisance rénale (oligurie, créatinine > 90 μmol/l) [11].

Hypotension (PAS ≤ 90 mm Hg) malgré
Remplissage adéquat ≤ 1000 mL
Bicarbonates 8,4% ≥ 375 mL
Adrénaline ≥ 3 mg/h
Défaillance respiratoire : PaO₂ / FiO₂ ≤ 150 mm Hg sous VM et sédation
Défaillance rénale : diurèse ≤ 20 ml/h ou créatinine ≥ 120 μmol (H) ou 90 μmol (F)

Tableau 11 : Récapitulatif des critères d'assistance circulatoire.

D'après Mégarbane et al.

Une étude de Mégarbane et al. réalisée chez des patients intoxiqués aux cardiotropes, montrait que sur 36 patients présentant les critères d'indication à une assistance circulatoire, 3 avaient survécu et 33 étaient décédés ; tandis que sur 101 patients ne présentant pas ces critères, 5 étaient décédés et 96 avaient survécu. Ces critères possèdent donc une très bonne sensibilité et spécificité (93%, 95% respectivement) à l'indication d'une assistance circulatoire.

Lors de l'étude publiée en 2007 [87] sur douze patients en arrêt cardiorespiratoire d'origine toxique ayant bénéficié d'une assistance circulatoire, sept concernaient des

femmes, la moyenne d'âge était de 49 ans. Il s'agissait de neuf intoxications à des molécules à effet stabilisant de membrane, deux au vérapamil ; neuf patients étaient alors en asystolie contre trois en dissociation électro-mécanique. La durée de massage cardiaque externe était de 120 minutes en moyenne avec une durée d'assistance de 56 heures. L'étude relatait alors trois survies sans séquelle à un an, dont les durées de massage cardiaque externe étaient de 30, 100 et 180 minutes. Cette étude soulève donc la question du délai de massage cardiaque externe dans les indications de l'assistance circulatoire.

En cas d'intoxication aux cardiotropes, l'état hémodynamique des patients peut se dégrader rapidement et évoluer vers le choc cardiogénique, le patient doit donc être orienté vers un centre médicochirurgical possédant la maîtrise de l'implantation et de la surveillance d'une assistance circulatoire [30].

Il existe également des unités mobiles d'assistance circulatoire (UMAC), qui permettent d'acheminer le matériel technique au chevet d'un malade dont l'état hémodynamique empêche le transport [87].

•**Les échanges plasmatiques**

Ils consistent à remplacer le plasma du malade par une solution d'albumine 5% ou du plasma frais congelé. Cette méthode peut être efficace car les antiarythmiques de classe I et IV sont fortement liés aux protéines plasmatiques (capacité de fixation >80%), mais leur volume de distribution est important (> 0.2 L/kg).

Les échanges plasmatiques permettraient de diminuer les taux plasmatiques des toxiques et leur cardiotoxicité [61]. Cette étude considère que, appliqués dans les 36 premières heures, les échanges plasmatiques augmentent l'épuration, et facilitent la récupération d'une fréquence cardiaque normale. Couplés à une assistance extracorporelle, les échanges plasmatiques diminueraient la durée de CEC.

En réalité, les études cinétiques ont prouvé que dans la plupart des cas [51], la quantité retirée est très faible et non susceptible de modifier l'évolution ou le pronostic, et ce d'autant plus lorsque le toxique a un volume de distribution important, ce qui diminue fortement l'action des échanges plasmatiques. Il en va de

même concernant l'épuration extra-rénale et l'hémodialyse. Les seules indications prouvées sont l'intoxication au méthanol, à l'éthylène glycol et au lithium.

Cependant, l'étude Ezidiegwu et al. [37] relate un cas d'intoxication à l'amlodipine ayant bénéficié d'échanges plasmatiques. Dans cette étude, les échanges plasmatiques permettent d'améliorer l'état hémodynamique et de diminuer les concentrations plasmatiques du toxique bien que l'amlodipine soit fortement liée aux protéines et ait un volume de distribution important. Les auteurs ont réalisé les échanges plasmatiques sur plusieurs jours, ce qui laisserait le temps aux molécules de re-circuler dans le volume vasculaire. Dans ces conditions, les échanges plasmatiques sont donc efficaces. D'autres études ont observé les mêmes conclusions [135, 140]. Cependant aucune étude n'a prouvé leur efficacité.

9) Résumé

Mégarbane et al. proposent des algorithmes de prises en charge des intoxications aux cardiotropes [83].

À noter que les antiarythmiques de classe I sont des toxiques à effet stabilisant de membrane, comme les β -bloquants, les antidépresseurs polycycliques, certains anti-épileptiques (carbamazépine), neuroleptiques (phénothiazines), antalgiques (dextropropoxyphène), anti-paludéens (chloroquine et quinine), et la cocaïne.

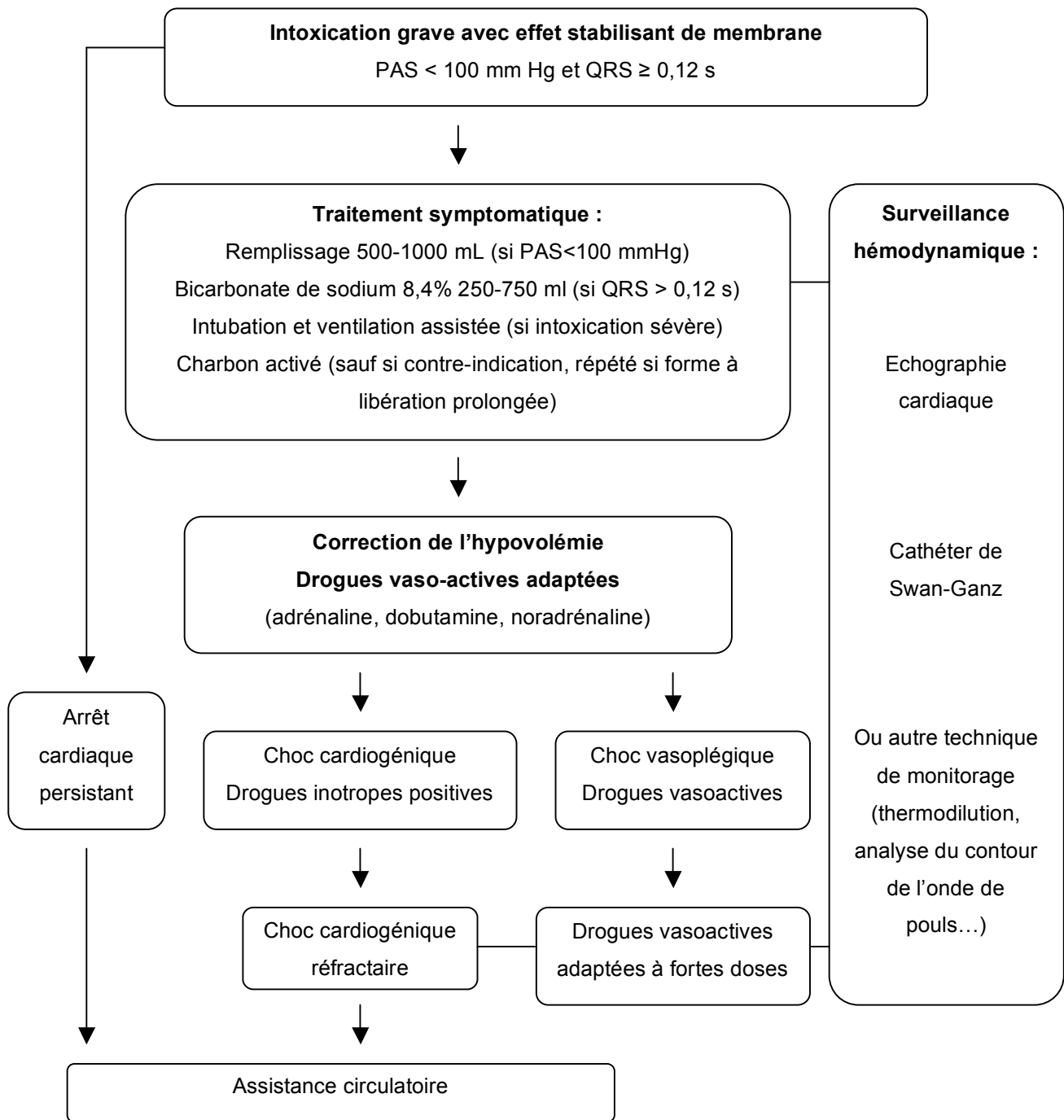


Figure 20 : Algorithme de prise en charge des intoxications avec effet stabilisant de membrane.
D'après Mégarbane, Réanimation 2009.

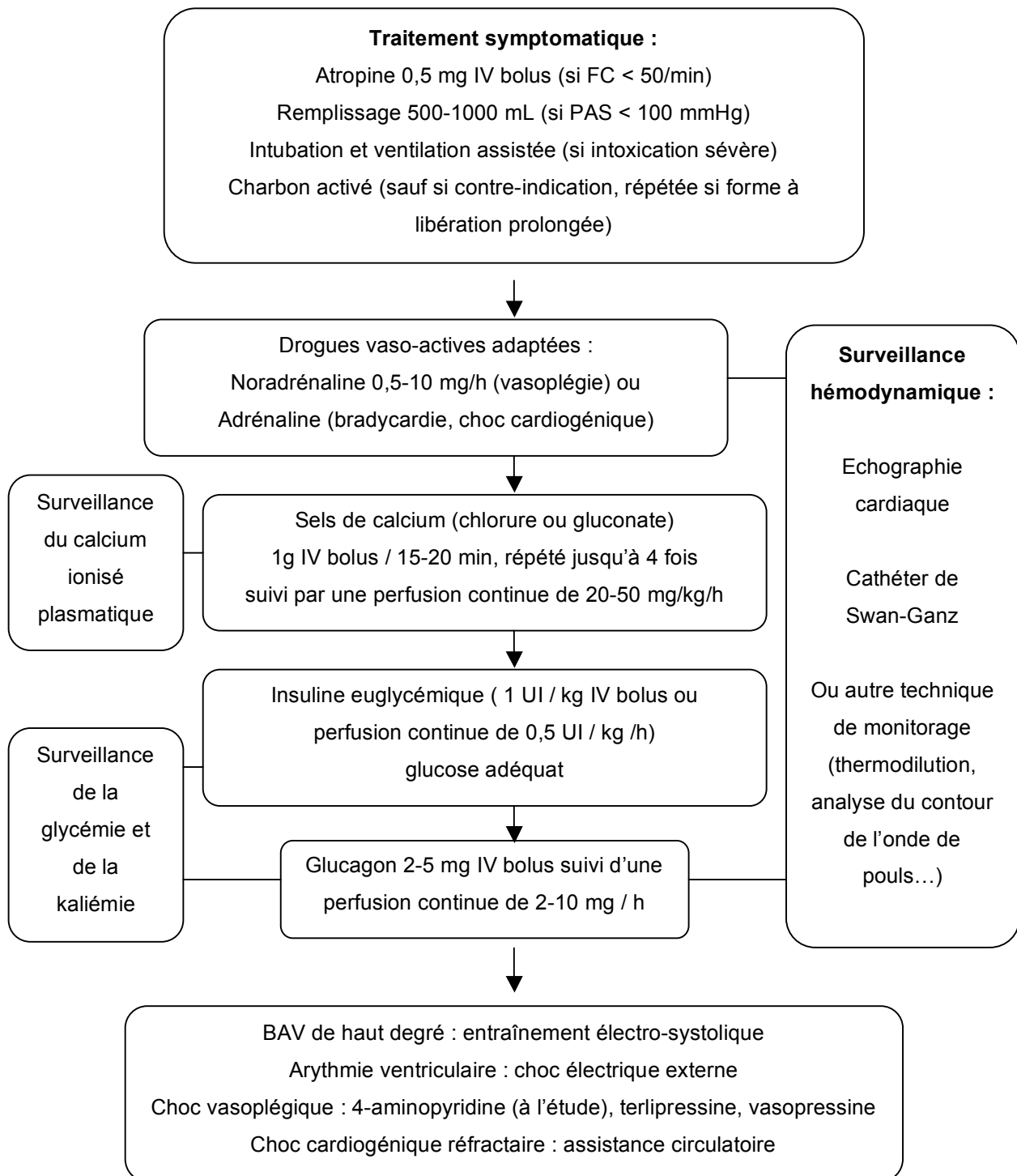


Figure 21 : Algorithme de prise en charge des intoxications par inhibiteurs calciques.

D'après Mégarbane, Réanimation 2009

Chapitre 4 : Matériel et Méthode

I Les Objectifs

L'objectif est d'établir un algorithme de prise en charge des intoxications aux anti-arythmiques de classe I et IV en Lorraine, afin d'optimiser la prise de décision concernant l'orientation du patient et ce surtout en pré-hospitalier, ainsi que la mise en place des thérapeutiques.

L'objectif consiste également en la description des thérapeutiques mises en œuvre actuellement, à partir de l'étude des dossiers médicaux, et en l'obtention de l'épidémiologie de ces intoxications, hospitalisées en réanimation en Lorraine.

II La Question de Recherche

Quelles sont les prises en charge actuelles de ces intoxications, qu'elles soient extra-ou intra-hospitalières ?

III Le Plan de l'Etude

Afin de répondre à cette question, nous avons élaboré une méthode qui s'est déroulée en deux étapes.

Nous avons d'abord réalisé une revue de la littérature afin de résumer les différentes thérapeutiques utilisées et / ou recommandées.

Puis nous avons fait le point sur la prise en charge des intoxications à ces deux classes d'antiarythmiques en Lorraine.

◆Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive.

◆Population étudiée

Nous avons étudié l'ensemble des patients hospitalisés dans les services de réanimation des différents établissements de Lorraine.

◆Population de l'Etude

Nous avons étudié tous les cas de mono- ou poly-intoxications comprenant un anti-arythmique de classe I ou IV ayant nécessité un passage en réanimation.

◆Recueil

Les cas cliniques ont été recueillis par l'intermédiaire de la base de données du Centre Anti-Poison de Nancy et des codages PMSI des différents services concernés.

◆Variables étudiées

Concernant les patients, les variables recueillies ont été l'âge, le sexe, les antécédents et traitements habituels, l'anamnèse, les circonstances de consultation (SAU, SMUR, Médecin Généraliste), l'état clinique ainsi les paramètres hémodynamiques à la prise en charge, leur évolution. Le délai entre l'ingestion et l'apparition des effets cardiovasculaires a été calculé.

Concernant l'intoxication, les différentes drogues ingérées ont été collectées, ainsi que leur dose respective.

Concernant les thérapeutiques, leur chronologie de mise en place et les posologies ont été observées.

La destination des patients a été rapportée.

Concernant l'évolution dans le service, ont été relevés les paramètres hémodynamiques, la conscience et leur évolution, parallèlement à la progression des thérapeutiques déployées, ainsi que les résultats de ces traitements.

Les complications et / ou séquelles observées dans les suites ont également été considérées.

Le devenir en sortie de réanimation a également été étudié.

Chapitre 5 : Etude de cas cliniques

I Données du CAPTV de Nancy

Le Centre Anti-Poison et de Toxico-Vigilance de Nancy a reçu de 2006 à 2009, 216 appels concernant des intoxications aux cardiotropes de classe I ou IV.

La majorité des appels concernaient des demandes de conseils ou des erreurs de prise médicamenteuse.

Toutefois, les données nous ont permis de prendre connaissance de quatre dossiers d'intoxications avérées, dont deux ayant été placés sous circulation extra-corporelle.

Les autres dossiers ont été identifiés via les codages PMSI des séjours hospitaliers dans les services concernés.

II Cas clinique n°1

Monsieur S, 43 ans, aux antécédents de syndrome dépressif, hypertension artérielle, sciatalgie, traité par vérapamil LP 240, Skénan® et Actiskénan®, Spasfon®, Risperdal®, Diantalvic®, Lysanxia® et Apranax® ; réalisait une intoxication médicamenteuse volontaire avec prise de vérapamil LP 240, Skénan®, Actiskénan®, Stablon®, Lexomil®, Diantalvic® et Lysanxia® en quantité inconnue à 21h.

Les pompiers intervenaient à domicile à 22h, le patient était retrouvé inconscient dans sa baignoire, tête hors de l'eau. Le SAMU était sur les lieux à 22h30. À leur arrivée, le patient avait un score de Glasgow à 3, la fréquence cardiaque était à 60/minute, la saturation était à 44%. Il était intubé, ventilé, bénéficiait d'un test au Narcan® et à l'Anexate®, permettant un réveil partiel. Il nécessitait rapidement la mise sous Adrénaline en raison d'un collapsus persistant malgré le remplissage.

Il était transféré en réanimation médicale à Brabois, le score de Glasgow était alors de 4, la tension artérielle était à 84/50 mm Hg, fréquence cardiaque à 80/minute, fréquence respiratoire à 12 / minute, la température était de 35°C, la saturation en oxygène à 95% sous FiO₂ de 1. Les pupilles étaient symétriques intermédiaires et aréactives.

Sur le plan biologique, il existait une acidose avec pH=7,30 et bicarbonates à 23 mmol/L. La recherche des toxiques retrouvait des BZD. Les dosages de paracétamol, tricyclique, salicylé et alcool étaient négatifs.

Concernant les examens complémentaires, la RP est sans particularité, l'échographie cardiaque montre une FEVG conservée avec une HVG concentrique modérée, pas de valvulopathie, les cavités droites sont peu dilatées, la PAP systolique est inaccessible, la VCI est à 20mm, le péricarde est sec.

La prise en charge a consisté en la mise sous noradrénaline en plus de l'adrénaline et en un remplissage.

L'évolution à 12 heures consistait en l'apparition d'une bradycardie à 50 /min, avec un bloc de branche gauche ne répondant pas à un traitement par atropine ni isoprénaline. L'adrénaline avait donc été augmentée, un entraînement électro-

systolique était posé afin de maintenir une fréquence cardiaque supérieure à 80 /min. Un monitoring à type de Swan-Ganz a été posé.

Un traitement par calcium et insuline euglycémique a été instauré.

Le patient a également bénéficié d'un traitement par carbomix® à la sonde nasogastrique, avec administrations répétées sur deux jours.

L'évolution à 36 heures était marquée par l'apparition d'une insuffisance rénale avec urée à 0,47 g/L et créatinine à 24,2 mg/L.

L'adrénaline a été augmentée à 4 mg/h, la noradrénaline était à 1 mg/h.

Les gaz du sang sous $FiO_2=1$ montrait toujours l'acidose métabolique avec un pH à 7,2, bicarbonates à 14 mmol/L, les lactates étaient très augmentées à 290 mg/L. Au niveau hémodynamique, la PAPO est à 14, IC=3,1, $SvO_2=69\%$. Le patient était alors traité par dobutamine.

Devant la diminution du débit cardiaque et l'augmentation des besoins en amines, il est décidé un transfert en réanimation chirurgicale cardiovasculaire pour mise en place d'une circulation extra-corporelle.

À 48 heures, la circulation extra-corporelle était donc mise en place avec une FAV fémorale. L'insuffisance rénale aiguë a été traitée par CVVHDF pendant 3 jours. Par la suite, une diurèse a été relancée par furosémide.

Concernant l'hémodynamique, elle est restée stable sous CEC avec adrénaline et dobutamine. Un rythme jonctionnel a été observé aux quatrième et cinquième jours. Un rythme sinusal et régulier était récupéré au sixième jour.

Les échographies cardiaques montraient une cinétique du ventricule gauche conservée avec FE à 56% au sixième jour. Un sevrage progressif en amines a alors été réalisé et la CEC a été retirée au septième jour.

La patiente avait présenté un foie de choc au troisième jour.

Sur le plan neurologique, la sédation a été arrêtée au quatrième jour, un EEG montrait alors un tracé ralenti avec une activité lente continue réactive aux stimulations. Au huitième jour, le tracé montrait des souffrances cérébrales diffuses non spécifiques, en amélioration.

Une transfusion de concentrés globulaires rouges, plasma frais congelé et plaquettes a été nécessaire. Une thrombopénie sous CEC était apparue avec un nadir de $57000 / mm^3$.

Au septième jour, le patient retourne en Réanimation médicale.

Au huitième jour, le redon du scarpa était retiré. Le patient présentait un ralentissement idéomoteur et des périodes d'agitation nécessitant l'administration d'Haldol®.

L'échographie doppler des membres inférieurs ne retrouvait pas de faux anévrysme.

Le patient a par la suite été transféré en psychiatrie.

	TA	FC	REPLISSAGE	CHARBON	ANTIDOTES	AMINES	INSULINE / EUGLYCEMIE	HEMODYN	CW HDF	ECG	ECHOCARDIO	EEG	CEC
H 0		60			Anexate, Narcan	Adrénaline							
H 2	84/50	80		0		Adrénaline	0	0					0
J1		50	+	+ 50g/ j	Calcium	Adrénaline 4mg/h Atropine Isuprel	40 UI/h	EES					0
J2	87/59			+		Adrénaline 10 mg/h Noradrénaline 5 mg/h + Dobutamine 20mg/h	40 UI/h	IC à 3,1 puis 1,6					20h 4440 ml/min
J3	11,5 syst	115		0		Diminution Adrénaline- Noradrénaline Dobutamine 20mg/h	0	IC entr e 1,7 et 2,7	+				
J4	13-17 syst	105		0		Arrêt Noradrénaline, diminution Adrénaline, Dobutamine 20mg/h			+	Ryth- me jonctio -nnel		Tracé ralenti	
J5									+	Ryth- me jonctio -nnel		Tracé ralenti réactif	
J6						Dobutamine 35 mg/h, arrêt Adrénaline				RSR	FE 56 %		Diminu- -tion débit
J7	131 / 68	86				Arrêt Dobutamine							
J8	116 / 62	87									FE 55 %	Souffrance cérébrale diffuse	

III Cas clinique n°2

Madame B. née en mars 1955 (51 ans) aux antécédents d'hypertension artérielle, tabagisme, endométriose ayant nécessité une hystérectomie, triple pontage coronaire en 2006, hernie discale et syndrome dépressif, traitée par Amlor® et Odrik® ; réalisait à 12h une intoxication médicamenteuse volontaire avec 50 comprimés d'Amlor® 5 mg et 30 comprimés d'Odrik®.

Elle était prise en charge par le SMUR au cours de l'après-midi, la tension artérielle était à 70/50 mm Hg, la fréquence cardiaque à 53 / minute. Le score de Glasgow est à 3, les pupilles étaient intermédiaires réactives.

La prise en charge a consisté en une intubation, une ventilation mécanique et la pose de sonde naso-gastrique. La patiente était mise sous isoprénaline puis adrénaline de 2,5 à 3 mg/h.

L'évolution était marquée à la deuxième heure par une tension artérielle à 66/47 mm Hg, une fréquence cardiaque à 78 / minute malgré une augmentation de l'adrénaline à 4,5 mg/h et la mise sous noradrénaline.

La patiente était donc transportée en Réanimation Chirurgicale Cardiovasculaire pour mise en place d'une CEC.

À l'arrivée dans le service la tension artérielle était à 90/57, la patiente était traitée par insuline euglycémique, séditée et anticoagulée. Son état hémodynamique nécessitait la mise en place d'une circulation extra-corporelle.

Le premier jour, la tension artérielle était à 90-100/55-66 mm Hg, l'adrénaline était à 8 mg/h, la CEC à 3-3,5 L/min.

Au niveau biologique, il existait une acidose métabolique, un foie de choc avec cytolyse à 330 UI/L. L'échographie cardiaque montrait un FEVG à 50% avec une hypokinésie apico-septale, la PAPS était à 30 mm Hg, le péricarde était sec.

Au deuxième jour, la tension artérielle était à 88/44 mm Hg, fréquence cardiaque à 76 / minute, l'adrénaline était à 1,8 mg/h, noradrénaline 1 mg/h, la CEC était à 3,7 L/min. L'échographie retrouvait une FEVG à 45% avec HVG modérée et dysfonction diastolique légère.

Au troisième jour, la tension artérielle était à 93/48 mm Hg, fréquence cardiaque à 110 / minute, la CEC était diminuée à 2 L/min, l'adrénaline à 1,2 mg/h, la

noradrénaline était toujours à 1 mg/h. Biologiquement, on observait la majoration du foie de choc, une augmentation des CPK à 1457 UI/L.

Au quatrième jour, la tension artérielle était à 105/51 mm Hg, fréquence cardiaque à 114 / minute. La FEVG était à 60%, débit cardiaque à 8 L/min.

Il était décidé de désamorcer la CEC. Lors de la décanulation, la patiente présentait un choc hémorragique avec hématome rétropéritonéal, suivi rapidement d'un arrêt cardiorespiratoire. La patiente nécessitait un massage cardiaque externe, l'administration d'adrénaline, noradrénaline et bicarbonates ainsi qu'une transfusion (3 PFC, 6 CGR, 1 CP).

La CEC était alors reprise. Biologiquement il existait une acidose métabolique avec des lactates supérieurs à 500, une anémie à 6 g/dL. La tension artérielle était à 84/39 mm Hg, la fréquence cardiaque à 116/minute.

La patiente était sous adrénaline 2,4 mg/h, noradrénaline à 1,3mg/h. L'hématome rétropéritonéal était drainé, elle était traitée par Kéfandol®.

La CEC était retirée à 20 h, la tension artérielle était à 93/44 mm Hg, la fréquence cardiaque à 109. Une désaturation était observée, un diagnostic de pneumopathie était fait et la patiente fut traitée par Tazocilline®, Ciflox® et Triflucan®.

Au cinquième jour, l'adrénaline était à 0,6 mg/h, la noradrénaline à 0,3 mg/h. La tension artérielle était à 100/48, fréquence cardiaque à 107 / minute.

Au sixième jour, la tension artérielle était à 111/58 mm Hg, la fréquence cardiaque à 99/minute. L'adrénaline était à 0,4 mg/h et la noradrénaline à 0,3 mg/h. La FEVG était à 60%, on observait une dysfonction diastolique, il n'y avait pas de valvulopathie, la PAPS était à 39 mm Hg.

Au septième jour, la tension artérielle était à 121/59 mm Hg, fréquence cardiaque à 102 / minute. L'ECG montrait un rythme sinusal et régulier. L'adrénaline et la noradrénaline étaient à 0,2 mg/h. La patiente était alors extubée.

Au huitième jour, on observait une cicatrice nécrotique au niveau du scarpa droit. Les constantes étaient stables.

Au neuvième jour, la patiente était transférée en secteur classique. L'échographie cardiaque montrait une FEVG à 45%, avec une hypokinésie globale modérée, une PAPS à 35mm Hg. La biologie était normale. Un traitement antidépresseur était mis en place.

	TA	FC	CHARBON		AMINES	INSULINE EUGLYCEMIE	HD	ECG	ECHOCARDIO	CEC
J0	66/47	78	0	Isuprel	Adrénaline à 4,5 mg/h	0	0	0		0
H12 CEC	90/57		0		Adrénaline 4mg/h Noradrénaline 1 mg/h	+		0	0	3,5 l/min
J1	10/55		0		Adrénaline 8 mg/h Noradrénaline 1 mg/h	+	0	0	FEVG 50%	3,5 l/min
J2	88/41	96	0		Adrénaline 1,8 mg/h Noradrénaline 1 mg/h				FEVG 45%	3,7 l/min
J3	97/48	110	0		Adrénaline 1,2 mg/h Noradrénaline 1 mg/h					2 L/min
J4	105/51	114						ACR pdt décanulation		Arrêt à 20h
J5	100/48	107			Adrénaline 0,6mg/h Noradrénaline 0,3mg/h					
J6	111/58	99			Adrénaline 0,4mg/h Noradrénaline 0,3 mg/h				FEVG à 60%	
J7	121/59	102			Arrêt amines			RSR		

IV Cas clinique n°3

L'enfant G., 15 mois était retrouvé à 16h30 en train de jouer avec deux plaquettes de quinze comprimés chacune de flécaïne LP 150 mg, accompagné de son frère et son cousin. Il manquait vingt comprimés, deux comprimés avaient été retirés de la bouche du frère, et le cousin a affirmé en avoir avalé trois. L'enfant était suspecté d'avoir avalé quinze comprimés. Il a été transféré aux urgences de Thionville à 18h30. L'examen initial retrouvait un enfant en bon état général, avec des constantes normales. L'ECG montrait une tachycardie sinusale sans élargissement des complexes QRS.

Il a été transféré en Réanimation Pédiatrique à Brabois pour surveillance avec scope et ECG réguliers.

À l'arrivée dans le service, la tension artérielle systolique était de 100 mm Hg, la fréquence cardiaque était à 138 / minute. Le temps de recoloration cutané était normal, l'examen général également. L'ECG montrait un rythme sinusal régulier, à 100/min avec un espace PR augmenté à 20 ms, un axe gauche. Le complexe QRS était à 8 ms mais le QT corrigé était à 46 ms. Il a reçu un traitement symptomatique avec bicarbonate de sodium et sulfate de magnésium.

Le bilan montrait une fonction rénale légèrement altérée avec des lactates à 2,55 mmol/l et l'échographie cardiaque montrait une bonne FEVG sans valvulopathie.

À 2 heures du matin, le complexe QRS était élargi à 24 ms avec quelques ondes P bloquées. La fréquence cardiaque était à 130 / minute, l'enfant devenait pâle avec une cyanose péribuccale malgré une saturation normale, il présentait une somnolence et des myoclonies du membre supérieur. La tension artérielle était à 110/70 mm Hg. L'enfant a alors reçu un traitement par Valium®, du bicarbonate de sodium semi-molaire. Une augmentation des complexes QRS a été observée. Un traitement par adrénaline à 0,02 µg/kg/h a été instauré.

À 8 heures, le tracé ECG est inchangé mais le rythme est aux alentours de 50 à 60 /min. L'enfant était alors intubé. Dans les suites, il présentait une bradycardie extrême avec des complexes QRS très larges, il a nécessité un massage cardiaque externe avec 7 bolus d'adrénaline à 0,25 mg. Un rythme sinusal à 60/min a été récupéré.

Une pose de stimulateur externe était ensuite réalisée avec un rythme à 110 / minute à 48 ampères.

À 18 heures, l'adrénaline était à 0,08 µg/kg/min avec une tension artérielle à 88/40 mm Hg, fréquence cardiaque à 50/minute. Le pH était à 7,32. Il présentait des saignements digestifs.

À 22h30 l'enfant présentait de nouveau une bradycardie extrême sans effet des lactates molaires, une tension artérielle à 30/20 mm Hg, il a reçu du bicarbonate de sodium à 4,2%, des bolus d'adrénaline itératifs et a nécessité un massage cardiaque externe. Il a été transféré en Chirurgie cardio-vasculaire pour CEC. Une CEC a été mise en place sans complication.

À 48 heures de CEC, un électro-encéphalogramme montrait un tracé plat, évocateur d'une mort cérébrale.

Le frère et le cousin ont bénéficié d'une surveillance rapprochée pendant 100 heures, aucun trouble du rythme n'est apparu.

	TA	FC	CHARBON	AMINES	BICARBONATE DE SODIUM	EES	ECG	ECP	CEC
H0	S à 100	138	0				PR=0,2 QTc=0,46	FEVG N	
H10	110/70	130	0	Adrénaline 20 µg/kg/min	30 ml sur 30 min, 3 doses		QRS=0,24 et P bloquées		
H16		50	0	Adrénaline 7 bolus 0,25		PM ext- erne	RSR récupéré à 60/min		
H26	88/40	50	0	Adrénaline 80 µg/kg/min		+			
H30	30/20	40	0	Adrénaline Bolus itératifs	4,2% 30 mL	+			Pose
J2									
J4								EEG plat	

V Cas Clinique n°4

L'enfant J., âgé de 26 jours, hospitalisé en cardiologie pour tachycardie chronique, a été traité par Cordarone®, Isoptine® 30 mg par jour, puis flécaïne à la dose de 25 mg par jour, il présentait le soir de la prise une hypotension avec désaturation à 75% et détresse respiratoire.

À l'admission en réanimation, l'enfant était gris, geignard, hypotonique et hyporéactif, il présentait un balancement thoraco-abdominal, un tirage, un battement des ailes du nez avec une tachypnée. Le temps de recoloration cutanée était inférieur à trois secondes. On observait une distension abdominale avec hépatomégalie. La tension artérielle était à 50/30 mm Hg, fréquence cardiaque à 100 / minute, le rythme était irrégulier avec des complexes QRS larges.

Il a traité par bicarbonates molaire, ayant permis une correction des troubles du rythme. Il a été intubé et sédaté, rempli avec 2 plasmions®, un concentré de globules rouges, un plasma frais congelé et du bicarbonate de sodium à 1 milli-équivalent par kilogramme en raison d'un pH à 6,9 avec un base excess à -20.

Une échographie cardiaque réalisée montrait une FEVG à 35 à 45%.

Quatre heures après, l'enfant présentait une hypotension nécessitant la mise sous adrénaline à 0,55 µg/kg/min et sous Corotrope®.

Trois heures après, on observait une amélioration de la fonction cardiaque avec une FEVG à 60%, la tension artérielle était à 60/40 mm Hg, fréquence cardiaque à 170/minute. Les GDS montraient un pH à 7,14 avec HCO₃⁻ à 20 mmol/L et base excess à -7,4.

Une réunion pluridisciplinaire avec les réanimateurs, cardiologues et chirurgiens cardio-vasculaires concluait en l'absence de nécessité d'un traitement par CEC aux vues de l'amélioration des paramètres cardiaques.

L'évolution a en effet été favorable avec une amélioration dans les 24 heures avec normalisation tensionnelle, reprise de diurèse, ayant permis le sevrage du Corotrope® et la diminution de l'adrénaline de façon progressive à 0,25 µg/kg/min. L'échographie cardiaque était correcte. Les paramètres respiratoires étaient normaux.

Vingt-quatre heures plus tard, l'enfant présentait une tachycardie à 230 / minute, avec augmentation de la troponine et absence de dyskinésie segmentaire. L'enfant a

été traité par cordarone et le Corotrope® a été repris en raison d'un index cardiaque effondré à 1,7 L/min/m². L'échographie cardiaque montrait une hypervolémie avec un FEVG à 45%.

Deux jours plus tard, l'adrénaline a été arrêtée. La fréquence cardiaque était à 160/minute, la FEVG était à 70%.

Le Corotrope® a été sevré trois jours plus tard, avec reprise de la cordarone à 250 mg/m². L'enfant a été mis sous IEC, les paramètres étaient normaux.

	TA	FC	CHARBON	REMPLEISSAGE	AMINES	BICARBONATE DE SODIUM	LACTATES MOLAIRES	ECG	ECP
H0	50/30	100	0	Plasmion 50 mL x2 CGR 80 mL PFC 80 mL		4,2% 8 mL	20 mL x 2	QRS élar- gis	FEVG 35-45%
H4	63/33	182			Adrénaline 0,55 µg/kg/min Corotrope 0,48 µg/kg/min				
H7	52/33	212			Adrénaline				FEVG 60%
H19	62/36	177		Plasmion 50 mL	Adrénaline 0,25 µg/kg/min Arrêt Corotrope				FEVG N
H44	62/36	230			Adrénaline 0,04 µg/kg/min Corotrope 0,3 µg/kg/min Cordarone 50 mg Sulfate de Mg 0,15 mol/kg/j	4,2% 30 mL			IC=1,7 FEVG 50%
J4	95/55	160			Arrêt Adrénaline Corotrope 0,25 µg/kg/min				FEVG 70%
J7	97/49	138			Arrêt Corotrope IEC Cordarone 60 mg/j				

VI Cas clinique n°5

Monsieur K., âgé de 36 ans, réalisait une intoxication médicamenteuse volontaire avec prise de Monotildiem®, Dihydan®, Lexomil®. Ses antécédents comportaient un tremblement essentiel, une brachiocéphalie secondaire à une anoxie cérébrale congénitale, un éthylisme chronique, un ulcère gastrique, une tachycardie sinusale, un syndrome dépressif, une cataracte, une transplantation du cristallin et une adénoïdectomie. Son traitement habituel était Modopar® 62,5, Vastarel®, Monotildiem® 200, Dihydan®, Inexium®, Benerva® 100, Rivotril® 2, Topalgic® 200. Il se présentait au SAU à 0h40 pour agressivité. Il est renvoyé à domicile.

Dans la matinée, une intervention SMUR est déclenchée pour un ralentissement idéomoteur avec douleur abdominale et suspicion d'intoxication médicamenteuse volontaire.

À l'arrivée au SAU, il présentait un choc avec bradycardie à 40/minute. Le patient était donc intubé, sédaté. La tension artérielle était à 90/50 mm Hg, il était traité par adrénaline à 15 mg/h, gluconate de calcium et glucagon. Le charbon activé était débuté à 12 h à la dose de 25 g / 8 heures.

À l'arrivée dans le service : la tension artérielle était à 90/50 mm Hg, la fréquence cardiaque à 94 / minute, la saturation était à 100% , la température était à 39,1°C. Le patient présentait des aspirations purulentes, sales, l'examen neurologique montrait un myosis réactif bilatéral. Il était anurique.

Les GDS objectivait une acidose métabolique avec un pH à 7,15, avec des lactates à 1500 mg/L. L'échographie cardiaque montrait une FEVG normale.

La prise en charge a consisté en la poursuite des amines avec ajout de noradrénaline, une alcalinisation, du chlorure de calcium, de l'insuline euglycémique et la mise sous Augmentin® et CVVHDF. Le patient bénéficiait également d'un traitement par Carbomix®, 25 g toutes les 8 heures, pendant 24 heures.

L'évolution était marquée par un choc hyperkinétique vasoplégique avec un IC à 6,6 L/min/m², PAPO à 10, résistances vasculaires à 533. Les doses de noradrénaline étaient donc augmentées jusqu'à 25 mg/h, l'adrénaline était poursuivie aux mêmes doses. Le patient était alors traité par dobutamine.

Le patient présentait par la suite une stabilité hémodynamique ayant permis le sevrage de l'adrénaline et de la dobutamine au premier jour, et de la noradrénaline

au deuxième jour. Il a été réalisé une hémodiafiltration pendant 24 heures en raison d'une insuffisance rénale aigue avec anurie. Le patient était extubé au troisième jour.

	TA	FC	CHARBON	REMPLISSAGE	AMINES	BICARBONATE DE SODIUM	ANTIDOTE	ASSISTANCE	ECG	ECP
H0		40	25g/8h		Adrénaline 15 mg/h		Ca et Glucagon			
H6	91/42	94	25g/8h		Adrénaline 15 mg/h Noradrénaline 6 mg/h	250 mL	Ca		BAV 1 ^{er} degré	FEVG Normale Profil hyper- kinétique
H18	110/ 57	90	25g/8h 2 fois par jour		Adrénaline 15 mg/h Noradrénaline 25 mg/h Dobutamine 2,5 mg/h			CVV HDF		
J3	110/ 65	120	Arrêt	Plasmion 50 mL	Arrêt Adrénaline et Dobutamine Noradrénaline en baisse			Arrêt CVV HDF		
J4	139/ 71	114			Arrêt Noradrénaline					

VII Cas clinique n°6

Madame S., 52 ans consultait au SAU un lundi à 19h pour deux intoxications médicamenteuses volontaires à 36 heures d'intervalle, avec prise à 13h30 le jour même de bromazépam, Levothyrox®, flécaïne et Minipress® en quantité indéterminée. Ses antécédents comportaient une salpingectomie bilatérale, une thyroïdectomie pour nodules multiples, une arthrose cervicale avec rhizarthrose, une arythmie cardiaque traitée par flécaïnide depuis un an, un emphysème de découverte récente avec dépression réactionnelle. Son traitement habituel était flécaïne 100 mg, Levothyrox® 100 µg, Androcur® et oestradiol, Champix®.

Au SAU, la tension artérielle était à 113/69 mm Hg, la fréquence cardiaque à 57 / minute, saturation 97% en air ambiant, fréquence respiratoire à 12 / minute, la patiente était apyrétique. L'examen neurologique objectivait une perte d'équilibre et une somnolence.

L'ECG à huit heures de la prise montrait un élargissement du complexe QRS à 0,3 ms avec un bloc de branche droit incomplet, le QT était normal.

La patiente était traitée par bicarbonate de sodium 8,4%, deux flacons de 125 mL à 23h. Elle était transférée en Soins intensifs pour surveillance.

L'évolution a été favorable avec maintien d'une stabilité hémodynamique et conservation des paramètres ECG.

L'intoxication à la flécaïnide était alors peu probable.

	TA	FC	CHARBON	REPLISSAGE	AMINES	BICARBONATE DE SODIUM	ANTIDOTE	ECG
H0	113/ 69	57	0	0	0	8,4% 2x125	0	QRS 0,3ms
H12	121/ 57	57						QRS 0,3ms QT 0,4 ms

VIII Cas clinique n°7

Madame E, 71 ans, a été prise en charge par le SMUR de Lunéville pour un malaise. Ses antécédents comportaient une hypertension artérielle, une polyarthrite rhumatoïde, un ulcère gastrique, une embolie pulmonaire, une ACFA, une insuffisance rénale et une obésité. Elle était traitée par Chronodalate®, flécaïne, Previscan®, furosémide, Keveten®, Levothyrox®, Durogésic® et Imovane®.

À l'arrivée du SMUR, la tension artérielle était à 70/41 mm Hg, la fréquence cardiaque à 33 / minute, la saturation à 97% en air ambiant. L'électrocardiogramme montrait un bloc sinoauriculaire complet. Elle était d'abord remplie avec un sérum physiologique faible débit puis traitée par isoprénaline à 0,05 mg/h. La fréquence cardiaque atteignait alors un maximum de 67 / minute au cours du transport et la tension artérielle était aux alentours de 90/52 mm Hg. Elle est alors hospitalisée en cardiologie pour une insuffisance cardiaque, insuffisance rénale aiguë sur insuffisance rénale chronique, surdosage en Préviscan® et cytolysé hépatique. Elle restait traitée par isoprénaline pour une bradycardie inférieure à 60 / minute.

La patiente est alors transférée en réanimation pour poursuite de l'isoprénaline et réalisation de séances de dialyse.

À 24 heures, l'isoprénaline était arrêté devant des fréquences cardiaques spontanées à 60 / minute. La patiente est transférée en néphrologie pour suite de prise en charge.

	TA	FC	CHARBON	REPLISSAGE	AMINES	BICARBONATE DE SODIUM	ANTIDOTE	ECG
H0	70/41	33	0	NaCl	Isuprel 1 A pour FC>60	0	0	BSA
H1	79/59	67			Isuprel 5,5µg/min			
H2	90/69	<60		NaCl 1L G5% 1L Voluven 500 mL	Isuprel 5,5 µg/min			
H24	144/77	60		0	Arrêt Isuprel			

IX Cas clinique n°8

Madame C, 75 ans, consultait au SAU pour une altération de l'état général. Ses antécédents étaient un remplacement valvulaire mitro-aortique, une endartériectomie carotidienne droite, une hypertension artérielle, une fibrillation atriale paroxystique, un pace-maker, une hyperthyroïdie sous cordarone, une angioplastie rénale gauche, une cholécystectomie, un hématome sous-capsulaire du foie, un reflux gastro-oesophagien et une fracture de l'humérus. Son traitement habituel comportait Cipralan® 130, deux fois par jour, Cardensiel® 5 mg/j et Previscan®.

Au SAU, on objectivait une insuffisance rénale aiguë avec hyperkaliémie, des troubles de la conduction avec défaut de stimulation du pace-maker. Elle est alors hospitalisée en soins intensifs cardiologiques et présentait une oligo-anurie nécessitant un transfert en réanimation.

La tension artérielle était alors à 100/50 mm Hg, fréquence cardiaque à 83/min, saturation à 94% en air ambiant, la patiente était apyrétique. L'examen clinique objectivait une dyspnée de stade II, une diminution du murmure vésiculaire aux bases.

L'ECG montrait un rythme sinusal régulier avec des troubles de la conduction intraventriculaire majeurs avec un élargissement des complexes QRS.

La prise en charge a consisté en l'administration de lactate molaire, le rythme était alors sinusal et régulier avec des complexes QRS fins, puis la réapparition des troubles de la conduction a nécessité un électro-entraînement. La patiente a présenté des passages en tachycardie supraventriculaire.

L'échographie cardiaque montrait un FEVG à 30% avec une ITV sous aortique à 17, le débit cardiaque était à 4,5 L/min, les cavités droites étaient dilatées, la pression de l'artère pulmonaire était à 35 mm Hg, la veine cave inférieure à 27 mm, il existait un épanchement péricardique minime et un épanchement pleural bilatéral prédominant à droite. La patiente était également traitée par sulfate de magnésium.

La patiente présentait ensuite une infection urinaire traitée par Clamoxyl®. Elle était transférée en cardiologie pour réintroduction du Cardensiel®.

	TA	FC	REMPLISSAGE	AMINES	LACTATE MOLAIRE	ANTIDOTE	ASSISTANCE	ECG	ECP
H0	100/50	83	G5%	0	250 mL	0	0	Elargi- ssement QRS	
H6			G5%		250 mL		Electro entraî- nemen t		FEVG à 30% Qc = 4,5 L/min
H24	140/55	82	G5%		250 mL				
H36	145/63	110	G5%		2 A de MgSO4				
J2	140/62	114	G5%		2 A de MgSO4				
J3	105/60	126	G5%						

X Cas clinique n°9

Monsieur M., 30 ans, aux antécédents d'algie vasculaire de la face, toxicomanie, intoxication médicamenteuse volontaire et exogène chronique, traité par Isoptine® LP 120 et Valium® pour ces algies vasculaires ; réalisait une intoxication à l'Isoptine® et alcool à doses inconnues.

Il consultait le lendemain de son intoxication aux urgences de Bar-le-Duc en état de choc. Sa tension artérielle était à 56/45 mm Hg, la fréquence cardiaque était à 45 / minute, l'électrocardiogramme montrait un BAV complet. Il est alors intubé ; ventilé, rempli et mis sous noradrénaline 3 mg/h et dobutamine 10 µg/kg/minute, et traité par isoprénaline.

Il était transféré en réanimation à Brabois. À l'arrivée, la tension artérielle était à 75/31 mm Hg, la fréquence cardiaque à 89 / minute, saturation 99% sous FiO2 à 1 , la température était à 36,3°C. L'examen clinique était sans particularité. Les pupilles étaient en mydriase bilatérale, réactives. Le patient était donc sous dobutamine et noradrénaline.

Les examens biologiques montraient une acidose métabolique à 7,24 avec des bicarbonates à 8 mmol/L. Les lactates étaient à 1700 mg/L.

L'électrocardiogramme montrait un BAV de troisième degré avec un échappement jonctionnel, fréquence cardiaque à 45 / minute. L'échographie cardiaque montrait un débit cardiaque à 6 L/min, onde E accélérée, onde A cachée, évoquant une onde T rétrograde.

Il était alors traité par adrénaline et noradrénaline, dobutamine, entraîné par isoprénaline et mis sous insuline euglycémique. Il bénéficiait de transfusions de plasma frais congelé en raison d'un trouble de la crase avec TQ à 25% et d'une hémodiafiltration en raison de l'état de choc avec acidose métabolique.

L'évolution a été marquée par la persistance de l'état de choc avec 20 mg/h de noradrénaline, une hyperkinésie globale à l'échographie cardiaque avec une composante vasoplégique prédominante. Un avis pour mise sous circulation extra-corporelle a été demandé, le patient était récusé en raison du bon débit cardiaque sous amines.

Au troisième jour, l'adrénaline est arrêtée et le patient était uniquement sous noradrénaline et dobutamine.

Le choc était ensuite à profil cardiogénique avec un index cardiaque à 2,2 L/min/m².

L'électrocardiogramme retrouvait un rythme sinusal et régulier au quatrième jour.

La dobutamine était sevrée au sixième jour.

Le patient présentait ensuite un OAP hypoxique, nécessitant un traitement par NO et décubitus ventral, avec des PEEP élevées. La radiographie pulmonaire montrait une image en base droite. Les prélèvements bactériologiques trouvaient un streptomonas pneumoniae et un haemophilus influenzae, traités par Augmentin®.

Le patient était extubé avec relais de VNI au huitième jour.

Au neuvième jour l'échographie cardiaque montrait une fonction cardiaque normale avec FEVG 60%, sans trouble cinétique segmentaire.

Le patient présentait ensuite une insuffisance rénale aigue avec anurie et hypertension, ayant nécessité des séances d'hémodialyse répétées, il était alors transféré en néphrologie.

Le patient ne présentait par ailleurs aucune séquelle neurologique.

	TA	FC	CHARBON ACTIVE	REMPLISSAGE	AMINES	BICARBONATE	ANTIDOTE	ASSISTANCE	ECG	ECP
H0	56/45	45		+	Noradrénaline 3 mg/h Dobutamine 10 µg/kg/min Isuprel 20 gouttes/min			0	BAV complet	
H6	75/31	89	25g/8h	G5%	Noradrénaline 3,5 mg/h Dobutamine 5 µg/kg/min Adrénaline Isuprel 5A	Bicarbon ate de Na 8,4% 150 mL/30mi n CaCl2 2A sur 15min	Insuline 18 UI/h	CVV- HDF	BAV 3 avec échappe- ment jonc- tionnel	Qc 6L/min
H24	132/76	92	25G/ 8h	G5%	Noradrénaline Dobutamine 5 µg/kg/min Sevrage Adrénaline Isuprel 5A	Bicar 8,4% 250 mL CaCl2		CVV- HDF		
J2	133/73	78	SNG déclive	G10%	Noradrénaline Dobutamine 5 µg/kg/min Arrêt Isuprel	0		CVV- HDF		IC 2,2 L/min/ m2
J3	162/90	77		G5%	Arrêt de la Noradrénaline Dobutamine 5 µg/kg/min			CVV- HDF	RSR	
J4	121/70	75		G5%	0			HDF		
J6-8	160/85	84						HD		FEVG 60%

XI Cas clinique n°10

Madame M., 56 ans, aux antécédents de cardiopathie hypertrophique hypokinétique familiale, troubles de rythme avec BAV 1, bloc de branche gauche, fibrillation auriculaire, et hypothyroïdie ; était hospitalisée en cardiologie à Mont St Martin pour une décompensation cardiaque. La tension artérielle était alors de 90/60 mm Hg. Elle était traitée par furosémide forte dose et dobutamine. L'échographie cardiaque montrait une FEVG à 20 à 25%. L'électrocardiogramme montrait une tachycardie atriale avec un bloc de branche gauche complet. Elle était également traitée par cordarone.

Au cours de son hospitalisation, elle présentait un état de choc cardiogénique avec dyspnée de stade IV, cyanose, après la prise de 120 mg d'Isoptine® le matin même. Elle était intubée ventilée, traitée par adrénaline 5 mg/h et dobutamine 125 mg/h.

À l'arrivée en réanimation, la tension artérielle était à 80/63 mm Hg, fréquence cardiaque à 75 / minute, saturation 90% sous FiO₂ à 1. Le score de Glasgow était à 5, le réflexe photomoteur était présent, symétrique. Les bruits du cœur étaient irréguliers.

Les examens complémentaires montraient un syndrome alvéolaire bilatéral, une FEVG à 25% avec insuffisance mitrale de garde II et cavités cardiaques droites dilatées, l'index cardiaque est à 2,1 L/min/m².

Elle est traitée par adrénaline et dobutamine pendant 7 jours, puis par Corotrope®. L'index cardiaque était alors à 1,6 L/min/m², la SvO₂ était à 79%.

La patiente présentait une insuffisance rénale avec anurie, nécessitant la mise sous hémofiltration. La patiente était extubée au dixième jour avec dans les suites une infection pulmonaire à SAMS puis par pseudomonas aeruginosa traitée par Tazocilline®, ofloxacine puis Augmentin® puis Tienam® et Amiklin®.

Elle présentait ensuite une dégradation hémodynamique avec nécessité de reprise de l'adrénaline et du Corotrope®. La patiente était alors réintubée. Il n'existait alors pas d'indication à la mise sous contre-pulsion intra-aortique. Elle présentait un état de défaillance multiviscérale d'évolution fatale à 25 jours d'hospitalisation.

	TA	FC	CHARBON ACTIVE	REMPLISSAGE	AMINES	BICARBONATE	ANTIDOTE	ASSISTANCE	ECG	ECP
									Tachy- cardie atriale	FEVG 25%
H0	80/63	75	0	G10%	Adrénaline 5 mg/h Dobutamine 125 mg/h		Insuline 50 UI/h			FEVG 30%, hypo- kinésie
H4	82/50	63	0	G10%	Adrénaline 5 mg/h Dobutamine 125 mg/h		Insuline 100 UI/H			IC à 2,1 L/min/ m2
H24	109/57	100	0	G5%	Adrénaline 5 mg/h Dobutamine 125 mg/h	0	Arrêt de l'insuline			
J2	114/62	110		G5%	Adrénaline 5 mg/h Dobutamine 110 mg/h					
J3	112/66	110		G5% Voluven	Adrénaline 4,8 mg/h Dobutamine 110 mg/h Corotrope 10 mg/j			HDF		
J4	110/62	96			Adrénaline 0,7 mg/h Dobutamine 110 mg/h Corotrope 20 mg/j					
J5	94/55	103			Adrénaline 0,5 mg/h Dobutamine 110 mg/h Corotrope 20 mg/j					
J7	97/57	86			Sevrage de l'adrénaline Arrêt de la Dobutamine Corotrope 20 mg/j					

J10	107/61	100			Corotrope 20 mg/j					
J13	114/66	113			Corotrope 10 mg/j					
J16	65/39	106			Noradrénaline 0,2 mg/h Corotrope 20 mg/j					
J20	81/52	104			Noradrénaline 0,6 mg/h Adrénaline 0,5 mg/h Dobutamine 50 mg/h					
J24	62/48	129			Adrénaline 3 mg/h Dobutamine 100 mg/h Corotrope 1,5 mg/h					
J25	Décès									

XII Cas clinique n°11

Monsieur P., 36 ans, aux antécédents de syndrome anxiodépressif, hypertension artérielle et psoriasis, traités par Tarka® LP, Fractal®, Prozac® 40 et Tercian® 25 ; réalisait une intoxication médicamenteuse volontaire avec 56 comprimés de Tarka® LP. Une intervention SMUR était déclenchée dans la nuit, le patient était en choc vasoplégique avec un BAV complet et un échappement jonctionnel, la tension artérielle était à 70/40 mm Hg, fréquence cardiaque à 60 / minute. Il était intubé, traité par adrénaline 2 mg/h et noradrénaline 4 mg/h.

À l'arrivée en réanimation, la tension artérielle était à 139/60 mm Hg, fréquence cardiaque à 88 / minute, la saturation était à 95% sous FiO₂ à 1, le patient était subfébrile à 38,1°C. L'adrénaline était à 2,5 mg/h, noradrénaline à 4 mg/h. Le patient présentait une acidose métabolique avec des lactates à 860 mg/L. L'électrocardiogramme montrait un BAV complet avec rythme jonctionnel à 70/minute. L'échographie cardiaque montrait un profil hyperkinétique avec FEVG conservée.

Le patient était alors rempli, mis sous antibiotiques et toujours sous adrénaline et noradrénaline. Les mesures hémodynamiques montraient un index cardiaque à 4,3 L/min/m², la SvO₂ était à 88%.

Au deuxième jour, le patient était sevré en amines. Une première tentative d'extubation s'avérait être un échec en raison d'une pneumopathie, le patient était ré-extubé au deuxième jour après traitement par Fortum® et Amiklin®. Le patient ne présentait pas de séquelle neurologique à son réveil.

Il était transféré en psychiatrie.

	TA	FC	CHARBON ACTIVE	REMPLISSAGE	AMINES	BICARBONATE	ANTIDOTE	EKG	ECP
H0	70/40	60	0	+	Noradrénaline 4mg/h Adrénaline 2mg/h			BAV complet Rythme jonc- tionnel	
H4	139/60	88	0	G5%	Noradrénaline 4 mg/h Adrénaline 2,5mg/h		Insuline 5 UI/h puis 20 UI/h	BAV complet Rythme jonc- tionnel	IC à 4,3 L/min/m2
H24	130/78	74	0	G5%	Arrêt de l'adrénaline Noradrénaline		0		
J2	111/60	74			Arrêt de la noradrénaline				
J3	134/67	95							
J4	110/55	94							
J5	125/63	81							

XIII Cas clinique n°12

Monsieur P., 45 ans, consultait son médecin traitant à 13h30 pour une sensation de malaise. L'interrogatoire révélait une intoxication médicamenteuse volontaire au Tarka® LP et Zanicip® le matin à 10 heures.

Ses antécédents comportaient une hypertension artérielle, un syndrome dépressif, une lithiase rénale et une hernie inguinale. Son traitement habituel était : Tarka® LP, Hyperium®, Zanicip® et Séresta® 10.

Le médecin traitant constatait une hypotension à 70/50 mm Hg avec une fréquence cardiaque à 60/minute. Le score de Glasgow était à 15. Le patient est alors transféré au SAU en transport médicalisé, il bénéficiait d'un remplissage par Voluven®.

À l'arrivée au SAU à 14h20, l'électrocardiogramme montrait un BAV complet avec un bloc de branche droit. Un traitement par isoprénaline était débuté mais le patient présentait alors des modifications électrocardiographiques avec sous-décalage ST en V2, V6, DI et DII motivant l'arrêt de l'isoprénaline. Une décision de transfert en réanimation médicale à Nancy était alors prise. Le patient était alors rempli de 2 litres de Voluven® au cours du transport et un traitement par adrénaline était débuté face à un état de collapsus réfractaire au remplissage.

À l'arrivée en réanimation à 18h15, la tension artérielle était à 74/49 mm Hg, la fréquence cardiaque à 61/minute, la saturation à 95%. L'examen clinique était normal. Au niveau biologique, il existait une acidose métabolique compensée avec un pH à 7,38, HCO₃⁻ à 17 mmol et pCO₂ à 29,3 mm Hg. L'acide lactique était à 3,7. L'électrocardiogramme montrait un rythme sinusal et régulier avec une fréquence cardiaque à 60/minute, les ondes T étaient aplaties de V3 à V6.

L'évolution a été rapidement favorable avec sevrage des amines à 12 heures. L'échographie cardiaque montrait un FEVG à 60% avec une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique et une insuffisance mitrale minime. Il était transféré aux soins intensifs pour suite de prise en charge.

	TA	FC	CHARBON ACTIVE	REMPLISSAGE	AMINES	BICARBONATE	ANTIDOTE	ASSISTANCE	ECG	ECP
H0	70/50	60	0	+						
H1	108/62	65	0	Voluven	Isuprel				BAV complet BBDroit	
H3			0	Voluven 500*3	Arrêt de l'Isuprel Adrénaline pendant le transfert	0	0			
H6	86/45	58			Adrénaline				RSR	
H8	105/50	77			Adrénaline		CaCl ₂ 1A/6h			
H20	125/81	83		G5% NaCl 0,9% 500/ 30min Géla 500/1h	Adrénaline Sevrage progressif		Gluconate de calcium 4/j			
J1	137/84	90			Arrêt de l'Adrénaline					FEVG 60%

XIV Cas clinique n°13

Madame V., 37 ans, consultait aux urgences de St Dié à 14 heures pour une intoxication médicamenteuse volontaire avec 30 comprimés de vérapamil LP 240, 40 comprimés de Lysanxia®, 30 comprimés d'Equanil® 400 et de l'alcool en quantité indéterminée vers 14 heures. Ses antécédents comportaient un syndrome anxiodépressif avec de multiples tentatives de suicide médicamenteuses. À l'arrivée aux urgences, la tension artérielle était à 139/83 mm Hg, fréquence cardiaque à 115/minute, saturation à 95% en air ambiant. La prise en charge consistait en l'administration de 0,2 mg d'Anexate®, un remplissage par un litre de Voluven®. La patiente présentait alors vers 18 heures une dégradation hémodynamique avec une tension artérielle à 77/33 mm Hg, un score de Glasgow à 4 ; motivant la mise sous noradrénaline, une intubation et ventilation mécanique, ainsi qu'un transfert en réanimation médicale à Nancy.

À l'arrivée en réanimation, la tension artérielle était à 118/93 mm Hg, fréquence cardiaque à 91 / minute, les pupilles étaient intermédiaires, symétriques et réactives. L'électrocardiogramme était normal, la radiographie pulmonaire également.

Au niveau biologique, l'alcoolémie était à 1,94 g/L, les gaz du sang étaient normaux.

L'évolution a été favorable avec un sevrage de la noradrénaline et une extubation au premier jour.

	TA	FC	CHARBON ACTIVE	REPLISSAGE	AMINES	BICARBONATE	ANTIDOTE	ECG	ECP
H0	139/83	115	0	Voluven 1L					
H2	77/33	65	0	Voluven 500 mL	Noradrénaline				
H4	118/93	91	0		Noradrénaline 0,2 mg/h	0		RSR	
J1	142/90	109		NaCl 0,9% 2L/j	Sevrage Noradrénaline				
J2	141/90	101		Compensal G5% 2L/j	Arrêt de la noradrénaline				

XV Cas clinique n°14

Monsieur L., 61 ans, aux antécédents de psychose maniaco-dépressive, néoplasie de la base de la langue, syndrome dépressif réactionnel et appendicectomie, réalisait une intoxication médicamenteuse volontaire avec ingestion de vérapamil 7200 mg, flécaïne® 1400 mg, Anafranil®, Skénan® LP 420 mg, Oxycontin® LP 560 mg, Laroxyl® 810 mg, Lexomil® 180 mg, Sevedol® 140 mg, Imovane® 14 comprimés et Stilnox® 14 comprimés. Il était alors transporté aux urgences. À l'arrivée, la tension était de 140/80 mm Hg, fréquence cardiaque à 64/minute, saturation à 100% sous 10L d'oxygène, l'examen neurologique objectivait un score de Glasgow à 10 avec un myosis peu serré bilatéral. L'auscultation retrouvait des ronchis au niveau du champ pulmonaire droit. Le patient était alors intubé, et traité par Narcan® en titration.

À l'arrivée en réanimation, le patient était en état de choc cardiogénique sévère. La tension artérielle était à 63/31 mm Hg, fréquence cardiaque à 64/minute. Le score de Glasgow était à 3 et les pupilles étaient intermédiaires et aréactives, en l'absence de sédation. Le patient était alors traité par adrénaline à 10 µg/kg/min, noradrénaline à 5 µg/kg/min, Carbomix®, calcium, alcalinisation et insuline euglycémique. Une sonde d'entraînement électrosystolique était mise en place et une hémodiafiltration était débutée en raison d'une insuffisance rénale majeure.

L'évolution était favorable à 48 heures, permettant un sevrage de l'adrénaline, qui était alors arrêtée à 96 heures. La fonction rénale se normalisait également. Cependant le patient présentait dans les suites une décompensation psychiatrique avec accès maniaques focalisés, et une décompensation respiratoire avec infection à *Enterobacter cloacae*, nécessitant une antibiothérapie à type de Tazocilline® Ciflox® et des séances de VNI. Le patient est ensuite transféré en psychiatrie.

	TA	FC	CHARBON ACTIVE	REPLISSAGE	AMINES	BICARBONATE	ANTIDOTE	ECG	ECP
H0	140/80	62	0	G5%	Adrénaline 10 µg/kg/min Noradrénaline 5 µg/kg/min				
H4	63/31	64	50g	NaCl 0,9% 1500/j Voluven 500 mL/j	Adrénaline 5,6 µg/kg/min Noradrénaline 2 µg/kg/min	8,4 % 250 mL	SEES I/E 5UI/h 6 g CaCl	BAV C	
H7	70/37	48	0	Idem	Adrénaline 9,9 µg/kg/min Noradrénaline 3,9 µg/kg/min	0	I/E 15UI/h		
J1	157/87	77		NaCl 0,9% G5%	Adrénaline 6,5 µg/kg/min Arrêt Noradrénaline		6g CaCl		
J2	97/64	102		G5%, NaCl 0,9% Clinomel	Adrénaline 4,7 µg/kg/min		6g CaCl		
J3	135/82	102			Adrénaline 1,9 µg/kg/min				
J4	107/60	103			Adrénaline 1,2 µg/kg/min				
J5	150/86	103			Adrénaline 0,4 µg/kg/min puis arrêt				

XVI Cas clinique n°15

Le même patient, Monsieur L., réalisait une récurrence d'intoxication médicamenteuse volontaire en mars suivant avec ingestion de vérapamil 70 comprimés, Vastarel® 60 comprimés, Stilnox® 12 comprimés et Oxycontin®, à 23 heures.

Le lendemain, il consultait son médecin traitant qui le faisait transporter aux urgences. À son arrivée, la tension artérielle était à 90/60 mm Hg, fréquence cardiaque à 60/minute, saturation à 97%. L'examen neurologique était normal hormis un myosis réactif et symétrique et un syndrome sec buccal et ophtalmique. L'électrocardiogramme montrait un BAV de 1^{er} degré avec un espace PR à 250 ms. Il était alors admis en réanimation, la tension était à 115/49 mm Hg, fréquence cardiaque à 48/minute, l'examen objectivait une bradycardie avec bradypnée. L'électrocardiogramme était inchangé. Douze heures après son admission, il présentait une bradycardie extrême avec collapsus et désaturation, nécessitant la mise sous adrénaline à 2,3 µg/kg/min et une intubation orotrachéale. Les débits d'adrénaline étaient tout d'abord majorés puis le patient fut sevré des amines dans les 48 heures qui suivaient. Le patient était ensuite hospitalisé en psychiatrie avec une procédure d'HDT.

	TA	FC	CHARBON ACTIVE	REMPLISSAGE	AMINES	BICARBONATE	ANTIDOTE	ECG	ECP
H0	90/60	60	0	NaCl 0,9%				BAV I	
H2	89/56	44	0	NaCl 0,9% 1L/2h				BAV I	
H6	115/48	48	0	G5%				BAV I	
H18	NR	50		G5%	Adrénaline 2,3 µg/kg/min				
H24	130/	90		G5% NaCl 0,9%	Adrénaline 3,4 µg/kg/min				
H36	120/69	108		+ Voluven 500 mL	Adrénaline 2,1 µg/kg/min				
J2	165/118	88		NaCl 0,9%	Adrénaline 1,3 µg/kg/min		CaCl		
J3	135/84	86		G5% NaCl 0,9%	Adrénaline 0,6 µg/kg/min		CaCl		
J4	11/81	72		G5% NaCl 0,9%	Arrêt Adrénaline				

XVII Cas clinique n°16

Monsieur W., 35 ans, aux antécédents d'hypertension artérielle et hernie discale L4-L5 opérée, réalisait une intoxication médicamenteuse volontaire vers 20 heures, avec prise en quantité inconnue de vérapamil LP 240, Xanax® 0,5, Rivotril®, Laroxyl®, Efferalgan codéiné® et Lipanthyl®, accompagnée d'une phlébotomie des avant-bras. Il était trouvé inconscient vers 21 heures et transporté par la famille au SAU.

À l'arrivée aux urgences, le score de Glasgow était de 3, la tension artérielle était à 79/44 mm Hg, fréquence cardiaque à 76 / minute, saturation à 99%. il était alors intubé et ventilé. L'examen clinique retrouvait des pupilles intermédiaires et réactives, ainsi que des ronchis diffus. L'électrocardiogramme montrait un rythme sinusal et régulier, les complexes QRS étaient de 110 millisecondes, la radiographie pulmonaire montrait une pneumopathie. Il est traité par Carbomix®, lactate molaire et potassium, puis placé sous dopamine en raison d'un collapsus.

À l'arrivée en réanimation, la tension artérielle était à 115/58 mm Hg, la fréquence cardiaque à 104 / minute. L'évolution était rapidement favorable avec sevrage en dopamine et extubation dans les 24 heures. Il était ensuite transféré en pneumologie pour suite de traitement de son infection pulmonaire.

	TA	FC	CHARBON ACTIVE	REMPLISSAGE	AMINES	BICARBONATE	ANTIDOTE	ECG	ECP
H0	79/44	76	50g	NaCl 0,9%	Dopamine 5 µg/kg/min		Lactate molaire 250 mL/15 min	RSR	
H1	88/51	72	0	NaCl 0,9%	Dopamine 7,5 µg/kg/min				
H2	115/58	104	0	NaCl 0,9%	Dopamine 7,5 µg/kg/min				
H10	127/66	77		NaCl 0,9%	Dopamine 1 µg/kg/min				
H 22	151/82	96		G5% NaCl 0,9%	Arrêt de la Dopamine				
J2	159/90	89		NaCl 0,9%					

XVIII Cas clinique n°17

Madame A., 59 ans, aux antécédents de panhypopituitarisme secondaire à une chirurgie de macroadénome hypophysaire, cécité, hypertension artérielle ; réalisait une intoxication médicamenteuse volontaire la nuit avec prise d'Isoptine®, Kardégic® et Diffu K®. Elle était retrouvée le matin par sa voisine et prise en charge par le SMUR.

À leur arrivée, la tension artérielle était à 90/50 mm Hg, la fréquence cardiaque à 60/minute, la saturation à 71%. Le score de Glasgow était à 13. La patiente est intubée. L'électrocardiogramme retrouvait un bloc de branche droit et un BAV 1 avec un espace PR à 400 millisecondes. La patiente présente alors une bradycardie à 27 / minute, nécessitant la mise sous adrénaline.

À l'arrivée en réanimation, la tension artérielle était à 57/25 mm Hg, la fréquence cardiaque à 59 / minute, la patiente était hypotherme à 32,8°C. L'examen clinique retrouvait des ronchis diffus. L'électrocardiogramme montrait un BAV 3. La radiographie pulmonaire montrait un foyer pulmonaire gauche. L'échographie cardiaque montrait une fonction ventriculaire normale. La prise en charge a consisté en l'administration de charbon activé, gluconate de calcium, glucagon. Les chirurgiens cardiovasculaires étaient contactés dans l'éventualité pour prévenir de l'éventualité d'une mise sous assistance circulatoire.

L'évolution est favorable avec passage en BAV 1 puis rythme sinusal et sevrage des amines à 24 heures. La patiente est ensuite transférée en endocrinologie pour ré-équilibration de son traitement substitutif.

	TA	FC	CHARBON ACTIVE	REMPLISSAGE	AMINES	BICARBONATE	ANTIDOTE	ECG	ECP
H0	90/55	60		NaCl 0,9%				BAV I	
H1	70	27	0	NaCl 0,9%	Adrénaline bolus de 10 mg puis 1,6 mg/h				
H2	57/25	59	50g	NaCl 0,9% G 5%	Adrénaline 0,4 µg/kg/min		Gluconate de Calcium 1g, Glucagon 2 mg/h	BAV III	FEVG N
H10	149/68	74		NaCl 0,9% G 5%	Adrénaline 0,2 µg/kg/min		Glucagon 2 mg/h		
J1	143/71	85		G 5% NaCl 0,9%	Adrénaline 0,3 µg/kg/min		Arrêt Glucagon	BAV I	
J2	100/88	91		NaCl 0,9% G 5%	Arrêt de l'Adrénaline			RSR	

XIX Récapitulatif des données cliniques

Paramètres patient			Signes cliniques				Désordres métaboliques			Délai ingestion – Perturbation hémodynamique	Thérapeutique	Évolution
Patient n°	Age et Sexe	Ingestion	Quantité ou Dosage	Hypotension	Rythme	Conscience/Gg	Acidose	Glycémie	Calcémie			
1	H 43	Véra-pamil	NC	+	Bradycarde BBG à 12 heures	+ 3	7,30	2,35	NR	2h30	Adrénaline, Noradrénaline, Atropine, Isuprel, SEES, I/E, Calcium, Carbomix, Dobutamine, CEC	S
2	F 51	Amlor	250 mg	+	Bradycarde	+ 3	+	NR	NR	4h	Isuprel, Adrénaline, Noradrénaline, I/E, CEC	S
3	H 1	Flécaïne LP	2,25 g	+	Allongement PR QT corrigé à 0,46 à H 4	+	+	NR	NR	16h	Bicarbonate de sodium, MgSO ₄ , Adrénaline, MC externe, CEC	D
4	H 26j	Flécaïne	25 mg	+	Elargissement QRS	+	6,9	NR	NR	12h	Lactates molaires, Bicarbonate de sodium, Adrénaline et Corotrope.	S
5	H 36	Mono-tildiem 200	Diltiazémie à 614µg/L	+	Bradycardie à 40 avec BAV 1 ^{er} degré	+ 14	7,15	1,06	NR	>12h	Calcium, Glucagon, Adrénaline, Carbomix, Noradrénaline, Bicarbonate de sodium, I/E, CVVHDF, Dobutamine	S
6	H 16	Flécaïne		0	QRS à 0,3 ms	+ 14	0	NR	NR	Pas de tb HD	Bicarb de Na 8,4% 2x125 mL	S
7	H 52	Flécaïne		+	BAV III	0	0	1,15	NR	2h	Isuprel 1A pour FC>60/min	S
8	H 75	Cipralan		0	QRS élargis	0	0	1,72	NR	4h	Lactate molaire, entraînement électrique, MgSO ₄	S

Paramètres patient			Signes cliniques				Désordres métaboliques			Délai ingestion – Perturbation hémodynamique	Thérapeutique	Évolution
Patient n°	Age et Sexe	Ingestion	Quantité ou Dosage	Hypotension	Rythme	Conscience/Gg	Acidose	Glycémie	Calcémie			
9	H 30	Isoptine		+	BAV complet	+	7,24	2,57	NR	NC	Isuprel, Noradrénaline, Dobutamine, Adrénaline, I/E, Bicarbonate de sodium, Chlorure de calcium, CVVHDF.	S
10	F 56	Isoptine	120 mg	+	NR	+	+	NR	NR	6h	Arénaline, Dobutamine, Insuline, Corotrope	D
11	H 36	Tarka LP	56 cp	+	BAV complet	+	+	2,8	NR	NC	Adrénaline, Noradrénaline, I/E.	S
12	H 45	Tarka LP, Zanicidip	NC	+	BAV complet	0	+	1,28	NR	3h30	Isuprel, Adrénaline	S
13	F 37	Véra-pamil LP 240	30 cp	+	RSR	+ 4	7,3	NR	NR	4h	Anexate, Noradrénaline	S
14	H 61	Véra-pamil Flécaïne	7200 mg 1400 mg	+	BAV Complet	+ 10	7,30	1,28	93	~24h	Narcan, Adrénaline, Noradrénaline, HCO ₃ ⁻ , Ca, I/E, Carbomix, SEES, HDF,	S
15	H 62	Véra-pamil	70 cp Véra-pamil-émie 373 µg/L et Norvérapamil-émie 324 µg/L	+	BAV I	-	N puis 7,21 à H12	1 puis >3 à H36	95	10h	Adrénaline, CaCl, MgSO4	S
16	H 35	Véra-pamil LP 240	NC	+	RSR	+ 3	7,38	1,42	102	2h	Carbomix, Dopamine, Lactate molaire	S
17	F 59	Isoptine 125	NC	+	BAV I puis III	+ 3	7,23	4,22	98	~12h	Adrénaline, Carbomix, Gluconate de Calcium, Glucagon	S

XX Résultats

1) Données démographiques

Les dix-sept cas regroupés sur la région Lorraine comprennent sept femmes et dix hommes, la moyenne d'âge est de 44 ans.

Concernant les intoxications médicamenteuses volontaires, elles surviennent à 83% chez des patients aux antécédents psychiatriques, il s'agit d'une récurrence de tentative de suicide pour le quart des patients. Les prises ont lieu en soirée dans 66% des cas. Les autres prises surviennent toutes dans la matinée.

Parmi les patients ne possédant pas d'antécédent psychiatrique, 25% sont atteints de maladie chronique ou de douleur chronique.

2) Parcours du patient

Le délai moyen de prise en charge pour les quinze cas extra-hospitaliers est de 4 heures 54. Le délai n'est pas connu pour trois patients car l'heure de l'intoxication n'est pas précisée.

Le parcours du patient est constitué d'une prise en charge SMUR dans 40% des cas, d'une consultation au SAU dans 46% des cas, dont 28% ont lieu le lendemain de la prise, et d'une consultation chez le médecin traitant dans 13% des cas restants. Cela représente deux cas. Dans l'un des cas, la consultation avait lieu le lendemain et aboutissait à un envoi non médicalisé aux urgences, tandis que dans l'autre cas le médecin appelait le SMUR pour un transport médicalisé aux urgences.

Tous les patients étaient ensuite hospitalisés en réanimation puisque cette donnée constituait l'une des conditions fixées par l'étude.

La durée moyenne d'hospitalisation en réanimation était de six jours et demi. En sortant de réanimation, on note 41% de transfert en psychiatrie, autant en service de médecine spécialisé pour suite de prise en charge d'un événement intercurrent déclaré en réanimation, et 6% de sortie en soins intensifs. Un transfert en psychiatrie est réalisé avec une procédure d'HDT en présence d'idées suicidaires chez un patient refusant l'hospitalisation. L'évolution est fatale pour deux patients, soit 12% des cas.

3) Données cliniques

Concernant la présentation clinique, le score de Glasgow est normal dans 35% des cas. Il est de 9 à 14 dans 23% des cas et est inférieur ou égal à 8 dans 29% des cas. Il nous manque cependant l'examen neurologique pour 12% des cas. 88% des patients présentent une hypotension, et 82% présentent des troubles du rythme. 60% des intoxications aux antiarythmiques de classe I présentent un élargissement du QRS, les autres cas sont en BAV à des degrés différents. 54% des cas d'intoxication aux inhibiteurs calciques présentent un BAV à des degrés différents, 27% sont bradycardes, le rythme n'est pas renseigné chez un patient et les deux derniers patients possèdent un rythme sinusal et régulier.

4) Données toxicologiques

Nous avons retrouvé onze intoxications aux inhibiteurs calciques, cinq aux antiarythmiques de classe I et une mixte. Il s'agissait de douze intoxications médicamenteuses volontaires, quatre accidents de iatrogénie et un accident domestique. Les intoxications volontaires sont des polyintoxications dans 83% des cas et 42% comprennent des benzodiazépines. Les autres molécules associées sont des hypnotiques, des morphiniques ainsi que d'autres antihypertenseurs. 17% des intoxications comprennent une prise d'alcool. Nous ne disposons de dosages sanguins toxicologiques que pour deux patients.

5) Thérapeutiques mises en place

70% des patients ont nécessité une intubation orotrachéale, dont un tiers lors de la prise en charge SMUR. Les troubles hémodynamiques graves sont toujours associés à des troubles de la conscience, et la prise en charge de ces intoxications est donc toujours associée à une assistance respiratoire. Les patients n'ayant pas été intubés ont présenté un élargissement du QRS ou un BAV, régressif sous agents inotropes ou antagonistes. Aucun cas d'œdème pulmonaire aigu lésionnel n'a été observé dans nos cas d'intoxications aux inhibiteurs calciques. Cependant, un cas d'œdème pulmonaire aigu hypoxique est reporté au bout de sept jours de réanimation lors d'une intoxication à l'Isoptine®.

Concernant le remplissage, les pratiques divergent d'un cas à un autre. Nous avons observé un remplissage massif avec du Plasmion® ou du Voluven® dans 35% des cas, dont la moitié étaient des intoxications à des molécules hypotensives ou vasoplégiantes et l'autre moitié étaient des intoxications au vérapamil, en l'absence d'une co-ingestion de molécule à effet hypotenseur. Dans ces trois cas, le remplissage n'a pas permis d'améliorer les paramètres hémodynamiques.

Un traitement par isoprénaline est instauré dans 30% des cas de notre étude, face à deux BAV complet, un BAV III et deux bradycardies. Le cas d'intoxication à la flécaïnide traité par isoprénaline est réalisé de façon à maintenir une fréquence cardiaque supérieure à 60/minute dans un contexte de BAV III.

L'atropine est utilisée dans un cas de bradycardie, elle s'avère être inefficace.

Les agents inotropes utilisés dans les intoxications aux antiarythmiques de classe I sont, l'adrénaline pour 40% des cas, un cas nécessite un massage cardiaque face à une bradycardie extrême puis une circulation extracorporelle, l'autre cas est également mis sous milrinone. Deux autres cas d'intoxications, moins graves, ont uniquement reçu un traitement par lactate ou bicarbonate de sodium.

Concernant les intoxications aux inhibiteurs calciques, les agents inotropes utilisés sont plus variés, on observe des traitements par adrénaline, noradrénaline, dobutamine, dopamine. Les amines instaurées en première intention sont l'adrénaline dans 75% des cas, avec la noradrénaline dans 17% des cas, et la dobutamine dans 8% des cas, mais cette dernière était mise en place en cardiologie après exploration échocardiographique. À l'arrivée en réanimation, les amines introduites sont alors la noradrénaline dans le tiers des cas, dont un seul cas d'intoxication à un inhibiteur calcique à tropisme vasculaire, l'amlodipine. Un cas d'intoxication au diltiazem est ensuite mis sous dobutamine face un état de choc hyperkinétique monitoré. Un autre cas d'intoxication au vérapamil bénéficie d'un traitement par milrinone.

Les 25% des cas restants sont traités par noradrénaline seule, noradrénaline - dobutamine, et dopamine dans le dernier cas de figure qui présentait un état de collapsus. Le cas mis initialement sous noradrénaline et dobutamine était par la suite traité par adrénaline à l'arrivée en réanimation.

Le lavage gastrique et les préparations ne sont jamais pratiqués dans notre étude.

Le charbon activé est utilisé dans 5 cas d'intoxications à des molécules LP soit 38% des intoxications médicamenteuses volontaires. Les administrations de Carbomix® sont pratiquées dans un délai de 2h30 et 12 heures pour les intoxications au vérapamil, à 3 heures de la prise en charge pour une intoxication au Monotildiem® dont l'heure de prise était inconnue, et à 12 heures de la prise dans une intoxication à l'Isoptine®. La moitié des traitements sont instaurés aux urgences, l'autre moitié en réanimation. Trois cas d'intoxication (Monotildiem®, vérapamil et Isoptine®) ont bénéficié d'administrations répétées. Le traitement a été mis en place chez un patient intubé dans chacun des cas.

Aucune épuration extra-rénale à visée toxicologique n'est réalisée dans notre étude. Nous observons cependant que l'hémodiafiltration est mise en place dans 35% des cas, en raison d'une insuffisance rénale aiguë pour deux tiers des cas et acidose métabolique avec état de choc pour le dernier tiers.

Aucune thérapeutique par intralipide n'a été observée.

Toutes les intoxications aux antiarythmiques de classe I sauf une ont reçu un traitement par bicarbonate de sodium ou lactate de sodium molaire. Le traitement est suffisant pour traiter l'élargissement du QRS dans un des cas, et permet de corriger les troubles dans un premier temps pour deux cas. L'un de ces cas est alors électro-entraîné. Les autres cas nécessitent une mise sous amines plus précoce.

Concernant les thérapeutiques spécifiques des inhibiteurs calciques, aucun cas de notre étude n'est traité par vasopressine ni terlipressine.

Le glucagon n'est utilisé que pour 17% des cas. Un traitement est initié aux urgences, et l'autre l'est en réanimation. Il est instauré en même temps que les amines.

Concernant le traitement par insuline euglycémique, il est employé dans 50% des cas, deux cas présentaient une hyperglycémie. Aucun cas d'hypoglycémie n'était signalé chez les patients ayant bénéficié de cette thérapeutique.

Dans 42% des cas, la glycémie était normale à la prise en charge, 33% des cas présentaient une hyperglycémie initiale et un cas se retrouvait en hyperglycémie à 36 heures de la prise en charge. 25% des glycémies étaient non renseignées.

Le calcium est employé dans 50% des cas.

33% des intoxications aux inhibiteurs calciques reçoivent également un traitement par bicarbonate ou lactate molaire. Une acidose était présente à l'admission dans 2/3 des cas.

12% des cas sont traités par inhibiteurs des phosphodiesterases, la milrinone. Il s'agit d'un cas d'intoxication à la flécaïnide pédiatrique et d'une intoxication à l'Isophtine®. Ce traitement a permis le sevrage progressif des amines de façon plus précoce dans le cas d'intoxication à la flécaïnide. Dans le deuxième cas de figure, le traitement est associé à un traitement par adrénaline et dobutamine.

Dans 18% des cas, une sonde d'entraînement électrosystolique est requise. L'électroentraînement est suffisant dans deux tiers des cas. Le tiers restant nécessite une assistance circulatoire.

18% des cas sont placés sous assistance circulatoire. La durée moyenne d'assistance est de quatre jours. Un décès est prononcé à 24 heures de la CEC devant un état de mort encéphalique. Les deux autres patients ayant bénéficié d'une assistance circulatoire ont survécu, et ce sans séquelle.

Sur la totalité de notre étude, deux patients sont décédés. Nous relatons donc une mortalité de 12% sur notre étude. Un patient avait été placé sous assistance circulatoire, il présentait un état de mort encéphalique bien que l'arrêt cardiorespiratoire réfractaire soit survenu en réanimation. Le deuxième décès survient dans un contexte de défaillance multiviscérale après 25 jours d'hospitalisation, chez une patiente présentant de lourds antécédents, notamment une cardiopathie hypertrophique hypokinétique familiale.

Chapitre 5 : Discussion

I Limites de l'Etude

Avant d'aborder la discussion des résultats, il nous faut évoquer les difficultés et limites rencontrées lors de l'étude.

Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective avec analyse des dossiers médicaux, dont certains se sont avérés incomplets ou manquants de précision, notamment concernant certains examens cliniques, les paramètres hémodynamiques aux prises en charge précoces et les posologies des thérapeutiques mises en place. Certaines valeurs biologiques n'avaient également pas été dosées.

De plus, les cas d'intoxications à ces molécules ont été identifiés par recherche informatique à l'aide des codes PMSI des séjours hospitaliers via le service du DIM, mais notre étude n'est pas exhaustive étant donné le codage parfois difficile des hospitalisations. Certains séjours ne sont pas codés en tant qu'intoxication à cardiotrope. Par ailleurs certains dossiers identifiés par la recherche au DIM se sont avérés être des chocs septiques. Parallèlement, deux cas n'ont pu être exploités en raison de la perte de la fiche SMUR pour le premier, et enfin d'un refus de consultation du dossier par le chef de service pour le second. Toutefois tous les services de réanimation de Lorraine ont été interrogés.

Enfin, notre étude était essentiellement descriptive, ayant pour but de faire le point sur les thérapeutiques mises en place en Lorraine, et de les comparer aux données de la littérature, pour lesquelles nous ne disposons le plus souvent pas d'étude comparative randomisée. En effet, les intoxications aux antiarythmiques de classe I et IV sont des pathologies rares qui ne permettent pas la réalisation d'étude sur de grande série.

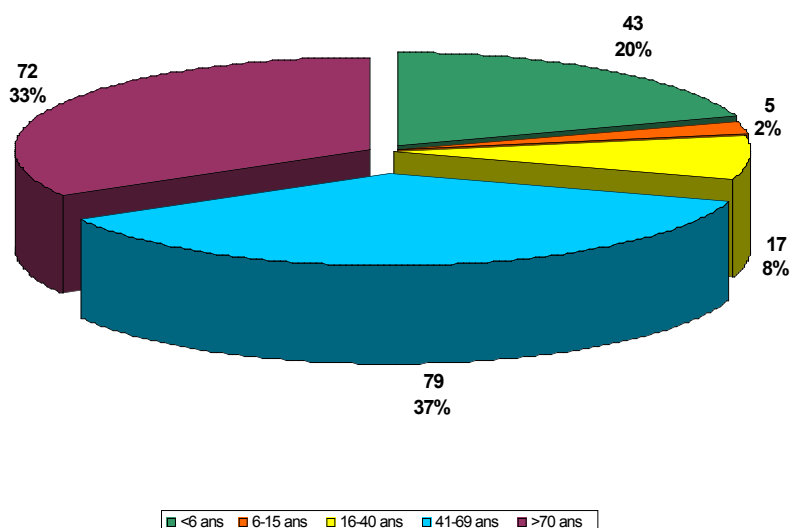
D'autre part, la comparaison de nos résultats avec les données de la littérature est délicate car notre étude n'étant pas exhaustive, les résultats sont parfois éloignés des statistiques décrites.

En dépit de ces limites, notre travail rétrospectif sur 4 ans permet de générer certaines réflexions.

II Données du CAPTV de Nancy

Le Centre Anti-Poison et de Toxico-Vigilance de Nancy a reçu de 2006 à 2009, 216 appels concernant des intoxications aux cardiotropes de classe I ou IV. La majorité des intoxications concerne les 41 à 69 ans, suivis de près des plus de 70 ans.

Nombre de cas par tranche d'âge



Le plus souvent, les intoxications sont des poly-intoxications. On retrouve l'association de cardiotrope avec des benzodiazépines ou antidépresseurs. Moins de cinq intoxications sont associées à l'alcool.

L'étude de Vanbelle et al. sur le service d'urgence de Roubaix [148] recensait sept cent soixante-dix patients consultant pour une intoxication volontaire en 2005 dont une grande majorité de femmes, quatre cent quatre-vingt-huit pour deux cent quatre-vingt-deux hommes. Les antécédents retrouvés étaient une dépression (38%), une maladie psychiatrique (18%), une tentative de suicide (16%), une toxicomanie (3%), l'alcoolisme (8%) et aucun antécédent (24%). Dans seulement 38% des cas, il s'agissait d'une mono-intoxication, et les principales classes

médicamenteuses en cause dans ces mono-intoxications sont les anxiolytiques (42%), les hypnotiques (15%), les antidépresseurs tricycliques (8,5%), les analgésiques (6%), l'alcool (4%) et les opoïdes (3%). 40% des cas ont nécessité des gestes d'urgence et 2% des cas des gestes de réanimation.

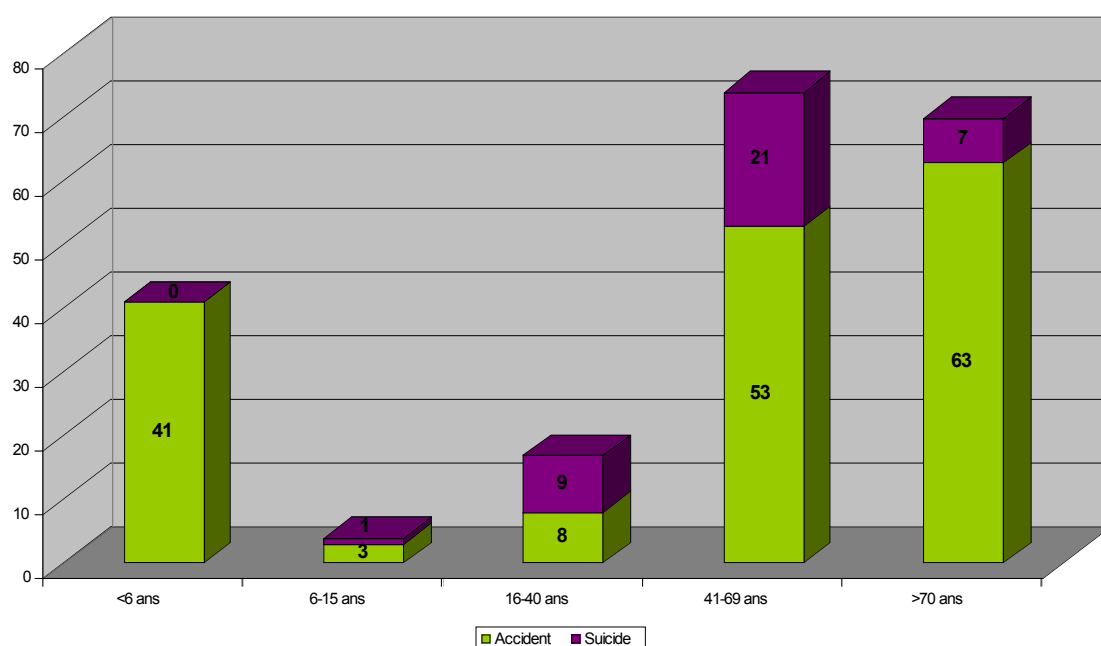
L'étude Staikowsky et al. [134] comparait l'épidémiologie des intoxications volontaires de deux départements français, et retrouvait des résultats similaires avec une prédominance féminine (66,3% vs 69,2% dans les deux départements), et un âge moyen de $36,9 \pm 13$ vs $34,3 \pm 13,7$.

La majorité des appels reçus par le CAPTV de Nancy concernent des prises accidentelles ou des erreurs de traitement, avec de faibles quantités prises. Les données ne contiennent que quelques rares cas d'intoxications volontaires massives ayant nécessité une prise en charge SMUR et une admission rapide en service de Réanimation.

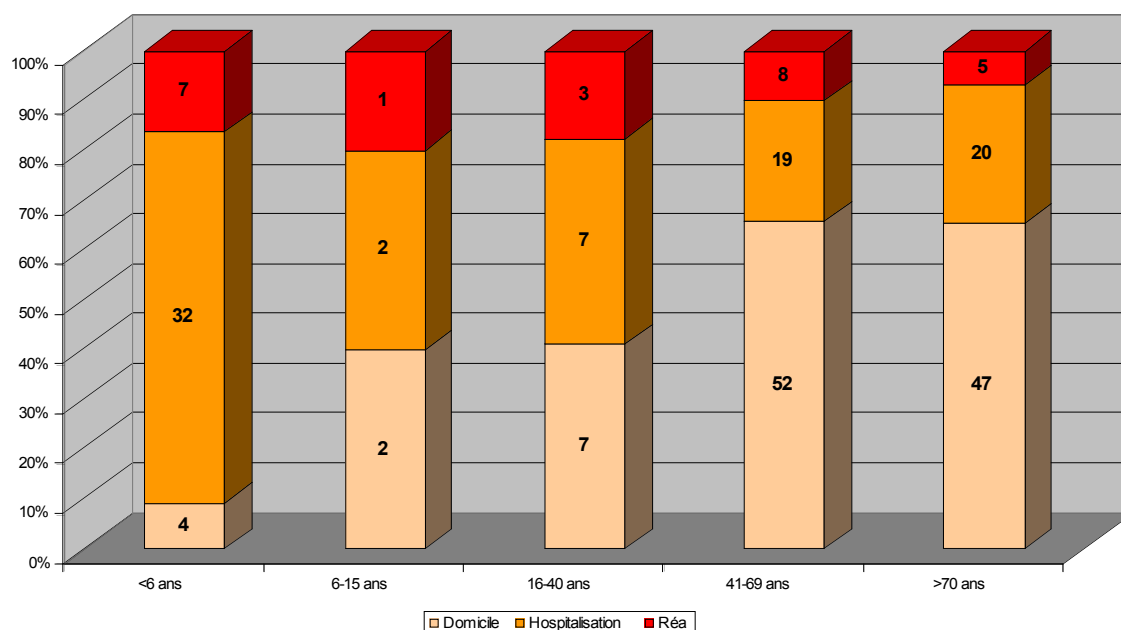
En effet, le signalement au Centre n'étant pas obligatoire jusqu'alors, il est donc difficile d'obtenir des valeurs exhaustives.

Toutefois, on note que la tranche d'âge ayant le taux de tentative de suicide le plus important est les 41 à 69 ans, contexte représentant environ 40% des appels pour cette population.

Contexte de l'intoxication

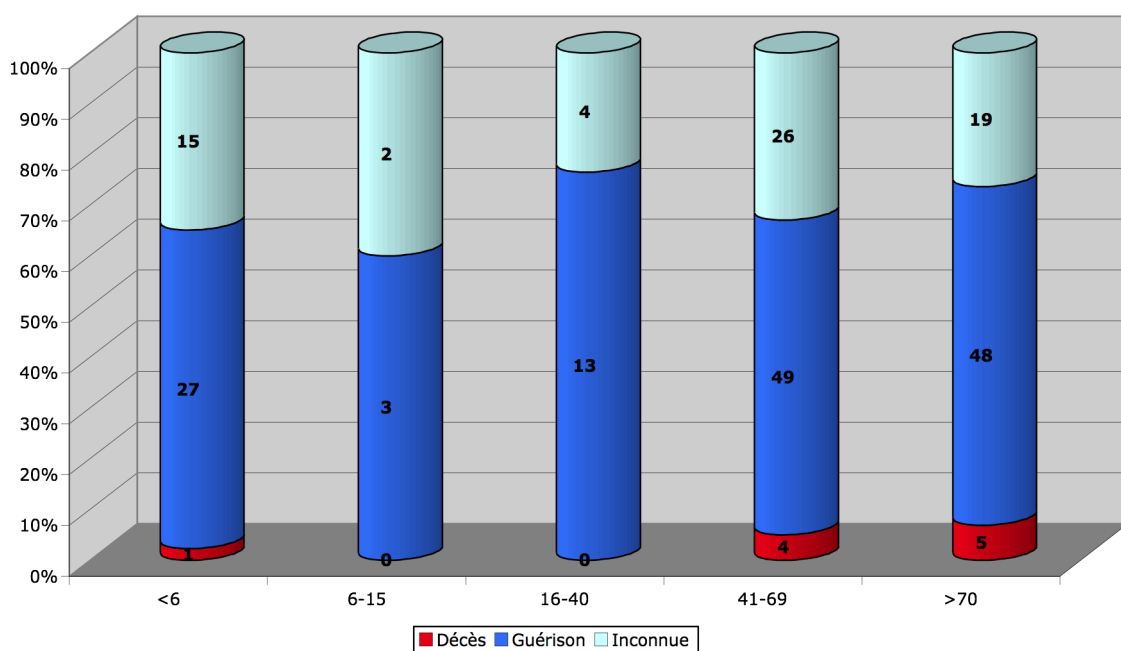


Type de prise en charge



À noter que les intoxications de l'enfant, accident domestique peuvent rapidement s'avérer graves. En effet, absorbant des médicaments conditionnés pour les adultes, ils dépassent plus facilement les seuils toxiques. Ils sont donc la classe présentant le plus d'hospitalisation, 90% des cas répertoriés.

Evolution



Une grande partie des intoxications des 41 à 69 et des plus de 70 ans ne possède aucun renseignement concernant l'évolution ultérieure. Ils sont cependant la classe présentant le plus de décès.

Ainsi, les données correspondent à celles de la littérature. Les études Salaün et al. [120, 121] montrent également que 90% des affaires gérées par le CAP sont accidentelles et que les conseils constituent la majorité des réponses. Par contre, les appels reçus par le SAMU concernent 70% d'intoxication volontaire avec envoi d'un moyen de secours dans 80% des cas.

Cependant, la répartition horaire est similaire avec heures de pointe entre 18 et 22 heures et majoration de l'activité les week-ends et jours fériés.

III *Épidémiologie de l'Etude*

Les intoxications médicamenteuses accidentelles ou volontaires sont un motif fréquent d'admission aux urgences ou en réanimation, mais pour la majorité des sujets exposés, le risque est nul ou minime. Les cardiotropes ne font pas partie des molécules couramment employées.

17 cas d'intoxications ont donc été hospitalisés dans les réanimations de Lorraine depuis 2006. Il s'agit de deux cas pédiatriques, six cas hospitalisés en réanimation adulte à Brabois dont un transféré en réanimation chirurgicale cardiovasculaire pour pose d'une CEC, quatre cas en réanimation à Central, un cas hospitalisé directement en réanimation chirurgicale cardiovasculaire et quatre cas à Metz.

Aucune des autres réanimations de Lorraine n'aurait eu de cas, et aucun cas d'assistance circulatoire n'a été réalisé à Metz.

Il nous faut donc constater que nous possédons peu de cas clinique alors que les cardiotropes sont des molécules largement prescrites. Les données de la littérature montre une incidence croissante de ces intoxications.

La prévalence de ces pathologies lors de notre étude, qu'elles soient prises en charge en service de réanimation, au SAU ou en SMUR, est éloignée des données de la littérature [5, 81].

Nous savons par ailleurs que les molécules prises lors des tentatives de suicide répondent à un phénomène de mode et nous pouvons penser que les cardiotropes ne font pas partie de ces molécules actuellement.

Parallèlement, il s'agit majoritairement de poly-intoxications, ce qui rend l'interprétation clinique complexe. Nous possédons deux cas d'intoxications volontaires ou accidentelles avec prise d'un cardiotrope seul et quatre cas de iatrogénie imputée à un cardiotrope. Les benzodiazépines sont les molécules co-ingérées les plus représentées dans notre étude, suivies des hypnotiques et des morphiniques. Ces données correspondent aux statistiques actuelles.

Les molécules prises dans les intoxications volontaires correspondent au traitement de fond du patient ou de son ou sa compagne.

Les doses ingérées par les patients ne sont que rarement connues, elles sont basées sur les quantités de boîtes vides retrouvées car les données de l'interrogatoire sont souvent imprécises. Il n'y a que deux dosages sanguins quantitatifs des toxiques dans l'étude.

De plus, certains cas cliniques ne présentent pas les troubles hémodynamiques attendus selon la quantité ingérée supposée. Les doses prises sont donc inférieures à ce qui est suspecté.

Notre étude précise également un profil particulier de ces intoxications avec une prédominance masculine, et une moyenne d'âge de 44 ans. Les données de la littérature concernant les intoxications médicamenteuses volontaires retrouvent une prédominance féminine [133], avec majoritairement usage des benzodiazépines et un âge moyen inférieur d'une dizaine d'année. Toutefois, plusieurs cas d'intoxications aux cardiotropes rapportés dans la littérature concernent des hommes d'âge supérieur [4, 48, 125, 147]. Nous pouvons soulever l'hypothèse suivante. Les hommes réalisent des tentatives de suicide au profil différent. Alors que les femmes réalisent des tentatives de suicide « symboliques » ; chez les hommes, elles sont plus souvent graves voire mortelles, et à des âges plus matures. Ils ont donc recours à des molécules au potentiel létal avéré.

Par ailleurs, les intoxications de notre étude surviennent très majoritairement chez des patients aux antécédents psychiatriques, et le quart des patients a déjà réalisé une tentative de suicide. Ces données correspondent aux éléments relevés par différentes études françaises [134, 145].

Les heures des intoxications sont majoritairement en soirée, ce qui est classiquement expliqué par l'effet anxiogène de la période vespérale.

Le délai moyen de prise en charge est de 4h54. Ces données correspondent aux chiffres publiés antérieurement [26]. La durée moyenne de séjour en réanimation est de 6 jours et 1/2.

Le devenir immédiat est alors dans les mêmes proportions une hospitalisation en psychiatrie ou en secteur de médecine. Aucun retour à domicile n'est réalisé depuis la réanimation.

IV Thérapeutiques

Les prises en charge observées dans notre étude sont également différentes les unes des autres.

En effet, le fait qu'il s'agisse de polyintoxications induit des thérapeutiques différentes. Les tableaux cliniques diffèrent en fonction des molécules co-ingérées et il est donc difficile d'interpréter les conduites tenues. De plus, l'efficacité des traitements est difficile à évaluer car les patients bénéficient de plusieurs thérapeutiques simultanées.

Concernant les traitements symptomatiques, l'intubation est majoritairement pratiquée. En effet, les patients présentent pour la plupart des troubles de la conscience liées aux molécules co-ingérées ou aux troubles hémodynamiques provoqués par les cardiotropes.

Quant au remplissage, les données sont plus diversifiées. Un remplissage massif est réalisé dans environ un tiers des cas, dont la moitié semble injustifiée en raison des toxiques pris, cependant à dose toxique ces molécules peuvent provoquer une vasoplégie. Cette pratique est également expliquée par le manque d'éléments d'anamnèse. Les molécules prises sont souvent précisées dans un deuxième temps. En effet, le patient est rarement à même d'expliquer ses troubles lors de la prise en charge, et la famille est toujours absente au moment de l'intoxication.

Des traitements par atropine et isoprénaline sont instaurés lors de trouble du rythme à type de BAV ou bradycardie. Le traitement par atropine est inefficace, le traitement par isoprénaline est efficace dans 25% des cas. L'isoprénaline, agoniste β est indiqué pour le traitement de ces troubles du rythme, en revanche l'atropine ne constitue pas un traitement de choix dans ces situations.

Les amines majoritairement mises en place dans les intoxications aux antiarythmiques de classe I sont l'adrénaline. Ces attitudes correspondent aux données de la littérature. En effet l'adrénaline, par son action agoniste β , permet de contrer les effets des toxiques. Les amines introduites dans les intoxications aux

inhibiteurs calciques sont l'adrénaline et la noradrénaline. En effet, les molécules agissent à la fois sur la contractilité myocardique et sur le tonus vasculaires. La dobutamine est secondairement introduite après monitoring du choc de façon invasive (pose d'une Swan-Ganz) ou échocardiographique à l'arrivée en réanimation. Ces attitudes correspondent aux recommandations, le profil cardiogénique ou vasoplégique du choc présenté par le patient amène ensuite à une indication différente des amines, avec co-prescription fréquente de sympathomimétique alpha et bêta.

Le lavage gastrique et les préparations coliques ne sont jamais pratiqués dans notre étude. Ces traitements ne sont en effet pas mis en place en pratique courante. De plus les préparations coliques doivent être administrées chez un patient hémodynamiquement stable, leur utilisation est donc rare.

Le charbon activé est peu utilisé dans notre étude, mais parmi les patients traités, trois cas ont bénéficié d'administrations répétées, comme conseillé dans la littérature [43]. Ce traitement est pourtant indiqué lors d'intoxications à des molécules à libération prolongée et de gravité potentielle importante, représentant 70% des cas de l'étude. De plus la majorité des patients n'y présentent pas de contre-indication étant donné qu'ils sont intubés. Ainsi, même si le délai de deux heures était chaque fois dépassé, les patients auraient eu un bénéfice à recevoir ce traitement.

Nous pouvons penser que leur gravité et leur potentiel évolutif n'avaient pas été identifiés. Les intoxications aux molécules psychotropes ne sont plus que très rarement traitées par lavage gastrique, cette tendance n'est pas observée dans les cas d'intoxications aux cardiotropes pour lesquels cette thérapeutique conserve donc son intérêt.

Les toxiques de notre étude ne sont pas dialysables, aucune épuration n'a en effet été réalisée.

Cependant, l'hémodiafiltration est mise en place dans le traitement des états de choc avec acidose métabolique ou celui des insuffisances rénales aiguës. Cette thérapeutique correspond aux pratiques admises chez les malades de réanimation. De même plusieurs cas d'intoxication aux inhibiteurs calciques bénéficient d'un traitement alcalinisant dans le traitement d'une acidose. Toutefois un cas ne présentant pas d'acidose est également alcalinisé.

Aucune étude n'ayant prouvé l'efficacité du traitement par intralipide, cette thérapeutique n'est pas mise en œuvre dans notre étude.

Les traitements par bicarbonate ou lactate molaire sont mis en place aux doses recommandées dans la littérature dans le traitement des troubles du rythme lors des intoxications aux antiarythmiques de classe I. Le traitement est suffisant pour traiter l'élargissement du QRS dans un des cas, et permet de corriger les troubles dans un premier temps pour deux cas. Ces éléments correspondent aux données de la littérature [24, 113].

Concernant les thérapeutiques spécifiques des inhibiteurs calciques, aucun cas de notre étude n'est traité par vasopressine ni terlipressine, en effet aucune étude randomisée n'a fait preuve de leur efficacité à l'heure actuelle.

Le traitement par glucagon n'est que peu mis en œuvre, il est instauré en même temps que les amines, comme indiqué dans la littérature [105]. L'étude ne nous permet pas de conclure sur leur efficacité, ou si les posologies d'amines employées dans ces deux cas sont inférieures car les doses ingérées sont différentes ou non précisées.

Concernant le traitement par insuline euglycémique, il n'y a pas de différence significative entre les durées de séjours des patients ayant eu le traitement et les autres. Cependant les patients ayant présenté une hyperglycémie ont majoritairement des longs séjours en réanimation. Aucune iatrogénie n'est observée dans notre étude avec ce traitement.

Le calcium est employé dans 50% des cas. Cette thérapeutique ne permet pas d'améliorer l'état hémodynamique des patients car les débits des amines sont ensuite augmentés. Nous pouvons donc penser que les intoxications étaient trop importantes ou que ce traitement a été mis en place de façon trop tardive.

Les inhibiteurs des phosphodiésthérases sont employés dans deux cas. Il s'agit de la milrinone, ou Corotrope®. Elle est employée dans un cas d'intoxication à

l'isoptine. Elle est également employée dans un cas d'intoxication pédiatrique à la Flécaïne® pour laquelle nous pouvons penser qu'elle permet un sevrage plus rapide des amines. Nous ne possédons d'aucune donnée dans la littérature quant à son usage dans les intoxications aux antiarythmiques de classe I.

L'usage de la milrinone est bien maîtrisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée. Elle permet d'augmenter le débit cardiaque et baisser la PAPO de façon plus efficace que la dobutamine [139].

Plusieurs cas sont temporairement placés sous entraînement électrosystolique. L'entraînement est insuffisant dans un cas, qui nécessite une assistance circulatoire.

Tous les cas placés sous assistance circulatoire possèdent les critères de définition du choc réfractaire. En effet, il s'agit d'un état de choc persistant malgré le remplissage, la mise en place d'aminés à fortes doses et l'usage des différents antidotes.

La survie avec traitement par assistance circulatoire dans notre étude est de 66%. La mortalité serait de 28% selon les données de la réanimation toxicologique parisienne.

Le décès est proclamé dans un contexte de mort encéphalique. Les deux autres cas traités par assistance circulatoire ont survécu sans séquelle, il s'agit d'intoxications volontaires.

Nous observons deux décès soit 12% sur notre série de patients, dont un contexte d'accident domestique chez un enfant et une défaillance multiviscérale en contexte de iatrogénie. Les données de la littérature évoquent une mortalité de 10 à 20% pour les intoxications aux cardiotropes, l'étude confirme donc la gravité de ces intoxications [81].

V Proposition d'un algorithme de prise en charge

Face à cette hétérogénéité de prise en charge, nous pouvons donc proposer un algorithme de prise en charge adapté aux structures disponibles en région Lorraine. L'urgentiste, qu'il intervienne en extrahospitalier ou à la régulation médicale du centre 15, doit connaître la gravité potentielle de ces intoxications, ainsi que la présentation retard des troubles hémodynamiques face à des molécules à libération prolongée. Il doit donc orienter son patient afin de lui permettre une prise en charge optimisée, et éviter la perte de chance qu'imposerait un transfert retardé, au moment où le patient présente un état de choc cardiogénique réfractaire. En effet le pronostic des arrêts cardiorespiratoires toxiques réfractaires est meilleur à proximité du centre d'assistance circulatoire et a fortiori en intrahospitalier. Il faut donc considérer pleinement le risque évolutif de ces pathologies et anticiper au maximum une dégradation hémodynamique.

Les centres disposant d'une assistance circulatoire en Lorraine sont les hôpitaux de Metz et Brabois, les cas d'intoxications de Lorraine doivent donc être transférés précocement vers les réanimations de Metz pour la Moselle et Nancy pour les autres départements. Cette attitude semble déjà être adoptée car nous n'avons observé aucun transfert secondaire d'une réanimation vers un centre possédant un plateau technique pour l'assistance circulatoire. De plus, aucun cas n'a été répertorié dans les réanimations de Thionville, Verdun et Epinal.

Par ailleurs, les traitements spécifiques de ces intoxications peuvent s'avérer coûteux. Il convient donc de limiter l'usage de ces traitements aux sujets intoxiqués graves qui risquent une évolution compliquée voire fatale. Afin de définir les besoins réels de surveillance ou traitement, le risque encouru par le patient doit être évalué précocement, à l'aide des éléments anamnestiques, des examens clinique et paraclinique. Il nous faut donc connaître les propriétés du toxique ainsi que les doses alarme. Les facteurs pronostics des intoxications aux antiarythmiques de classe I et IV ne sont pas connus, et leur admission en réanimation ou soins intensifs doit être large [81].

Il faut donc garder à l'esprit les doses toxiques à partir desquelles des troubles hémodynamiques graves sont attendus, ainsi que les délais de leur survenue. Les

différentes thérapeutiques à mettre en œuvre de façon chronologique sont donc rappelées dans les algorithmes suivants.

INTOXICATION AUX ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE I

Classes

IA : quinidiniques à libération prolongée et disopyramide

IB : lidocaïne et méxilétine.

IC : flécaïnamide, propafénone et cibenzoline.

Dose toxique

3 fois la dose thérapeutique journalière car index thérapeutique étroit

toxicité dose dépendante

Délai de survenue des troubles hémodynamiques

2 à 4 heures

Si examen clinique normal et hémodynamique conservée :

hospitalisation SI ou réanimation

Si hypotension ou trouble de la conduction :

Thérapeutiques

Remplissage 500 à 1000 mL si hypotension

Bicarbonate de sodium 8,4% ou Lactate molaire 250-750 mL

si élargissement du QRS

Intubation et Ventilation Mécanique

si trouble de la conscience ou hémodynamique sévère

Charbon activé, répété si forme à libération prolongée

Amines

Si hypovolémie : adrénaline – dobutamine - noradrénaline

Si choc cardiogénique : adrénaline - dobutamine

Si choc vasoplégique : noradrénaline - dopamine

Orientation

réanimation avec plateau technique pour l'assistance circulatoire

Si échec

arrêt circulatoire ou choc réfractaires : assistance circulatoire

Récapitulatif de prise en charge des intoxications aux antiarythmiques de classe I.

D'après Mégarbane, et al.

INTOXICATION AUX INHIBITEURS CALCIQUES

Classes

I : Vérapamil

II : Dihydropyridines (nifédipine, amlodipine)

III : Diltiazem (monotildiem)

Dose toxique

10 fois la dose thérapeutique car index thérapeutique large
toxicité dose dépendante

Délai de survenue des troubles hémodynamiques

30 min à 4-6 heures pour vérapamil, jusque 24 heures pour les formes LP

Si examen clinique normal et hémodynamique conservée :

hospitalisation SI

Si hypotension ou trouble de la conduction :

Thérapeutiques

Remplissage 500 à 1000 mL si hypotension

Atropine 0,5 mg IV si FC<50

Intubation et Ventilation Mécanique si trouble de la conscience ou hémodynamique

Charbon activé, répété si forme à libération prolongée

Amines et antidotes

Noradrénaline 0,5-10 mg/h si vasoplégie

Adrénaline si bradycardie ou choc cardiogénique

Sels de Calcium : 1g IV bolus puis sur 15-20 min jusque 4 fois puis 20-50 mg/kg/h

Insuline/Euglycémique : 1 UI/kg IV bolus puis 0,5 UI/KG/h

Glucagon : 2-5 mg IV bolus puis 2-10 mg/h

BAV haut degré : SEES

Choc vasoplégique : 4-aminopyridine, terlipressine, vasopressine

Orientation

réanimation avec plateau technique pour l'assistance circulatoire

Si échec

arrêt circulatoire ou choc réfractaires : assistance circulatoire

Récapitulatif de prise en charge des intoxications aux inhibiteurs calciques.

D'après Mégarbane, et al.

Conclusion

Les intoxications aux cardiotropes, et notamment les antiarythmiques de classe I et IV, sont des pathologies rares. Cependant, elles comportent une mortalité qui reste élevée, aux alentours de 10%, malgré les progrès pharmacologiques et des techniques circulatoires faits ces dernières années.

Les professionnels de l'urgence y sont donc peu confrontés, la majorité des intoxications étant représentée par les benzodiazépines dont la mortalité est inférieure à 1% et cependant, ils se doivent d'en maîtriser les prises en charge afin de bien orienter leurs patients et de les transporter dans les meilleures conditions hémodynamiques possibles [83].

Au terme de ce travail, nous avons identifié des similitudes de prise en charge, tant au niveau symptomatique qu'étiologique. Les traitements spécifiques et antidotiques étaient fréquemment mis en place et notre étude comportait deux traitements à l'étude à l'heure actuelle pour les intoxications aux antiarythmiques de classe IV, la milrinone. Or cette molécule était également mise en œuvre dans une intoxication à un antiarythmique de classe I pour laquelle une efficacité thérapeutique était observée.

Les patients de l'étude ont des caractéristiques épidémiologiques différentes des séries de patients intoxiqués reportées dans la littérature, et nous sommes amenée à penser que les intoxications aux cardiotropes concernent une population majoritairement masculine, d'âge moins jeune.

Ces intoxications présentent donc quelques difficultés de prise en charge. Tout d'abord il peut exister une présentation retard des troubles hémodynamiques dans les intoxications aux formes à libération prolongée, ensuite la survenue de troubles pouvant conduire au choc cardiogénique réfractaire peut être brutale, et enfin les thérapeutiques proposées sont encore à l'étude ou n'ont pas fait l'objet d'étude randomisée.

Notre étude rétrospective et descriptive sur 4 ans a permis de comparer les prises en charge avec les données de la littérature. Certaines thérapeutiques n'avaient pas été mises en œuvre, certains cas graves n'avaient pas été anticipés.

Ainsi, nous proposons un schéma de prise en charge, fonction de la présentation clinique et des caractéristiques des molécules absorbées, qui pourrait tenir lieu de protocole de prise en charge en Lorraine, afin que l'urgentiste, professionnel de première ligne, sache vers quelles structures hospitaliser les cas d'intoxications rares à ces deux cardiotropes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 ABERNETHY DR, SCHWARTZ JB.
Calcium-antagonist Drugs.
Drug Therapy, The New England Journal of Medicine, Jan 2009, 341 (19) :
1447-57.
- 2 ABEYSINGHE N, ASTON J, POLOUSE S.
Diltiazem overdose: a role for high-dose insulin.
Emergency Medicine Journal, July 2010 :1-2.
- 3 ABRAHAM SK, SCOTT SB, MELTZER A, BARRUETO F.
Levosimendan does not improve survival time in a rat model verapamil
toxicity.
Journal of Medical Toxicology. 2009 ; 5(1) : 3-7.
- 4 ADAMS BD, BROWNE WT.
Amlodipine Overdose Causes Prolonged Calcium Channel Blocker Toxicity.
American Journal Of Emergency Medicine ; 16 : 527-8.
- 5 ADNET F, ATOUT S, GALINSKI M, LAPOSTOLLE F.
Evolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France.
Réanimation 14 (2005) 721-26.
- 6 ANDRE P, BERGINIAT N, TRIAUREAU G, LALANDE G.
A propos d'un cas d'intoxication par la flécaïne.
Urgences 1997 ; 16 : 205-7.
- 7 ASHRAF M, CHAUDHARY K, NELSON J, THOMPSON W.
Massive overdose of sustained-release verapamil : a case report and review
of literature.
American Journal of Emergency Medicine 1993 ; 22 : 1225-8.

- 8 AUZINGER GM, SCHEINKESTEL CD.
Successful extracorporeal life support in a case of severe flecainide intoxication.
Critical Care Medicine 2001 ; 29 : 887-90.

- 9 BAILEY B.
Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses : a systematic review.
Journal of Toxicology - Clinical Toxicology 2003 ; 41 : 595-602.

- 10 BAJAJ AK, WOOSLEY RL, RODEN DM.
Acute electrophysiologic effects of sodium bicarbonate administration in dogs treated with O-desmethyl encainide.
Circulation 1989 ; 80 : 994-1002.

- 11 BAUD JF, MEGARBANE B, LEPRINCE P, GUERRIER G, DEYE N, RESIERE D.
Assistance circulatoire périphérique des intoxications par médicaments cardiotropes : un traitement valide trop rarement proposé. [on line]
www.colmu.net/article.php3?id_article=80 (consulté en mars 2010).

- 12 BAUD JF, MOUHOUB YAMINA, CARMONA D, MEGARBANE B, DEYE NICOLAS.
Intoxications médicamenteuses par les antiarythmiques.
Sang Thrombose Vaisseaux 2007 ; 19, n°1 : 51-54.

- 13 BELTRAMINI A, PESSOA M, MUNCH ANDERSEN A, RUIZ ALMENAR R, SCHMIT C, DA COSTA S, MILOJEVIC K, RICOME JL.
Morbimortalité des intoxications médicamenteuses volontaires prises en charge en préhospitalier.
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2009 ; 28S : 162.

- 14 BERGMAN U, ISACSSON G.

- Letters, Use of calcium channel blockers and risk of suicide.
British Medical Journal 1998 ; 317 : 1076.
- 15 BOND GR.
The role of activated charcoal and gastric emptying in gastrointestinal decontamination: a state-of-the-art review.
Annals of Emergency Medicine 2002; 39: 273-86.
- 16 BOYER EW, DUIC PA, EVANS A.
Hyperinsulinemia / euglycemia therapy for calcium channel blocker poisoning.
Pediatric Emergency Care 2002 ; 18 :36-7.
- 17 BOYER EW, SHANNON M.
Treatment of Calcium-Channel-Blocker Intoxication with Insulin Infusion.
The New England Journal of Medicine 2001; 344: 1721-2.
- 18 BRASS BJ, WINCHESTER-PENNY S, LIPPER BL.
Massive verapamil overdose complicated by non-cardiogenic pulmonary oedema.
American Journal of Emergency Medicine 1996 ; 14 : 459-61.
- 19 BRASS BJ, WINCHESTER-PENNY S, LIPPER BL.
Commentary : Massive verapamil overdose complicated by noncardiogenic pulmonary edema.
American Journal of Emergency Medicine 1996 ; 14(5) : 459-61.
- 20 BRAZIL E, BODIWALA GG, BOUGH DC.
Fatal flecainide intoxication.
Journal of Accident & Emergency Medicine 1998 ;15 : 423-25.
- 21 BRONSTEIN AC, SPYKER DA, CANTILENA JRLR, GREEN JL, RUMACK BH, HEARD SE.
2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report.

- Clinical Toxicology 2008, Vol 46, I10 : 927-1057.
- 22 BUCKLEY NA, WHYTE IM, DAWSON AH.
Letters : Overdose with calcium channel blockers.
British Medical Journal 1994 ; 308 : 1639.
- 23 Calcium channel blockers may increase risk of suicide.
British Medical Journal 1998 ; 316 : 7133.
- 24 CAMOUS JP, MEYER IP, GIBELIN P et al.
Correspondance : Traitement des intoxications aux nouveaux anti-
arythmiques (cibenzoline, flécaïnide, propafénone).
La Presse Médicale 1987 ;16 : 2076.
- 25 CANTRELL FL, CLARK RF, MANOQUERRA AS.
Determining triage guidelines for unintentional overdoses with calcium channel
antagonists.
Clinical Toxicology 2005 ; 43 : 849-53.
- 26 CAUMES B, BEAUNE S, DIMITROFF M, BALGONE L, TAHAR F, RIMAUD B,
SERAMY N, JUVIN P.
Les tentatives de suicide médicamenteuses dans un service d'urgences en
2007.
Journal européen des Urgences 2008 Mars, Vol 21, S1- A131.
- 27 CENTINI F, FIORE C, RIEZZO I, ROSSI G, FINESCHI V.
Suicide due to oral ingestion of lidocaine : a case report and review of the
literature.
Forensic Science International 2007 ; 171 : 57-62.
- 28 CHOUTY F, FUNCK-BRENTANO C, LANDAU JM, LARDOUX H.
Effectiveness of intravenous high dose molar lactate in flecainide poisoning.
La Presse Médicale 1987 ; 16 : 808-10.

- 29 CHYKA PA, SEGER D, KRENZELOK EP, VALE JA, AMERICAN ACADEMY OF CLINICAL TOXICOLOGISTS.
European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists. Position Paper: Single-dose activated charcoal.
Clinical Toxicology (Philadelphia) 2005; 43: 61-87.
- 30 COMBES A, LEPRINCE P, LUYT CE, TROUILLET JL, CHASTRE J.
Assistance circulatoire par extracorporel membrane oxygenation (ECMO).
Réanimation 2009 ; 18 : 420-7.
- 31 Conférence de consensus 19 et 20 octobre 2000.
La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge.
Paris : John Libbey Eurotext ; 2001.
- 32 COTTREL M, NGUYEN BV, GUILLOUËT M, DEREDEC R, PONDAVEN E, L'AZOU D, ARVIEUX CC, GUERET G.
Lipid emulsions for intoxications with sodium channel-blocking agents.
Réanimation 2008; 17: 670-5.
- 33 CUMPSTON KL, AKS SE, SIGG T, PALLASCH E.
Whole bowel irrigation and the hemodynamically unstable calcium channel blocker overdose : Primum Non Nocere.
The Journal of Emergency Medicine 2008; 11: 100-4.
- 34 DEVIN R, GARRETT P, ANSTEY C.
Managing cardiovascular collapse in severe flecainide overdose without recourse to extracorporeal therapy.
Emergency Medicine Australia 2007 ; 19 : 155-9.
- 35 DOYON S, ROBERTS JR.
The use of glucagon in a case of calcium channel blocker overdose.
Annals of Emergency Medicine 1993 ; 22(7) : 1229-33.
- 36 DURWARD A, GUERGEURIAN AM, LEFEBVRE M, SHEMIE SD.

- Massive diltiazem overdose treated with extracorporeal membrane oxygenation.
Pediatric Critical Care Medicine 2003 ; 4(3) : 372-6.
- 37 EZIDIEGWU C, SPEKTOR Z, NASR MR, KELLY KC, ROSALES LG.
A Case Report on the Role of Plasma Exchange in the Management of a Massive Amlodipine Besylate Intoxication.
Therapeutic Apherisis and Dialysis 2008; 12(2) : 180-4.
- 38 FAUCHER L, FAUCHER JP.
Antiarythmiques.
EMC-Cardiologie Angéiologie 2 (2005) 177-190.
- 39 FISZER M, KOLACINSKI Z, RECHCINSKI T.
The application of 4-aminopyridine in calcium channel inhibitors acute poisoning.
Przegląd Lekarski 2007 ; 64(4-5) : 293-7.
- 40 FOLLATH F.
Clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs : variability of metabolism and dose requirements.
Journal of Cardiovascular Pharmacology 1991 ; 17 : S74-6.
- 41 GASSE C, DERBY LE, VASILAKIS C, JICK H.
Risk of suicide among users of calcium channel blockers : population base, nested case-control study.
British Medical Journal 2000 ; 320 : 1251.
- 42 GENTY A, DE BRABANT F, PIBAROT N, BUSSEUIL C, DUBIEN PY, DUCLUZEAU R.
Convulsions révélant une intoxication aiguë par la propafénone.
Journal Européen des Urgences 2001 ; 14 : 248-54.
- 43 GERARD JL, LEHOUX P, LEPAGE O.

Intoxications graves par les cardiotropes.

Xième journée normande d'anesthésie réanimation.

- 44 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 Medicine 2007 Jul, 10: 1007-16.

- 45 HADDAD LM.
Resuscitation after nifedipine overdose exclusively with intravenous Calcium Chloride.
Therapeutics : 602-3.

- 46 HARRIS NS.
Case 24-2006 : a 40-year-old woman with hypotension after an overdose of amlodipine.
The New England Journal of Medicine 2006 ; 355 : 602-11.

- 47 HARVEY M, CAVE G.
Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity.
Annals of Emergency Medicine 2007; 49: 178-85.

- 48 HERRINGTON DM, INSLEY BM, WEINMANN GG.
Nifedipine Overdose.
The American Journal of Medicine 1986 ; 81 : 344-6.

- 49 HOFER CA, SMITH JK, TENHOLDER MF.
Verapamil Intoxication : a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options.
The American Journal of Medicine 1993 ; 95 : 431-8.

- 50 ISBISTER GK.

Delayed asystolic cardiac arrest after diltiazem overdose ; a resuscitation with high dose intravenous calcium.

Emergency Medicine Journal 2002 ; 19 : 355-7.

51 JAEGER A.

Quels progrès en toxicologie clinique?

Réanimation 2001; 10: 358-9.

52 KALIN JR, BRISSIE RM.

A case of homicide by lethal injection with lidocaine.

Journal Forensic Science 2002 ; 47 : 1135-8.

53 KAMIJO Y, YOSHIDA T, IDE A, SOMA K.

Case Reports : Mixed venous oxygen saturation monitoring in calcium channel blocker poisoning : tissue hypoxia avoidance despite hypotension.

American Journal Of Emergency Medecine 2005 ; 10 : 357-60.

54 KARTI S, ULUSOY H, YANDI M, GUNDUZ A, KOSUCU M, EROL K, RATIP S.

Non-cardiogenic pulmonary oedema in the course of verapamil intoxication.

Emergency Medicine Journal 2002 ;19 :458-59.

55 KENNY J.

Editorials : Treating overdose with calcium channel blockers.

British Medical Journal 1994 ; 308 : 992-3.

56 KEYLER DE, PENDEL PR.

Hypertonic sodium bicarbonate partially reverse QRS prolongation due to flecainide in rats.

Life Sciences 1989 ; 264 : 1575-80.

57 KIM SY, BENOWITZ NL.

Poisoning due to class IA antiarrhythmic drugs. Quinidine, procainamide and disopyramide.

Drug Safety 1990 ; 5 : 393-420.

- 58 KLINE JA, TOMASZEWSKI CA, SCHROEDER JD, RAYMOND RM.
Insulin is a superior antidote for cardiovascular toxicity induced by verapamil in the anesthetized canine.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1993 Nov; 267(2): 744-50.
- 59 KLINE, JEFFREY AMD, LEONOVA, ELENA MS, RAYMOND, RICHARD M.
Beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anesthetized canine.
Critical Care Medicine 1995; 23(7): 1251-63.
- 60 KOCH AR, VOGELAERS DP, DECRUYENAERE JM, CALLENS B, VERSTRAETE A, BUYLAERT WA.
Fatal intoxication with amlodipine.
Journal of Toxicology - Clinical Toxicology 1995 ; 33(3) : 253-6.
- 61 KOLCZ J, PIETRZYK J, JANUSZEWSKA K, PROCELEWSKA M, MROCZEK T, MALEK E.
Extracorporeal Life Support in Severe Propranolol and Verapamil Intoxication.
Journal of Intensive Care Medicine 2007; 22: 381-5.
- 62 KUMAR S, DUARTE AG.
Insulin therapy for treatment of calcium channel antagonist overdose: a case report.
Critical Care Conundrums 2007; 132: 721S.
- 63 KUSTER A, PICHEROT G, LIET JM, HAZART I, POIGNANT S.
Novel forms of poisoning in children.
Archives de Pédiatrie 11; 2004: 689-91.
- 64 LAM YM, TSE HF, LAU CP.
Continuous calcium chloride infusion for massive nifedipine overdose.

Chest 2001 Apr ; 119(4) : 1280-2.

- 65 LAMBERT H, MANEL J, BELLOU A, EL KOUCH S.
Morbidity and mortality from acute drug poisonings in France.
La Revue du Praticien 1997 ; 47: 716-20
- 66 LAPOSTOLLE F, BOURDAIN F, ADNET F, BENAÏSSA A, MUSZYNSKI J, BAUD F.
Intoxication aiguë par le vérapamil. Proposition d'une stratégie de prise en charge thérapeutique.
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2000 ; 19 : 607-10.
- 67 LAPOSTOLLE F.
Les intoxications médicamenteuses aiguës.
La Revue du Praticien 1997 47: 760-2
- 68 LARKIN GL, CLAASSEN C.
Trends in emergency department use of gastric lavage for poisoning events in the United States, 1993-2003.
Clinical Toxicology (Philadelphia) 2007; 45: 164-8.
- 69 LEE DC, GREENE T, DOUGHERTY T, PEARIGEN P.
Selected Topics : Toxicology. Fatal nifedipine ingestions in children.
The Journal of Emergency Medicine 2000 ; 19 : 359-61.
- 70 LEONARD RG, TALBERT RL.
Calcium-channel blocking agents.
Clinical Pharmacology 1982 ; 1 : 17-33.
- 71 LEONE M, CHARVET A, DELMAS A, ALBANESE J, MARTIN C, BOYLE WA.
Terlipressin : a new therapeutic for calcium-channel blockers overdose.
Journal of Critical Care 2005 ; 20 : 114-5.

- 72 LEVINE M, BOYER E, POZNER C, GEIB A-J, THOMSEN T, MICK N, THOMAS S.
Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil.
Critical Care Medecine 2000 ; 35(9) :2071-5.
- 73 LEVINE M, BOYER E.
Hyperinsulinemia-euglycemia therapy: a useful tool in treating calcium channel blocker poisoning.
Critical Care 2006 ; 10(4) : 149.
- 74 LEVINE MD, BOYER E.
Commentary : Hyperinsulinemia-euglycemia therapy : a useful tool in treating calcium channel blocker poisoning.
Critical Care 2006 ; 10 : 149-50.
- 75 LHEUREUX PE, ZAHIR S, GRIS M, DERREY AS, PENALOZA A.
Bench to bedside review : hyperinsulinaemia/euglycemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers.
Critical Care, 2006 ; 10(3) : 212-21.
- 76 LINDBERG G, BINGEFORS K, RANSTAM J, RASTAM L, MELANDER A.
Papers, Use of calcium channel blockers and risk of suicide : ecological findings confirmed in population based cohort study.
British Medical Journal 1998 ; 316 : 741-5.
- 77 LITOWITZ TL, KLEIN-SCHWARTZ W, RODGERS GC et al.
2001 annual report of the American Association of poison control centers' toxic exposure surveillance system.
American Journal of Emergency Medicine 2002 ; 20: 391-452.
- 78 LITZ RJ, ROESSEL T, HELLER AR, STEHR SN.
Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection.

Anesthesia & Analgesia 2008; 106: 1575-7.

- 79 LOVE JN, SACHDEVA DK, CURTIS LA, HOWELL JM, BESSMAN ES.
A potential role of glucagon in the treatment of drug-induced sympathomatic bradycardia.
Chest Journal 1998 ; 114 : 323-26.
- 80 MATTATIA L, LOUART G, MULLER L, DE LA COUSSAYE JE, LEFRANT J.
Les émulsions lipidiques n'antagonisent pas les effets électrophysiologiques et hémodynamiques du flécaïnide dans un modèle de porc anesthésié mécaniquement ventilé.
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2009 ; 28S : 160.
- 81 MEGARBANE B, ALAZIA M, BAUD F.
Intoxication grave de l'adulte : épidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation.
Réanimation 15 (2006) 354-63.
- 82 MEGARBANE B, BAUD FJ.
Intoxication par inhibiteur calcique: Une intoxication sévère avec des traitements spécifiques en cours de développement.
Urgence Pratique 208 N 86: 5-10.
- 83 MEGARBANE B, DEYE N, BAUD FJ.
Assistance circulatoire périphérique au cours des intoxications aiguës par cardiotropes.
Réanimation 2009 ; 18 : 428-38.
- 84 MEGARBANE B, DEYE N, LEPRINCE P, MOHEBBI AMOLI A, THEODORE J, RESIERE D, MALISSIN I, BRUN P, BAUD F.
Survie après traitement par assistance circulatoire périphérique pour intoxication aiguë.
Journal Européen des Urgences 2009 ; 22S : A160-4.

- 85 MEGARBANE B, HERNANDEZ J, KARYO S, RESIERE D, BAUD FJ.
Traitement des intoxications sévères aux inhibiteurs calciques par insuline euglycémique : faisabilité et tolérance en réanimation.
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2008 ; S27: 115.
- 86 MEGARBANE B, KARYO S, BAUD FJ.
The role of insulin and glucose (hyperinsulinaemia / euglycemia) therapy in acute calcium channel antagonist and beta-blocker poisoning.
Toxicology Review 2004 ; 23(4): 215-22.
- 87 MEGARBANE B, LEPRINCE P, DEYE N, RESIERE D, GUERRIER G, RETTAB S, THEODORE J, KARYO S, GANDJABKHCH I, BAUD F.
Emergency faisability in medicine intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest.
Intensive Care Medicine, 2007 ; 33 :758-64.
- 88 MEGARBANE B.
Intoxication aiguë par les toxiques avec effet stabilisant de membrane.
Encyclopédie Orphanet Mars 2003.
- 89 MILLER MA, MASNERI DA, HEROLD T.
Delayed clinical decompensation and death after pediatric nifedipine overdose.
American Journal of Emergency Medicine 2006 ; 015 : 197-8.
- 90 MYCYK MB, BRYANT SM.
Is simple bedside glucose assessment prognostic in calcium channel blocker overdose ?
Critical Care Medicine 2007 ; 35 : 2216-7.
- 91 NAULT JC, THEODORE J, MEGARBANE B, DEYE N, VALEUR P, NEMETH J, BAUD FJ.
Caractéristiques de l'ischémie mésentérique au décours d'une intoxication aiguë.

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2008; S27: 115.

- 92 NEWTON CR, DELGADO JH, GOMEZ HF.
Calcium and beta receptor antagonist overdose : a review and update of pharmacological principles and management.
Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2002 ; 23 : 19-25.
- 93 NISSE P, LHERMITTE M, DHERBECOURT V, FOURIER C, LECLERC F, HOUDRET N, MATHIEU-NOLF M.
Fatal intoxication after accidental ingestion of viscous 2% lidocaine in a young child.
Acta Clinica Belgica 2002 ; S1 : 51-3.
- 94 NISSE P, PEUCELLE D, MATHIEU-NOLF M.
Intoxications aiguës : bilan de dix années de gestion intégrée de la réponse pré hospitalière centre antipoison et SAMU.
Journal Européen des Urgences 2007 Mai, Vol 20 N°1S ;131.
- 95 O'KEEFFE B, HAYLER AM, HOLT DW, MEDD RK.
Cardiac consequences and treatment of disopyramide intoxication : experimental evaluation in dogs.
Cardiovascular Research 1979 ; 13 : 630-4.
- 96 OLSON KR, ERDMAN AR, WOOLF AD, SCHARMAN EJ, CHRISTIANSON G, CARAVENTI EM, WAX PM, BOOZE LL, MANOQUERRA AS, KEYES DC, CHYKA PA, TROUTMAN WG.
Calcium channel blocker ingestion : an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management.
Clinical Toxicology 2005 ; 43(7) : 797-822.
- 97 ORTIZ-MUNOZ L, RODRIGUEZ-OSPINA LF, FIGUEROA-GONZALEZ M.
Hyperinsulinemic - euglycemic therapy for intoxication with calcium channel blockers.
Bol Asoc Med P R. 2005 Jul-Sep; 97(3 Pt 2): 182-9.

- 98 OWECKI M, SOWINSKI J.
Succesful pharmacological treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia with verapamil and amlodipine—case report.
Polski Merkuriusz Lekarski 2005 Aug ; 19(110) : 196-8.
- 99 PAPADOPOULOS J, O'NEIL MG.
Selected Topics : Toxicology. Utilization of a glucagon infusion in the management of a massive nifedipine overdose.
The Journal of Emergency Medecine 2000 ; 18 : 453-5.
- 100 PATEL N-P, PUGH M-E, GOLDBERG S, EIGER G.
Hyperinsulinemic Euglycemia Therapy for Verapamil Poisoning : Case Report.
American Journal of Critical Care 2007 ; 16 : 518-20.
- 101 PATEL NV, PUGH ME, GOLDBERG S, EIGER G.
Hyperinsulinemic Euglycemia Therapy for Verapamil Poisoning: A Review.
American Journal of Critical Care 2007; 16: 498-503.
- 102 PEARIGEN PD, BENOWITZ NL.
Poisoning due to calcium antagonists. Experience with verapamil, diltiazem and nifedipine.
Drug Safety 1991 ; 6 : 408-30.
- 103 PERRONE J, BLAUSTEIN B, GINDI M, et al.
Sodium bicarbonate reverses QRS prolongation in propafenone overdose.
Veterinary & Human Toxicology 1994 ; 36 : 369.
- 104 PERSSON HE, SJÖBERG GK, HAINES JA, PRONCZUK DE GARBINO J.
Poisoning severity score. Grading of acute poisoning.
Journal Toxicology - Clinical Toxicology. 1998 ; 36 (3) : 205-13.
- 105 POHLER HF.
A little goes a long way : clinical management of calcium blocker overdose.

- Journal of Emergency Nursing, 2006 ; 32 : 347-9.
- 106 POZA BF, PEREZ-VIZCAINO F, FERNANDEZ C, ZARAGOZA F, TAMARGO J.
Effects of several class I antiarrhythmic drugs on isolated rat aortic vascular smooth muscle.
General Pharmacology 1997 ; 29 : 539-43.
- 107 PUNUKOLLU G, GOWDA RM, KHAN IA, DOGAN OM.
Delayed presentation of calcium channel antagonist overdose.
American Journal of Therapeutics 2003 ; 10 : 132-4.
- 108 RAMOSKA EA, SPILLER HA, WINTER M, BORYS D.
A one-year evaluation of calcium channel blocker overdoses : toxicity and treatment.
Annals of Emergency Medicine 1993 ; 22(2) : 196-200.
- 109 RANGER, S, SHELDON R, FEMRINI B, NATTEL S.
Modulation of flecainide's cardiac sodium channel blockade actions by extracellular sodium : a possible cellular mechanism for the action of sodium salts in flecainide cardiotoxicity.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1993 ; 264 : 1160-7.
- 110 RASMUSSEN L, HUSTED SE, JOHNSON SP.
Severe intoxication after an intentional overdose of amlodipine.
Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2003 Aug; 47(8): 1038-40
- 111 Recommandations sur les indications de l'assistance circulatoire dans le traitement des arrêts cardiaques réfractaires. 2008. [on line]
<http://www.srlf.org/data/modulegestiondecontenu/application/785.pdf> (consulté en mars 2010).
- 112 RENEHAN EM, ENNEKING FK, VARSHNEY M, PARTCH R, DENNIS DM, MOREY TE.

Scavenging nanoparticles: an emerginig treatment for local anesthetic toxicity.
Regional Anesthesia and Pain Medicine 2005; 30: 380-4.

- 113 REY JL, AVINEE P, HERMANT A et al.
Intoxication aiguë massive par la propafenone avec collapsus et trouble de conduction : efficacité du lactate de sodium molaire.
L'information cardiologique 1989 ;13 : 227-31.
- 114 ROBERTS DM, ROBERTS JA, BOOTS RJ, MASON R, LIPMAN J.
Lessons learnt in the pharmacokinetic analysis of the effect of haemoperfusion for acute overdose with sustained-release diltiazem.
Anaesthesia 2008; 63: 714-8.
- 115 ROGNONI A, BERTOLAZZI M, PERON M, MACCIO S, CAMERONI GT, GRATAROLA A, ROGNONI G.
Electrocardiographic changes in a rare case of flecainide poisoning : a case report.
Cases Journal 2009, 2 : 9137-40.
- 116 ROPER TA.
Letters : Overdose of diltiazem.
British Medical Journal 1994 ; 308 : 1571.
- 117 ROSENBLATT MA, ABEL M, FISCHER GW, ITZKOVICH CJ, EISENKRAFT JB.
Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presume bupicavaine - related cardiac arrest.
Anesthesiology 2006; 105: 217-8.
- 118 SADEG N, RICHECOEUR J, DUMONTET M.
Intoxication à la propafénone. Lettres à la rédaction.
Thérapie 2003 ; 58 : 381-3.
- 119 SAETTA JP, QUINTON DN.

- Residual gastric content after gastric lavage and ipecacuanha-induced emesis in self-poisoned patients : an endoscopic study.
Journal of the Royal Society of Medicine 1991; 84: 35-8.
- 120 SALAÜN B, DEYDIER K, THICOÏPE M, TENTILLIER E, PRADEAU C.
Régulation des appels pour intoxication au SAMU 33 entre 2004 et 2006.
Journal Européen des Urgences 2008 21S, A26.
- 121 SALAÜN B, DEYDIER K, THICOÏPE M, TENTILLIER E.
Étude comparative de la réponse toxicologique d'urgence entre le CAP de Bordeaux et le SAMU centre 15 de la Gironde.
Journal Européen des Urgences 2008 21S, A26.
- 122 SALHANICK SD, SHANNON MW.
Management of calcium channel antagonist overdose.
Drug Safety 2003 ; 26(2) : 65-79.
- 123 SAMI KARTI S, ULUSOY H, YANDI M, GUNDUZ M, EROL K.
Non-cardiogenic pulmonary oedema in the course of verapamil intoxication.
Emergency Medicine Journal 2002 ; 19 : 458-9.
- 124 SANDRONI C, CAVALLARO F, ADDARIO C, FERRO G, GALLIZI F, ANTONELLI M.
Successful treatment with enoximone for severe poisoning with atenolol and verapamil : a case report.
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 48 ; 6 : 790-2.
- 125 SATCHITHANANDA DK, STONE DL, CHAUHAN A, RITCHIE AJ.
Unrecognised accidental overdose with diltiazem. Lesson of The Week
British Medical Journal 2000 ; 321 : 160-1.
- 126 SAUDER P, LE TACON S, KARA F.
Intoxications par antiarythmiques de classe I et inhibiteurs calciques.
Urgences 2003 : 3-16.

- 127 SAVIUC P, HANNA J, DANIEL V.
Epidémiologie des intoxications: plus de 2000 décès par an.
La Revue du Praticien 1999 ; 481: 2054-7.
- 128 SCHIFFI H, ZIUPA J, SCHOLLMMEYER P.
Clinical features and management of nifedipine overdosage in a patient with renal insufficiency.
Journal of Toxicology - Clinical Toxicology 1984 ; 22(4) : 387-95.
- 129 SHEPERD G.
Treatment of poisoning caused by β -adrenergic and calcium-channel blockers.
Clinical Reviews Cardiovascular drugs 2006; 63: 1828-35.
- 130 SHEPHERD G, KLEIN-SCHWARTZ W.
High-Dose Insulin Therapy for Calcium-Channel Blocker Overdose.
The Annals of Pharmacotherapy 2005; 39: 923-30.
- 131 SIRIANNI AJ, OSTERHOUDT KC, CALELLO DP, et al.
Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine.
Annals of Emergency Medicine 2007; 51: 412-5.
- 132 SMITH SW, FERGUSON KL, HOFFMAN RS, NELSON LS, GRELLER HA.
Prolonged severe hypotension following combined amlodipine and valsartan ingestion.
Clinical Toxicology (Philadelphia) 2008 Jun; 46(5): 470-4.
- 133 STAIKOWSKY F, CHASTANG F, PUJALTE D.
Urgences psychiatriques liées aux actes suicidaires en 2008. Incidence et pronostic.
Réanimation 2008 ; 17 : 783-9.

- 134 STAIKOWSKY F, RAKOTOSON R, DUBREUIL S, DIB H, SOUVIGNET S, CAVARIVIERE S, SOUAB A.
Existe-t-il des profils différents des médicaments utilisés dans les intoxications médicamenteuses volontaires selon la région ?
Journal Européen des Urgences (2009) 22S, A160.
- 135 STANEK EJ, NELSON CE, DENOFRIO D.
Amlodipine overdose.
The Annals of Pharmacotherapy 1997; 31: 853-6.
- 136 STEVENS J.
Overdose of calcium channel blockers.
British Medical Journal 1994 ; 308 : 992-3.
- 137 STONE CK, THOMAS SH, KOURY SI, LOW RB.
Glucagon and phenylephrine combination vs glucagon alone in experimental verapamil overdose.
Academic Emergency Medicine 1996 ; 3(2) : 120-5.
- 138 SZTAJNKRYCER MD, BOND GR, JOHNSON SB, WEAVER AL.
Use of vasopressin in a canine model of severe verapamil poisoning : a preliminary descriptive study.
Academic Emergency Medicine 1994 ; 11 : 1253-61.
- 139 TARTIERE JM, BENLOLO S, LOGEART D, COHEN SOLAL A, MEBAZAA A.
Traitement médical de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée.
Réanimation, 2004;136-146.
- 140 TIFIK N, KIYKIM A, ALTINTAS E.
Therapeutic plasma exchange for multidrug intoxication: a case report.
Journal of Clinical Apherisis 2003; 18: 132-3.
- 141 TIMPERLEY J, MITCHELL A, BROWN P, WEST N.
Flecainide overdose – support using an intra-aortic balloon pump.

Boston Medical Center Emergency Medecine 2005 ;5 : 10-3.

142 TRIGGLE DJ.

Calcium channel antagonists: clinical uses- past, present and future.

Biochemical Pharmacology 74 (2007) 1-9.

143 VAN DE VELDE M, WOUTERS PF, ROLF N, VAN AKEN H, FLAMENG W, VANDERMEERSCH E.

Long-chain triglycerides improve recovery from myocardial stunning in conscious dogs.

Cardiovascular Research 1996; 32: 1008-15.

144 VAN REET B, DENS J.

Auto-intoxication with flecainide and quinapril : ECG-changes, symptoms and treatment.

Acta Cardiologica 2006 ; 61 : 669-72.

145 VANBELLE A, MATHIEU-NOLF M, BABE M-A, NISSE P, DEPELCHIN A, DESPREZ P.

Intoxications aiguës volontaires reçues dans un service d'urgence.

Journal Européen des Urgences, 2008.03.127.

146 VERBRUGGE LB, VAN WEZEL HB.

Pathophysiology of Verapamil Overdose: New Insights in the Role of Insulin.

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2007; 21: 406-9.

147 VOGT S, MEHLIG A, HUNZIKER P, SCHOLER A, JUNG J, GONZALEZ B, WEINMANN W, MARSCH S.

Survival of severe amlodipine intoxication due to medical intensive care.

Forensic Science International 2006 ;161 : 216-20.

148 WALTER FG, FRYE G, MULLEN JT, EKINS BR, KHASIGIAN PA.

Amelioration of nifedipine poisoning associated with glucagon therapy.

Annals of Emergency Medicine 1993 ; 22(7) : 1234-7.

- 149 WARREN JA, THOMA RB, GEORGESCU A, SHAH SJ.
Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraventricular brachial plexus block.
Anesthesia & Analgesia 2008; 106: 1578-80.
- 150 WAX PM.
Intestinal infarction due to nifedipine overdose.
Journal of Toxicology - Clinical Toxicology 1995 ; 33(6) : 725-8.
- 151 WEINBERG G.
Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity.
Toxicology Review 2006; 25: 139-45.
- 152 WEINBERG GL, RIPPER R, MURPHY P, et al.
Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart.
Regional Anesthesia and Pain Medicine 2006; 31: 296-303.
- 153 WELLS CD, LUCKRITZ TC, RADY MY, ZORNIK JM, LEIGHTON JA, PATEL BM.
Bezoar formation requiring endoscopic removal after intentional overdose of extended-release nifedipine.
Pharmacotherapy 2006 ; 26 : 1802-5.
- 154 WEST PL, MICKEOWN NJ, HENDRICKSON RG.
Iatrogenic lipid emulsion overdose in a case of amlodipine poisoning.
Clinical Toxicology 2010, 48 :393-6.
- 155 WILLS B, LIU M, WAHL M.
Third-degree AV Block from extended-release diltiazem ingestion in a nine-month-old.
The Journal of Emergency Medicine, 2008; April 8.

- 156 WOLF LR, SPADAFORA MP, OTTEN EJ.
Use of amrinone and glucagon in a case of calcium channel blocker overdose.
Annals of Emergency Medicine 1993 ; 22 (7) : 1225-8.
- 157 WOOD DM, WRIGHT KD, JONES AL, DARGAN PI.
Metaraminol (Aramine) in the management of a significant amlodipine overdose.
Human & Experimental Toxicology 2005 ; 24(7) : 377-81.
- 158 Xème conférence de consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence.
Epuration digestive lors des intoxications aiguës. [on line]
www.sfm.u.org/documents/consensus/cc_epurdig.pdf (consulté en avril 2009).
- 159 YUAN TH, KERNS WP, TOMASZEWSKI CA, FORD MD, KLINE JA.
Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning.
Journal of Toxicology - Clinical Toxicology 1999; 37(4) : 463-74.

VU

NANCY, le 9 septembre 2010	NANCY, le 14 septembre 2010
Le Président de Thèse	Le Doyen de la Faculté de Médecine Par délégation,
Professeur P.E. Bollaert	Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **21 septembre 2010**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RESUME DE LA THESE

Les intoxications aiguës représentent un motif fréquent de consultation au service d'Urgence. La mortalité peut dépasser 10% pour certains cardiotropes. Leur gravité potentielle impose une évaluation précoce et une orientation du patient vers un centre adapté en fonction de son état clinique et hémodynamique, et de la molécule ingérée.

Nous avons d'abord réalisé une revue de la littérature puis une étude rétrospective sur 4 ans, concernant les cas hospitalisés dans les services de réanimation de Lorraine. Les cas ont été recueillis par l'intermédiaire de la base de données du Centre Anti-Poison de Nancy et des codages PMSI.

17 cas hospitalisés en réanimation ont été recensés en Lorraine depuis 2006. Il s'agit de sept femmes et dix hommes, la moyenne d'âge est de 44 ans. Nous avons relevé onze intoxications aux inhibiteurs calciques, cinq aux antiarythmiques de classe I et une mixte. Nous avons observé la mise en place de thérapeutiques spécifiques, bicarbonate ou lactate de sodium molaire, et glucagon, insuline euglycémique et calcium. 12% des cas de notre étude sont traités par milrinone. Quant à l'assistance, 18% des cas sont placés sous entraînement électrosystolique et 18% également sous assistance circulatoire, dont 2/3 des cas survivent sans séquelle. Nous avons observé 12% de mortalité sur cette étude.

Les intoxications aux antiarythmiques de classe I et IV sont toujours difficiles à traiter et les thérapeutiques conventionnelles peuvent échouer dans les cas graves d'intoxication massive. Ces intoxications étant rares, les praticiens qui s'y trouvent confrontés n'ont pas l'expérience des réanimations toxicologiques spécialisées et c'est pourquoi nous proposons des algorithmes de prise en charge afin d'uniformiser les pratiques et d'optimiser les thérapeutiques en Lorraine.

TITRE EN ANGLAIS : Class I and IV antiarryhtmic overdose, review of literature and 17 cases reports.

THESE en médecine générale – ANNEE 2010

MOTS CLES : Intoxications, antiarythmiques de classe I et IV, thérapeutiques spécifiques, antidotes, assistance circulatoire, Lorraine.

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
