

Intoxications par psychotropes et cardiotropes

Professeur Fabienne Saulnier

Service de Réanimation Médicale (Professeur A. Durocher) Centre de Réanimation – Hôpital
Roger Salengro – CHRU de Lille 59037 Lille Cedex

DURP : Diplôme Universitaire de Réanimation Polyvalente

1. Introduction

(Diapos 1 et 2). En matière d'intoxications par psychotropes et cardiotropes, le champ est large puisqu'il couvre les médicaments recensés dans le Vidal sous ces 2 classe, mais aussi d'autres médicaments et certains produits chimiques industriels, domestiques ou agricoles. Il peut aussi s'agir de gaz toxiques ou d'envenimation par ingestion, piqûre ou morsure (plantes, animaux) que nous n'aborderons pas. L'intoxication est le plus souvent volontaire. C'est une des premières causes d'hospitalisation et de décès chez les sujets jeunes. Il peut également s'agir de surdosages involontaires, surtout chez le sujet plus âgé polymédicamenté.

Depuis une trentaine d'années, on assiste à une modification des toxiques en cause. Ainsi, parmi les psychotropes les intoxications aux barbituriques ont quasiment disparu au profit des benzodiazépines et les intoxications par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ont supplanté les intoxications par antidépresseurs polycycliques. Parmi les cardiotropes, les intoxications aux digitaliques sont moins fréquentes alors que les intoxications par stabilisants de membrane, bêtabloquants et inhibiteurs calciques augmentent.

La mortalité globale est extrêmement variable : elle est inférieure à 1% pour les psychotropes et pour les cardiotropes elle est en moyenne à 10%, pouvant atteindre 25% dans les intoxications sévères.

(Diapo 3). D'une manière générale, une intoxication est considérée comme grave, ou potentiellement grave,

- si la quantité de substance à laquelle le sujet a été exposé est importante ;
- si il existe une association de toxiques, en raison d'effets éventuellement additifs ;
- si il existe des comorbidités et dans les tranches d'âge extrêmes (âge avancé ou nourrisson) ;
- et bien sûr si les symptômes présentés mettent en jeu le pronostic vital, qu'ils soient directement liés aux effets du toxique (exemple : état de choc des cardiotropes) ou à des complications non spécifiques de l'intoxication (complications respiratoires d'un coma secondaire à l'ingestion de benzodiazépines, par exemple).

Toute intoxication grave doit être hospitalisée en Réanimation.

Cependant, un patient initialement asymptomatique peut être gravement intoxiqué. En effet, pour juger de la gravité potentielle d'une intoxication il faut tenir compte de trois éléments supplémentaires : la toxicocinétique, la toxicodynamie et le mécanisme de toxicité du produit.

Toxicocinétique : ainsi, délai et durée d'action longs de la substance en cause (notamment les produits à libération prolongée) peuvent conditionner la période à risque.

Toxicodynamie : c'est la relation entre la dose et l'effet toxique d'un produit. Dans la majorité des cas, la toxicité n'évolue pas de manière linéaire en fonction de la dose. Après un intervalle sans effet, la toxicité augmente progressivement pour atteindre un maximum. La pente de cette relation dose - effet toxique est importante à considérer. Ainsi, certains produits présentent une pente élevée avec des effets toxiques apparaissant pour des doses faibles, c'est-à-dire une marge étroite entre effet non toxique et effet toxique. C'est le cas de la plupart des cardiotropes. D'autres substances présentent une pente faible, les effets toxiques surviennent alors pour des doses plus importantes et la marge entre taux toxique et non toxique est large.

Mécanismes de toxicité du produit

On distingue :

- *les toxiques fonctionnels* qui modifient ou entravent transitoirement une fonction de l'organisme ou d'un organe. Ils peuvent être responsables de complications vitales immédiates nécessitant un traitement symptomatique et/ou spécifique, mais si le traitement est bien conduit et en l'absence d'autres complications (anoxie cérébrale post-arrêt cardiaque par exemple), la récupération se fera *ad integrum*. Certains ont un **haut potentiel toxique**, c'est le cas par exemple des **cardiotoxiques** pour les médicaments ou de certains insecticides pour les produits chimiques. D'autres ont un **faible potentiel toxique en eux-mêmes**, les **benzodiazépines** par exemple ;
- *les toxiques lésionnels* qui provoquent des lésions plus ou moins irréversibles des organes ou des cellules sortent du cadre de cet exposé. Le tableau initial peut être rassurant et la symptomatologie survenir de façon retardée et persister malgré la disparition du toxique de l'organisme. C'est le cas du paracétamol ou de la colchicine, et du paraquat pour les produits chimiques.

(Diapo 4). Avant d'envisager successivement psychotropes et cardiotropes, nous reviendrons sur les grands principes de la prise en charge en toxicologie pour terminer brièvement par certaines techniques plus exceptionnelles auxquelles il faut cependant penser dans les cas les plus graves et avant que la situation ne soit catastrophique.

(Diapo 5). Au préalable, il faut aussi noter que la séparation entre psychotropes et cardiotropes est artificielle. En effet, certains psychotropes peuvent être responsables d'une défaillance cardio-circulatoire par un mécanisme indirect ou même une toxicité directe, et la plupart des cardiotropes sont à l'origine d'une symptomatologie neurologique.

(Diapo 6). De plus, d'autres produits médicamenteux (théophylline, colchicine, certains antipaludéens, par exemple) ou non médicamenteux (récréatifs, produits chimiques industriels,

domestiques ou agricoles, gaz toxiques, envenimation par ingestion, piqûre ou morsure) ont une toxicité cardiovasculaire par des mécanismes divers et parfois associés. C'est dire que *le concept de cardiotoxicité dépasse largement la classe des médicaments cardiotropes*.

5

2. Principes de la prise en charge hospitalière

(Diapo 7). Les grands principes de la prise en charge d'une intoxication, quel que soit le produit, sont basés sur :

- la réanimation symptomatique,
- l'identification des toxiques en cause,
- la diminution de l'absorption du toxique,
- l'accélération de l'élimination du toxique,
- le traitement antidotique.

Ce chapitre permettra d'évoquer brièvement d'autres toxiques non traités en tant que tels dans le programme d'enseignement du DIU.

2.1. Traitement symptomatique : assurer les fonctions vitales

(Diapo 8). La prise en charge des défaillances vitales est une urgence, elle ne doit pas être retardée par la réalisation d'examens complémentaires ni par le traitement évacuateur ou épurateur. *Les complications les plus fréquentes sont neurologiques, respiratoires, cardiocirculatoires et métaboliques.* Elles relèvent toutes de mesures de réanimation symptomatique qui ne seront pas développées ici, associées éventuellement à un traitement spécifique en fonction du toxique en cause.

Les troubles de la conscience sont le plus souvent secondaires à un effet direct et réversible dépressur sur le système nerveux central du toxique (psychotropes, par exemple). Cependant, certaines altérations neurologiques peuvent être en rapport avec d'autres défaillances viscérales (état de choc, hypoxie), des anomalies métaboliques (hypoglycémie, acidose) ou une encéphalopathie post-anoxique, par exemple.

Quel que soit le produit en cause, les complications à rechercher systématiquement devant un coma toxique sont l'inhalation, l'hypoglycémie, l'hypothermie et la rhabdomyolyse.

Dans le cadre d'une intoxication, **la détresse respiratoire aiguë** est le plus souvent en rapport avec une hypoventilation alvéolaire par dépression du système nerveux central ou secondaire à des paralysies périphériques, plus rarement liée à un œdème de glotte ou pharyngolaryngé (produits caustiques, inhalation de gaz irritants). Il peut également s'agir

d'une pneumopathie d'inhalation liée à la disparition des réflexes nauséux en cas de troubles de conscience ou d'un œdème aigu du poumon en rapport avec un choc cardiogénique en cas de cardiotoxiques. Les gaz et vapeurs toxiques peuvent être responsables de lésions bronchopulmonaires graves avec SDRA. Les dérivés du pétrole, de par leur caractère mouillant, peuvent être à l'origine de pneumonies chimiques, qu'ils soient inhalés ou ingérés.

(Diapo 9). Les troubles cardiocirculatoires représentent la 1^{ère} cause de mortalité au cours des intoxications. Le mécanisme de toxicité peut être direct par action sur les canaux ioniques et/ou sur le système nerveux autonome (cf. cardiotoxiques), ou indirects car de nombreux facteurs (troubles hydro-électrolytiques, acidose, hypoxémie, hypothermie, hypovolémie, sepsis associé, etc...) peuvent induire ou aggraver une défaillance cardiocirculatoire et ce, quel que soit le produit en cause. Leur correction est donc un pré-requis essentiel.

Tous **les troubles métaboliques** peuvent se voir. Pour ne citer que les plus fréquents, il peut s'agir de troubles électrolytiques sévères, notamment dyskaliémie, d'une acidose métabolique, d'une insuffisance rénale, d'une atteinte hépatique et de troubles de la coagulation. Ils peuvent être directement en rapport avec la toxicité propre du toxique (exemple : hyperkaliémie et digitaliques ; hypokaliémie et nivaquine ou méprobamate ; acidose lactique et métformine ; insuffisance rénale aiguë et éthylène glycol, etc...) ou secondaire aux défaillances viscérales. Dans tous les cas, ils aggravent la symptomatologie.

2.2. Identifier le(s) produit(s) toxique(s)

2.2.1. Anamnèse

(Diapos 10 et 11). Identifier le ou les produits toxiques en cause et préciser le mode d'intoxication reposent sur l'anamnèse, les symptômes cliniques, certaines investigations paracliniques en général simples, complétées éventuellement par des analyses toxicologiques. Idéalement, toutes ces données doivent être en concordance avec le toxique et la dose supposée absorbée.

L'anamnèse est une étape essentielle qui permet d'établir le diagnostic et le caractère volontaire ou accidentel, les modalités aiguës ou chroniques, etc... Malade, famille, témoins, équipe pré-hospitalière doivent être interrogés de façon minutieuse. La dose supposée ingérée (DSI) doit être précisée, ainsi que l'heure qui conditionne parfois la prise en charge (exemples : délai de réalisation d'une endoscopie digestive pour les substances caustiques ; interprétation des taux sériques en fonction de l'heure de l'ingestion).

2.2.2. Examen clinique et toxidromes

Les symptômes cliniques observés au cours des intoxications sont très variés et peuvent être liés directement aux effets du toxique ou secondaires à des complications non spécifiques. *L'approche clinique doit être orientée sur la recherche de "toxidromes", c'est-à-dire d'un ensemble de symptômes cliniques, biologiques ou électrocardiographiques évocateurs d'une classe particulière de toxiques.* L'intérêt de connaître ces principaux toxidromes est de pouvoir évoquer une pathologie toxique quand le diagnostic n'est pas connu préalablement, ou à l'inverse d'évoquer des diagnostics différentiels quand le toxique est connu mais que le tableau n'est pas concordant. Une même classe médicamenteuse, ou un même produit, peut induire plusieurs toxidromes. A l'inverse, le tableau clinique peut être modifié en cas de poly-intoxications (ne pas oublier « *qu'un toxique peut en cacher un autre* »), de complications non spécifiques, en particulier métaboliques, ou par les effets propres des traitements (exemple : mydriase sous adrénaline).

Ainsi, devant un trouble de la conscience d'origine probablement toxique (absence de signe de focalisation), certains signes permettent d'évoquer une classe pharmacologique en particulier.

(Diapo 12). Devant un coma calme, hypotonique avec hyporéflexie, on évoque plutôt : benzodiazépines, barbituriques, carbamates, opiacés. A l'inverse, un coma agité hypertonique avec hyperéflexie oriente vers une intoxication par antidépresseurs, neuroleptiques, CO.

(Diapo 13). Un myosis serré "en tête d'épingle" doit en premier lieu faire évoquer une intoxication par opiacés ou anticholinestérasiques (insecticides), tandis qu'une mydriase peu réactive oriente vers la prise d'antidépresseurs ou de carbamates (Equanil®).

(Diapo 14). Les convulsions sont fréquentes lors des intoxications par antidépresseurs, amphétamines, théophylline, strychnine, CO. Au cours des intoxications par insecticides organophosphorés, il existe des myoclonies et des fasciculations spontanées ou provoquées. Les convulsions peuvent aussi être en rapport avec des perturbations métaboliques.

(Diapo 15). L'existence d'une hyperthermie sévère oriente vers la prise d'aspirine, de théophylline, de cocaïne, d'amphétamines. Il peut aussi s'agir d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'un syndrome sérotoninergique des antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine (IRS).

Les atteintes du système nerveux autonome (stimulation ou inhibition) peuvent être responsables de tableaux évocateurs : syndromes cholinergique, anticholinergique (ou atropinique), sympathomimétique (ou adrénergique) (cf. cardiotoxiques).

Les exemples de toxidromes associant signes cliniques, biologiques et/ou électrocardiographiques orientant vers telle ou telle classe de toxiques, sont nombreux. A ce

titre, il faut rappeler que la réalisation *d'un ECG doit être systématique pour toute intoxication grave* admise en réanimation.

2.2.3. Analyses toxicologiques

(Diapo 16). Dans la majorité des cas, l'anamnèse, les signes cliniques et paracliniques sont suffisants pour orienter le diagnostic et la prise en charge. Les analyses toxicologiques ne sont pas systématiques. Quand elles sont réalisées, les dosages quantitatifs sont préférables au screening semi-quantitatif. En cas d'intoxication par substances illicites, notamment opiacés, les dosages urinaires sont plus informatifs.

Ces analyses peuvent être utiles lorsque le diagnostic d'intoxication est incertain et/ou que le produit n'est pas connu, lorsque le diagnostic d'intoxication est certain mais que le tableau clinique est discordant avec les produits supposés en cause, lorsque le dosage a des implications thérapeutiques (exemple : lithium, salicylés, digitaliques, théophylline), dans un cadre médico-légal ou pour des études de toxicocinétique.

(Diapo 17). L'identification précise des produits toxiques permet d'évaluer les risques potentiels et donc les modalités de prise en charge. A ce titre, il ne faut pas hésiter à utiliser les banques de données dont disposent les centres anti-poisons et les renseignements fournis par la littérature, et à faire appel au service de réanimation vers lequel le malade sera dirigé. Il est en effet impossible "*d'avoir en tête*" l'ensemble de la toxicologie clinique.

2.3. Limiter l'absorption du (es) toxique(s)

(Diapo 17). La question suivante est de savoir s'il existe des moyens efficaces pour diminuer l'absorption du ou des produits en cause et quelles en sont les indications. Il s'agit de la décontamination digestive.

(Diapos 18 et 19). Le but est de diminuer l'absorption du toxique à partir du tube digestif et sa pénétration dans le sang et/ou les tissus. La décontamination digestive a fait l'objet de conférences d'experts ou de consensus de Sociétés Américaines, Européennes ou Françaises de Réanimation et de Toxicologie et globalement sa place est en net recul.

(Diapo 20). Les vomissements provoqués par administration de sirop d'Ipeca® sont totalement abandonnés en raison du risque d'inhalation et d'effets secondaires.

L'irrigation intestinale à base de solutions de polyéthylène glycol (PEG) est limitée aux cas d'ingestion de doses potentiellement toxiques de substances non carbo-absorbables à résorption retardée ou enrobées, et aux intoxications par le fer. Elle est aussi utilisée pour accélérer l'élimination de sachets de substances illicites transportés *in corpore*.

(Diapo 21). La place du lavage gastrique, quasi-systématique il y a une vingtaine d'année, a été nettement réduite.

(Diapo 22). Son indication doit être discutée dans une perspective risque (inhalation, traumatisme de l'œsophage notamment) *versus* efficacité en termes d'évolution ou de quantité extraite de toxique. Dans la mesure où il n'y a pas de données suffisantes dans la littérature pour confirmer ou infirmer l'efficacité du lavage gastrique passé un délai d'une heure, la plupart des recommandations préconise de le réserver aux ingestions récentes de substances à fort potentiel toxique ou non carbo-absorbables.

(Diapo 23). Cependant, la quantité de toxiques extraite par le lavage gastrique rapportée à la DSI est variable, plus importante pour les substances qui forment des congglomérats dans l'estomac (méprobamate). De plus, on dispose de très peu de données sur les intoxications les plus sévères (cardiotoxiques, notamment). Enfin, pour les produits à fort potentiel toxique et/ou dont la marge entre taux non toxique et taux toxique est étroite, des quantités extraites même modestes pourraient être intéressantes.

(Diapo 24). Pour résumer, à condition d'en respecter les contre-indications (ingestion de produits caustiques, de produits moussants, non protection des voies aériennes supérieures chez un patient comateux, essentiellement), les indications du lavage gastrique sont réservées aux toxiques lésionnels ou aux toxiques fonctionnels à fort potentiel toxique. Son efficacité est d'autant plus importante qu'il est réalisé précocement.

(Diapos 25 et 26). Pour éviter un bon nombre de complications, la procédure doit être correcte et écrite, et le matériel adapté.

(Diapo 27). Le charbon de bois activé est susceptible d'absorber de nombreux médicaments et substances toxiques, à l'exclusion de l'éthanol, du méthanol, de l'éthylène glycol, du fer et du lithium, principalement.

(Diapo 28). Son efficacité est d'autant meilleure que son administration est précoce. Il peut être utilisé en dose unique (50 à 100 g de charbon en suspension) ou à doses multiples, notamment en cas d'ingestion de théophylline, digitaline, phénobarbital, quinine, carbamazépine, colchicine, phénytoïne ou de formes à libération prolongée, le but étant alors d'interrompre un cycle entérohépatique et/ou d'entraîner un effet de « dialyse intestinale ».

2.4. Accélérer l'élimination du(es) toxique(s)

(Diapo 29). Pour augmenter l'élimination, on peut utiliser soit les voies d'élimination naturelle (diurèse forcée, diurèse alcaline), soit des techniques d'épuration extrarénale.

2.4.1. Diurèses provoquées et alcalinisation urinaire

(Diapo 30). Le principe de la diurèse provoquée, ou diurèse osmotique, est d'augmenter l'élimination du toxique par le rein, à condition bien sûr que le produit soit à élimination urinaire. La diurèse osmotique "neutre" a longtemps fait partie intégrante du traitement classique des intoxications quelle qu'en soit la cause, voire quelle qu'en soit la gravité. Elle est actuellement totalement abandonnée.

Le principe de l'alcalinisation des urines est d'augmenter le pH urinaire ($\geq 7,5$) et de diminuer ainsi la réabsorption tubulaire du toxique, la condition étant là aussi que le produit ait une élimination urinaire prépondérante.

La diurèse osmotique alcaline associe les deux principes, le sérum salé isotonique étant remplacé par une solution de bicarbonates à 14 %.

(Diapo 31). Seules persistent quelques rares indications de diurèse osmotique alcaline qui semble d'ailleurs n'être efficace que par l'effet d'alcalinisation urinaire : intoxications aux barbituriques lents avec coma, intoxications graves à l'aspirine (salicylémie > 1 g/l), méthotrexate, herbicides dichlorophénoxy.

Cette thérapeutique n'est pas dénuée de risques : surcharge hydrosodée, désordres hydroélectrolytiques (hypokaliémie, alcalose métabolique, etc...). Elle doit faire l'objet d'un protocole et d'une surveillance stricte, notamment des entrées et des sorties.

2.4.2. Epurations extrarénales

(Diapos 32 et 33). Au cours des intoxications graves, la mise en œuvre d'une épuration extrarénale peut avoir pour buts de corriger les anomalies métaboliques ou de suppléer à une défaillance rénale. S'il s'agit d'accélérer l'élimination du toxique et/ou de ses métabolites, il faut que les principes de la technique d'épuration utilisée (diffusion pour l'hémodialyse, filtration pour l'hémofiltration) soient compatibles avec les caractéristiques physicochimiques du produit (poids moléculaire ou PM, hydro ou liposolubilité) et ses caractéristiques cinétiques (fixation sur les protéines, volume de distribution ou VD, demi-vie plasmatique).

Pour juger de l'efficacité de l'épuration, on peut se baser sur des critères toxico-cinétiques : évolution des taux plasmatiques et calculs de clairance et quantités éliminées. Cependant, en terme d'efficacité de la technique, l'interprétation des mesures répétées de concentration sanguine ou plasmatique pendant et au décours de l'épuration sont souvent d'interprétation difficile. En effet, l'évolution de la concentration du toxique dépend, non seulement de l'élimination par la technique, mais aussi de la poursuite de l'absorption, le plus souvent digestive, de sa distribution entre les différents compartiments de l'organisme, de sa métabolisation et de son éventuelle élimination spontanée. Ainsi, selon le moment où

l'épuration est menée, on peut conclure à tort ou à raison que l'extraction a été efficace ou inefficace.

C'est pourquoi les éléments cliniques toxicodynamiques sont essentiels à prendre en compte : caractère lésionnel ou fonctionnel du toxique et pente de la relation dose-effet toxique de la substance.

- Ainsi, pour un toxique lésionnel, une extraction efficace peut n'être suivie d'aucune amélioration clinique si l'épuration est débutée tard, au stade de lésions déjà constituées.

- En cas de toxiques fonctionnels :

- . si la marge entre taux toxique et non toxique est faible (pente élevée), une épuration même modeste peut avoir une efficacité clinique marquée ;

- . par contre, si la marge entre taux toxique et non toxique est large (pente faible), la quantité épurée doit être importante pour espérer une efficacité clinique notable.

Dans le cadre de l'épuration extrarénale des toxiques, parmi les techniques existantes, il n'y a pas d'indication d'utilisation du système MARS.

La plasmaphérèse et l'exsanguinotransfusion ne permettent pas de retirer des quantités appréciables de toxiques car elles n'épurent que le secteur vasculaire et il faudrait donc imaginer que l'espace de diffusion du toxique soit limité à ce seul secteur. Par contre, l'exsanguino-transfusion est indiquée au cours des hémolyses intravasculaires et/ou des méthémoglobinémies graves ne répondant pas au traitement symptomatique.

Le rendement de l'hémodiafiltration continue est constamment inférieur à celui de l'hémodialyse et elle n'a donc aucune indication prouvée en toxicologie. Elle peut être envisagée en cas d'intoxication au lithium si la technique d'hémodialyse n'est pas disponible.

La place de l'hémoperfusion, qui consiste à faire passer le sang sur une colonne adsorbante, le plus souvent du charbon activé, sera détaillée dans le chapitre 5.

(Diapo 34). En dehors de l'hémoperfusion, c'est donc l'hémodialyse qui conserve une place, cependant limitée, pour l'épuration extrarénale des toxiques. Ses principales indications sont les intoxications graves aiguës ou chroniques au lithium, les intoxications à l'aspirine ne répondant pas à l'alcalinisation urinaire, l'intoxication à la métformine avec acidose lactique sévère, et les intoxications au méthanol et à l'éthylène glycol pour les substances médicamenteuses. Rappelons que l'hémodialyse peut être indiquée par ailleurs pour corriger les anomalies métaboliques et/ou pour suppléer à une défaillance rénale.

2.5. Antidotes

(Diapo 35 et 36). Un antidote est un médicament capable soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets au niveau d'un récepteur ou d'une cible spécifique, et dont l'utilisation améliore le pronostic vital et/ou fonctionnel de l'intoxication. Le nombre de molécules qui répondent de près ou de loin à cette définition est très important.

Selon leur mode d'action, on peut les classer en 2 grands groupes.

Les antidotes qui modifient la toxicocinétique de la substance :

- **en diminuant sa biodisponibilité** (absorption, digestive essentiellement : charbon activé, terre à Foulon[®]), en se chélatant avec elle (agents chélateurs), en la neutralisant (sulfate de protamine pour l'héparine) ou en se complexant avec elle (anticorps antidotaliques) ;
- **en interférant avec son métabolisme**. L'antidote agit ici soit en ralentissant un métabolisme activateur et en diminuant de ce fait la production de métabolites toxiques (éthylène glycol ou méthanol), soit à l'inverse en accélérant un métabolisme inactivateur, aboutissant ainsi à la détoxification (paracétamol, acide valproïque).

Les antidotes qui modifient la toxicodynamie, c'est-à-dire l'expression clinique, sans rien changer à la cinétique du toxique. Ceci signifie donc que, si la demi-vie de l'antidote est inférieure à celle du toxique, il y a un risque persistant de reprise de la symptomatologie lors de la disparition de l'antidote de l'organisme, et ceci tant que le toxique n'est pas totalement métabolisé et/ou éliminé. Les sites d'action de ce type d'antidotes sont pour simplifier au nombre de 4 :

- **déplacement du toxique de son récepteur**. L'antidote peut être en lui-même inactif (flumazénil, naloxone) ou actif (isoprénaline), mais son l'affinité pour le récepteur est supérieure au toxique en cause ;
- **court-circuit de la liaison toxique-récepteur** (glucagon) ;
- **réactivation d'enzymes** (réactivation des cholinestérases et organophosphorés – bleu de méthylène et méthémoglobinémie) ;
- ou enfin en **correction des effets périphériques du toxique**. Cette dernière catégorie d'antidotes agit :

- *soit par effet antagoniste* sur les effets périphériques du toxique. C'est le cas notamment des sels de sodium hypertoniques (lactate de sodium) dans les intoxications par stabilisants de membrane, des sels de calcium pour les inhibiteurs calciques (cf cardiotoxiques), par exemple ;

- *soit par effet substitutif* : apport de glucosé hypertonique dans les intoxications par hypoglycémiantes, apport de PPSB et/ou de vitamine K dans les intoxications par anti-vitamine K (médicaments ou pesticides), par exemple.

3. Intoxications par psychotropes

(Diapos 37 et 38). Seuls les benzodiazépines et apparentés, les opiacés, les barbituriques et l'acide valproïque (Dépakine®) seront abordés dans ce chapitre. D'autres psychotropes ont une toxicité cardiovasculaire marquée et seront donc arbitrairement traités avec les cardiotropes et cardiotoxiques.

Sur le plan épidémiologique, les intoxications aux benzodiazépines et apparentées sont les plus fréquentes, la mortalité est faible, largement inférieure à 1%.

3.1. Intoxication aux benzodiazépines

(Diapo 39). Les propriétés des benzodiazépines et apparentées sont bien connues : anxiolytiques, hypnotiques, sédatives, anticonvulsivantes et myorelaxantes avec des effets variables selon la molécule. Sur le plan pharmacologique, il faut surtout noter que ces produits ont une demi-vie extrêmement variable, parfois très longue jusqu'à 72 heures et qu'il n'existe pas de parallélisme avec la durée de l'action clinique. En conséquence, les dosages quantitatifs sont inutiles pour la prise en charge.

(Diapo 40). La gravité est en rapport avec le trouble de conscience : il s'agit d'un coma calme hypotonique avec dépression respiratoire d'origine centrale, myorelaxation globale, relaxation des muscles dilateurs des voies aériennes supérieures et risque d'inhalation. Les conséquences en termes de myorelaxation sont particulièrement importantes chez le sujet âgé. Le traitement est essentiellement symptomatique. La place de la décontamination digestive est limitée aux intoxications sévères (sous couvert de protection des voies aériennes supérieures) ou en cas d'association à d'autres produits, cardiotoxiques notamment.

(Diapos 41, 42 et 43). Le flumazénil (Anexate®) est l'antidote spécifique des benzodiazépines. Il se fixe sur les récepteurs avec une affinité importante et n'a pas d'action en lui-même. Il ne modifie que l'expression de l'intoxication mais la durée en elle-même n'est pas modifiée. Ainsi, sa demi-vie courte (< 1 heure) est toujours inférieure à celle du toxique et son administration nécessite une surveillance aussi prolongée qu'en cas d'évolution spontanée. Son administration s'effectue par voie intraveineuse en bolus administrés toutes les minutes jusqu'à un contact verbal, sans dépasser la dose cumulative de 2 mg. Les réinjections se font ensuite à la demande en cas de ré-endormissement. Les avantages de ce protocole sont les suivants : possibilité de titration et d'adaptation des doses à chaque bolus, augmentation de

l'intervalle de temps entre 2 injections. L'autre possibilité est la perfusion continue, mais l'inconvénient est qu'il est alors difficile d'évaluer quand diminuer et arrêter l'administration. Le flumazénil peut être utilisé comme test diagnostique devant un coma calme et hypotonique sans anomalie ECG, ou pour maintenir un contact verbal en cas d'intoxication certaine aux benzodiazépines et en l'absence d'indication d'intubation et/ou de ventilation mécanique. Ses effets secondaires sont essentiellement marqués par des convulsions et un syndrome de sevrage en cas de prise chronique de benzodiazépines ou d'administration excessive. La principale contre-indication est l'intoxication poly-médicamenteuse associant un toxique pro-convulsivant. Enfin, rappelons le risque de réendormissement et d'inhalation à bas bruit : *"il ne faut pas perdre de vue un patient qui se réveille sous Anexate®"*.

3.2. Intoxication aux opiacés

(Diapo 44). Les intoxications par opiacés sont caractérisées par un myosis très serré et une dépression respiratoire avec hypoventilation alvéolaire responsable d'une hypercapnie et d'une hypoxémie. Rappelons que dans ce cas le principal élément de surveillance est la fréquence respiratoire. En effet, *la SpO₂, surtout si le malade est soumis à une oxygénothérapie, "n'alertera" que trop tardivement*, pour un niveau de ventilation alvéolaire inférieur à 3 l/min et une hypercapnie déjà sévère (cf. équation des gaz alvéolaires et courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine).

Le traitement est essentiellement symptomatique et la place de la Naloxone doit être discutée. **(Diapos 45 et 46).** La Naloxone (Narcan®) est l'antidote spécifique des intoxications aux opiacés. Elle a une très grande affinité pour les récepteurs morphiniques. Son efficacité sur la buprénorphine (Subutex®) est plus aléatoire. Son délai d'action est court, 1 à 3 minutes, ainsi que sa demi-vie, inférieure à 1 heure. Elle ne modifie que l'expression clinique de l'intoxication, essentiellement marquée par un myosis et surtout une hypoventilation alvéolaire avec bradypnée. La durée de l'intoxication n'est pas modifiée et la surveillance doit être aussi prolongée que si l'on avait laissé l'intoxication évoluer spontanément. Le risque est la re-morphinisation. Comme pour l'Anexate®, après une dose initiale recherchée de façon empirique par des bolus intraveineux toutes les 2 à 3 minutes, l'entretien peut se faire par des réinjections itératives titrées à la demande, ou par une perfusion à débit continu. Le but est ici d'obtenir une fréquence respiratoire supérieure à 12 cycles/min, sans provoquer de syndrome de sevrage ni de sortie prématurée. Son utilisation nécessite la correction préalable d'une hypoxémie et/ou d'une hypercapnie.

3.3. Intoxications aux barbituriques

(Diapos 47 et 48). Les intoxications aux barbituriques sont de moins en moins fréquentes. Elles sont responsables d'un coma calme hypotonique avec myosis et dépression respiratoire. Il faut noter la particulière fréquence de l'hypothermie et de la rhabdomyolyse. Le traitement est symptomatique. La décontamination digestive peut être discutée en cas d'intoxication comateuse sous couvert de protection des voies aériennes. Il n'existe pas d'antidote. Il s'agit d'une des dernières indications de diurèse osmotique alcaline (**cf. diapo 31**) en cas de barbituriques lents avec troubles de conscience. Dans ce cas, la diurèse osmotique alcaline est poursuivie jusqu'au réveil du patient.

3.4. Intoxications à l'acide valproïque

(Diapos 49 à 53). Brièvement, l'**acide valproïque** (Dépakine[®], Dépamide[®]) représente un exemple de toxique pour lequel l'accélération d'un métabolisme inactivateur peut représenter un traitement antidotique. En cas d'intoxication grave, cet anticonvulsivant peut être responsable d'un coma, de complications hémodynamiques et sur le plan biologique d'anomalies métaboliques associant hyperamoniémie, cytolysé hépatique et acidose lactique. Le taux de carnitine est diminué à l'origine d'une déviation du métabolisme de l'acide valproïque vers des dérivés hépatotoxiques. L'administration de carnitine normalise la voie principale de métabolisation.

L'administration de Levocarnil[®] se fait par voie intraveineuse et est guidée par le pH artériel, le taux de lactates et l'amoniémie. En général, l'amélioration clinique et biologique est rapide.

3.5. Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique

(Diapos 54 à 58). Ces 2 syndromes, très proches l'un de l'autre sur le plan de la présentation clinique, peuvent survenir en cas d'intoxication mais également en début de traitement ou lors de modifications thérapeutiques. Leur évolution spontanée est très péjorative. En dehors du traitement symptomatique, réhydratation et refroidissement, ils relèvent chacun d'un traitement spécifique : dantrolène (Dantrium[®]) pour le syndrome malin des neuroleptiques, cyproheptadine (Periactine[®]) pour le syndrome sérotoninergique.

4. Cardiotropes et principaux cardiotoxiques

(Diapo 59). Lorsque l'on parle de cardiotoxiques, on pense bien évidemment aux médicaments cardiotropes, essentiellement les anti-arythmiques quel que soit leur mode

d'action, mais d'autres classes médicamenteuses sont potentiellement cardiotoxiques, notamment certains psychotropes. Enfin, de nombreuses substances non médicamenteuses peuvent être à l'origine d'une défaillance cardiocirculatoire.

Il n'est bien sûr pas question de traiter toutes ces substances potentiellement cardiotoxiques. Nous nous limiterons à décrire les particularités cliniques et thérapeutiques des produits à effet stabilisant de membrane (anti-arythmiques de classe I et autres substances à effet stabilisant de membrane [ESM], principalement antidépresseurs cycliques, chloroquine et certains bêtabloquants), des bêtabloquants ((anti-arythmiques de classe II), des inhibiteurs calciques (anti-arythmiques de classe IV), des digitaliques et d'un psychotrope, le méprobamate.

(Diapos 60 à 64). La fréquence des intoxications par cardiotoxiques est en augmentation ces dernières décennies, que ce soit aux Etats-Unis ou en France. Ceci est probablement à mettre en rapport avec la prescription de plus en plus large de cardiotropes, notamment les anti-arythmiques. Ils représentent environ 5% des intoxications médicamenteuses, avec une mortalité bien supérieure à la mortalité globale des intoxications "tout venant" et une particulière gravité pour les stabilisants de membrane et les inhibiteurs calciques, alors que le pronostic des intoxications aux digitaliques est en nette amélioration.

(Diapos 65, 66 et 67). Comme déjà souligné, il est important de comprendre le ou les mécanisme(s) de toxicité cardiocirculatoire potentiel(s) : toxicité indirecte (hypovolémie, hypoxie, troubles métaboliques, etc...) et toxicité directe sur le cœur et les vaisseaux qui peuvent relever de mécanismes diversement associés : inhibition des canaux ioniques (Na^+ , K^+ , Ca^{++}), effets stimulants ou bloquants du système nerveux autonome (SNA). La toxicité cardiocirculatoire peut être liée également à un effet inotrope négatif direct (exemple : colchicine, méprobamate) ou à un effet vasodilatateur direct (méprobamate, inhibiteurs calciques).

Les effets cliniques qui en résultent en termes de fréquence cardiaque, troubles de l'excitabilité, troubles de la conduction et leur étage, dépression de la contractilité myocardique et vasomotricité sont ainsi différents selon la classe médicamenteuse ou le produit en cause.

(Diapos 68 et 69). Les anti-arythmiques, toutes classes de Vaughan-Williams confondues, sont les plus fréquents. Ils sont caractérisés par un index thérapeutique étroit et donc une marge entre taux non toxique et taux toxique faible. La mortalité globale est supérieure à 10% avec une particulière sévérité pour les anti-arythmiques de classe I (ESM) et le Vérapamil (Isoptine[®]) pour les anti-arythmiques de classe IV.

Il faut retenir que la symptomatologie cardiovasculaire peut survenir brutalement "*en plein ciel serein*", parfois précédée par des signes d'alarme neurologiques, neurosensoriels et digestifs. L'existence d'une acidose lactique est le témoin de la sévérité du retentissement cardiovasculaire. L'hypokaliémie est fréquente, à la fois en rapport avec la sévérité de l'intoxication mais aussi facteur aggravant.

4.1 Anti-arythmiques de classe I (effet stabilisant de membrane)

(Diapo 70). Les toxiques avec effet stabilisant de membrane sont surtout représentés par les **anti-arythmiques de classe I** et agissent essentiellement en bloquant les courants sodiques (Flécaïne[®], Rythmodan[®], par exemple).

(Diapo 71). Cependant, de nombreux médicaments et certaines substances illicites ont également un effet stabilisant de membrane et donc le même potentiel toxique cardiovasculaire. Ils relèvent de la même prise en charge.

(Diapos 72, 73 et 74). Sur le plan clinique, il faut de nouveau insister sur le fait que ces produits ont une marge entre taux toxique et taux thérapeutique étroite et que *les complications cardiovasculaires peuvent survenir très précocement et brutalement, "en plein ciel serein", ce qui justifie un transport médicalisé même chez un patient initialement asymptomatique.* Sur le plan ECG, les stabilisants de membrane sont le plus souvent responsables d'une bradycardie, puis d'un allongement du QT, de troubles de conduction à type de bloc intraventriculaire parfois monstrueux et/ou de bloc auriculoventriculaire. Tous les troubles du rythme peuvent se voir. L'état de choc est lié à l'effet inotrope négatif de ces substances. Un arrêt cardiaque peut survenir à tout moment.

(Diapos 75, 76 et 77). La décontamination digestive doit être la plus précoce possible : lavage gastrique chez un patient conditionné, charbon activé à dose répétée.

L'antidote des substances à effet stabilisant de membrane est le *lactate de sodium* qui s'administre par doses fractionnées de 250 ml jusqu'à une dose totale maximale de 750 ml avec adjonction de potassium et surveillance de la kaliémie. Le lactate de sodium est indiqué en cas de troubles de la conduction, troubles du rythme et état de choc, dont il ne constitue cependant pas le seul traitement. Les critères d'efficacité sont la correction du QT et du QRS. En cas de collapsus cardiovasculaire, le remplissage vasculaire doit être modéré au mieux guidé par un monitoring hémodynamique quel qu'il soit. Dans la mesure où il s'agit le plus souvent d'un état de choc par défaillance cardiaque associée à une vasoplégie, l'administration d'amines inotropes positives et vaso-actives est nécessaire et parfois à très fortes doses. Les plus utilisées sont l'*adrénaline* ou l'*association dobutamine et noradrénaline*.

En cas de troubles conductifs sévères ne répondant pas au lactate de sodium et à la perfusion de bêtamimétiques, un entraînement électro-systolique peut être envisagé, soit interne soit externe, dont l'efficacité est aléatoire. En cas de troubles du rythme, la plupart des anti-arythmiques sont bien évidemment contre indiqués. Seul le *choc électrique externe* est éventuellement efficace. Les *sels de magnésium* peuvent être utiles. L'administration d'insuline euglycémique est actuellement aussi proposée pour les toxiques avec ESM (cf : inhibiteurs calciques).

Enfin, en cas d'intoxication grave, il faut savoir penser à l'hémo perfusion et/ou à l'assistance circulatoire, dont les chances de succès sont d'autant plus importantes qu'elles auront été envisagées précocement et mises en œuvre dans de bonnes conditions.

4.2. Autres toxiques à effet stabilisants de membrane

(Diapo 78). De nombreuses autres substances ont un ESM, tels que certains bloquants, les antidépresseurs cycliques, certains antipaludéens, antalgiques, neuroleptiques, anti épileptiques ou récréatifs, etc... Ils relèvent de la même prise en charge. Seules les spécificités des antidépresseurs et de la nivaquine seront résumées.

4.2.1. Antidépresseurs

(Diapos 79 à 82). Les **antidépresseurs polycycliques** sont des substances à effet stabilisant de membrane mais ils possèdent aussi des propriétés anti-cholinergiques. Dans les intoxications graves, il existe une encéphalopathie avec troubles de conscience, coma agité, signes d'irritation pyramidale et syndrome atropinique (mydriase, rétention aiguë d'urine et possibilité de convulsions). Sur le plan cardiovasculaire, la symptomatologie est superposable à celle décrite pour les anti-arythmiques de classe I.

(Diapos 83 et 84). Cependant, ici le signe ECG le plus précoce est une tachycardie (effet anti-cholinergique) associée à un allongement du QT, suivi de troubles de la conduction intraventriculaire avec élargissement du QRS (effet SM). Il a été décrit une relation entre durée du QRS et risque de convulsions.

(Diapo 85). Le syndrome de Brugada, qui associe bloc de branche droit et sus décalage du segment ST, est typique et on voit ici son évolution et sa disparition après perfusion de lactate de sodium ou de bicarbonate molaire.

(Diapo 86). En dehors du traitement symptomatique des convulsions par Valium® ou Rivotril®, la prise en charge des complications cardiovasculaires des antidépresseurs cycliques est superposable à celle des autres stabilisants de membrane.

(Diapo 87). Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) sont globalement responsables d'intoxications moins graves que les antidépresseurs polycycliques. En cas de symptomatologie clinique et/ou électro-cardiographique, la prise en charge est superposable à celle des autres antidépresseurs.

4.2.2. Chloroquine

(Diapos 88 à 91). La chloroquine (Nivaquine®) est un antipaludéen de synthèse qui possède aussi des effets stabilisant de membrane à l'origine d'intoxications graves avec risque d'arrêt cardiorespiratoire brutal. Ce risque est maximal entre 30 minutes et 6 heures après l'ingestion mais persiste pendant au moins 48 heures. Les signes d'alarme sont neurosensoriels (troubles visuels, auditifs et de la conscience) et digestifs.

La prise en charge a été très bien codifiée par une conférence de consensus de la Société de Réanimation de Langue Française publiée en 1988 et dont les recommandations restent d'actualité. La décision thérapeutique est prise sur les éléments suivants : la DSI ($< 2g$, entre 2 et 4g, $\geq 4g$), le délai de prise en charge ($< 6h$ ou $\geq 6h$) et l'existence de signes cliniques et/ou ECG de gravité **(Diapo 89)**. Il faut noter la particulière fréquence de l'hypokaliémie, de mécanisme mal précisé, signe de gravité mais aussi facteur aggravant. Sur cette base, un *algorithme décisionnel* a été élaboré **(Diapo 91)**. La particularité supplémentaire est qu'il existe ici un antidote spécifique, le *diazépam* (Valium®) dont le mécanisme d'action précis n'est pas très clair. Il est amusant de rappeler que la découverte de l'intérêt du Valium® dans ces intoxications a été mise en évidence sur des études rétrospectives africaines dans lesquelles les auteurs avaient constaté que le pronostic et l'évolution des intoxications graves à la chloroquine étaient plus favorables chez les patients ayant pris conjointement du Valium®.

4.3. Bétabloquants

(Diapos 92 et 93). Parmi les cardiotoxiques, les intoxications aux bétabloquants (anti-arythmiques de classe II) sont celles qui ont le meilleur pronostic (mortalité $< 0,5\%$ - série personnelle Calmette), la seule réserve étant pour ceux avec effet stabilisant de membrane (propanolol ou Avlocardyl®, par exemple) et pour le Sotalol (Sotalex®), en raison de son effet anti-arythmique de classe III (effets sur les courants potassiques), et peuvent être à l'origine d'une symptomatologie particulièrement sévère. Il faut noter qu'à doses toxiques le caractère cardio-sélectif classique de certaines molécules disparaît.

(Diapo 94). Les effets toxiques des bétabloquants sont polymorphes mais la gravité dépend essentiellement de la toxicité cardiovasculaire.

(Diapos 95 et 96). Il peut s'agir d'une simple bradycardie sinusale, éventuellement associée à une hypotension artérielle sans véritable choc. Les troubles de conduction les plus fréquents se situent à l'étage auriculaire et auriculoventriculaire. Il s'agit de blocs auriculoventriculaires (BAV) de tout type, les QRS sont le plus souvent fins. Les troubles du rythme sont plus rares sauf avec le Sotalol (Sotalex[®]). Les effets inotropes négatifs des bêtabloquants peuvent être responsables d'un collapsus cardio-circulatoire puis d'un arrêt cardio-circulatoire qui survient le plus souvent en asystolie ou en dissociation électromécanique. Les troubles du rythme ventriculaire sont moins fréquents.

(Diapos 97 et 98). Les intoxications au Sotalol, en raison de son effet anti-arythmique de classe III (inhibition des canaux potassiques) sont particulières : on note une bradycardie sévère avec allongement du QT, survenue d'extrasystoles ventriculaires avec, lorsqu'elles "tombent" sur l'onde T, risque de passage en torsade de pointe.

(Diapos 99 à 102). En dehors de la décontamination digestive (surtout pour les formes à libération prolongée) et de la réanimation symptomatique, le traitement spécifique antidotique repose sur l'administration titrée d'Isoprénaline (Isuprel[®]), d'abord en bolus puis à débit continu. A condition de savoir "*mettre la dose*", ces intoxications finissent presque toujours par répondre à l'antidote. L'efficacité est jugée sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle.

Le Glucagon[®] est un autre antidote des intoxications aux bêtabloquants. Certains l'utilisent en première intention, d'autres en complément de l'Isuprel[®] quand de fortes doses sont nécessaires. Il agit en activant directement une adénylcyclase indépendante de celle associée aux récepteurs bêta, court-circuitant la liaison toxique - récepteur. Il s'administre par voie intraveineuse : bolus de 5 à 10 mg puis entretien en perfusion continue à une dose variant de 1 à 5 mg/h. Il doit être conservé au réfrigérateur.

Si le traitement est bien conduit, il est très rare que ces intoxications nécessitent des thérapeutiques plus exceptionnelles telles que l'épuration par hémoperfusion et/ou l'assistance circulatoire.

4.3. Inhibiteurs calciques

(Diapos 103, 104 et 105). Les inhibiteurs calciques (anti-arythmiques de classe IV) inhibent les canaux calciques et sont responsables d'un effet inotrope négatif, d'une vasoplégie, d'une bradycardie sévère et de troubles de conduction, surtout auriculoventriculaires.

Cependant, selon la classe d'inhibiteur calcique, l'intensité respective de ces effets est variable avec une particulière gravité pour le vérapamil (Isoptine[®]) puis le diltiazem

(Tildiem®). Ils sont métabolisés en métabolites actifs, ce qui explique la prolongation de la symptomatologie de l'intoxication.

(Diapos 104 à 108). Le tableau clinique est marqué par un choc cardiogénique avec vasoplégie, bradycardie et blocs auriculoventriculaires de tout type pouvant évoluer vers un arrêt circulatoire en asystolie.

(Diapos 109, 110 et 111). La prise en charge, tant en termes de décontamination digestive que de traitement symptomatique des complications cardio-circulatoires, est superposable à celle décrite pour les stabilisants de membrane, sauf que le lactate de sodium n'est pas indiqué ici. Pour les inhibiteurs calciques, il existe de plus deux traitements spécifiques :

- *l'administration de chlorure de calcium* en bolus lent, suivi en cas de réponse positive par une perfusion continue qui nécessite un abord veineux central (risque de nécrose cutanée) ;
- *l'administration d'insuline euglycémique*, traitement antidotique dont le mécanisme d'action passe par la correction des effets périphériques du toxique (effet inotrope positif et correction de l'insulino-résistance). Le schéma thérapeutique proposé est assez bien codifié : il s'agit d'administrer en bolus puis à débit continu de hautes doses d'insuline et d'assurer un apport glucosé pour maintenir une glycémie normale. Ce traitement nécessite une surveillance étroite de la glycémie et de la kaliémie.

Ici encore, il faut penser aux techniques plus exceptionnelles (hémoperfusion et/ou assistance circulatoire extra-corporelle) sans attendre "la catastrophe".

4.4. Méprobamate

(Diapos 112 à 116). Le méprobamate (Equanil®, Mépronizine®) est prescrit comme tranquillisant ou hypnotique. A dose toxique (supérieure à 4 g), il est responsable de troubles neurologiques avec coma calme hypotonique, avec hyporéflexie et *mydriase*, et de troubles cardiovasculaires qui en font toute la gravité. Il s'agit d'un choc mixte, cardiogénique par action inotrope négative, et vasoplégique, parfois associé à un œdème pulmonaire.

Par contre, le méprobamate est sans effet sur la conduction et/ou l'excitabilité et *l'ECG est normal*.

De plus, contrairement aux autres cardiotoxiques, non seulement l'ECG est normal, mais il existe aussi un grand parallélisme entre troubles de conscience, sévérité de la défaillance cardiovasculaire et taux sériques.

Ceci signifie qu'en cas de suspicion d'intoxication au méprobamate, un état de choc sans trouble de conscience et/ou la présence d'anomalies à l'ECG doivent faire suspecter la prise associée d'un autre cardiotoxique.

(Diapo 117). La décontamination digestive est essentielle. En effet, les comprimés de méprobamate ont une forte tendance à former des bézoards et des *conglomérats gastriques* (parfois radiologiquement visibles). Le lavage gastrique doit donc être abondant, éventuellement répété devant une ré-aggravation du tableau clinique, et suivi de l'administration de charbon activé à doses multiples.

En cas d'état de choc, un remplissage vasculaire prudent peut être réalisé en première intention. En l'absence d'amélioration et sous couvert d'un monitoring hémodynamique, le traitement repose sur l'administration de dobutamine, rapidement associée à la noradrénaline en cas d'efficacité insuffisante.

Ici encore, il faut penser aux techniques plus exceptionnelles (hémoperfusion et/ou assistance circulatoire extra-corporelle) sans attendre "la catastrophe". Le méprobamate est en effet un excellent candidat à l'hémoperfusion en raison de ces caractéristiques toxicocinétiques. L'amélioration clinique au cours de l'épuration est rapide et spectaculaire.

4.5. Intoxication aux digitaliques

(Diapos 118, 119 et 120). L'immunothérapie a révolutionné le pronostic des intoxications digitaliques. La gravité de ces intoxications réside dans une toxicité prolongée associant dépression de la conduction et augmentation de l'excitabilité cardiaque.

Les intoxications volontaires (milieu médical ou paramédical +++) sont souvent graves mais actuellement moins fréquentes que les accidents de surdosage. Le tableau associe typiquement des signes digestifs, des signes neurosensoriels avec troubles de la vision des couleurs, et bien sûr des signes cardiovasculaires qui en font toute la sévérité. De façon imprévisible et concomitante, peuvent survenir des troubles de conduction et des troubles du rythme.

Sur le plan biologique, l'hyperkaliémie est un excellent reflet de la gravité. En effet, les digitaliques bloquent la pompe Na^+ / K^+ ATP ase membranaire, entraînant une sortie de K^+ du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire. Parallèlement le rapport Na^+ intracellulaire/ Na^+ extracellulaire augmente, ce qui stimule l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ avec une sortie de 3 Na^+ et une entrée intracellulaire de 1 Ca^{++} pour corriger ce rapport. Ces phénomènes expliquent l'augmentation de la kaliémie au cours des intoxications aux digitaliques et la contre-indication de l'administration de sel de calcium, dans la mesure où la concentration intracellulaire de Ca^{++} est augmentée.

(Diapo 121). Il est important de dégager rapidement des critères pronostiques qui permettront avec les signes cliniques de guider l'indication de l'immunothérapie.

(Diapos 122 et 123). Le signe le plus précoce est une bradycardie sinusale puis, sans prémisse, peuvent apparaître n'importe quels troubles de la conduction (BAV I à III) et/ou de l'excitabilité.

(Diapo 124). Le traitement symptomatique repose sur la décontamination digestive, notamment l'administration répétée de charbon activé, l'injection d'atropine en cas de bradycardie, de Dilantin® en cas de troubles du rythme et la correction des troubles hydroélectrolytiques. Certaines manœuvres sont inutiles et dangereuses : la pose d'une sonde d'entraînement électrosystolique et surtout l'administration d'isuprel qui risquent de déclencher des troubles du rythme. Rappelons que les sels de calcium sont contre-indiqués (cf : ci-dessus). Enfin, il faut éviter toute manœuvre qui risque d'augmenter l'hypertonie vagale (ou les réaliser sous couvert d'atropine).

(Diapo 125). Le traitement spécifique repose sur l'administration d'anticorps anti-digitaliques (Digidot® ou Digibind® deux fois moins concentré). L'immunothérapie agit en redistribuant le toxique dans l'organisme. En effet, les anticorps se lient au toxique et forment un complexe toxique-anticorps, diminuant ainsi sa forme libre et favorisant sa redistribution depuis les tissus (compartiments périphériques) vers le compartiment sérique (ou central). L'action de la substance en cause est ainsi neutralisée puis le complexe est éliminé par voie rénale sous forme inchangée.

Le délai d'action est rapide, 30 minutes environ. Les complexes anticorps-antigènes sont ensuite éliminés dans les urines avec une demi-vie d'une vingtaine d'heures, parfois plus longue en cas d'insuffisance rénale.

(Diapo 126). Des formules existent pour calculer la quantité de digitaliques présente dans l'organisme pour la Digitaline® et la Digoxine® soit à partir de la DSI, soit à partir de la concentration plasmatique quand elle est connue. Ceci permet d'évaluer la quantité d'anticorps à injecter. Ces formules ne sont correctement utilisables qu'en cas d'intoxication aiguë et si le dosage n'est pas réalisé trop précocément après l'ingestion (4 heures environ).

(Diapo 127). En pratique, en fonction de l'existence de signes de gravité et/ou de critères pronostiques péjoratifs, la neutralisation sera soit équi-molaire, soit semi-molaire.

(Diapo 128). Le résultat est le plus souvent rapide et spectaculaire.

5. Thérapeutiques plus exceptionnelles

(Diapos 129, 130 et 131). Des techniques plus exceptionnelles, telles que l'épuration par hémoperfusion ou l'assistance circulatoire extra-corporelle, doivent être envisagées en cas d'intoxications graves par cardiotoxiques ne répondant pas à un traitement médical optimal.

5.1. Hémoperfusion

(Diapos 132 et 133). L'idée de "détoxifier" l'organisme par du charbon remonte à l'Egypte ancienne, mais ce n'est qu'à partir de la moitié du XX^{ème} que le développement de dispositifs biocompatibles a réellement permis l'utilisation de l'hémoperfusion en thérapeutique et en particulier en toxicologie.

Le principe consiste à faire passer le sang directement au contact d'un adsorbant (le plus souvent du charbon activé) au niveau duquel se réalisent des phénomènes d'adsorption et de désorption. Son efficacité en terme d'extraction dépend donc des caractéristiques de l'adsorbant et, comme toute technique d'épuration extrarénale mais dans une moindre mesure, des propriétés physicochimiques du toxique et de sa cinétique.

- Le charbon est capable d'adsorber un grand nombre de substances. Le pouvoir adsorbant de la colonne dépend du poids de charbon qu'elle contient et de la taille des granules de charbon qui conditionnent la surface d'adsorption, de l'épaisseur et de la porosité de l'enrobage des granules, dont la nature détermine aussi la biocompatibilité et la tolérance.

- Contrairement à l'hémodialyse et/ou à l'hémofiltration, les propriétés physicochimiques du toxique n'interfèrent que peu sur l'efficacité de l'hémoperfusion. Le poids moléculaire n'est pas un facteur limitant car il s'agit ici de phénomènes d'adsorption et non de diffusion et/ou de filtration. Par ailleurs, la plupart des substances toxiques ayant une plus grande affinité pour le charbon que pour les protéines, le pourcentage de liaison protéique intervient peu.

- En fait, comme pour toute épuration extrarénale le facteur limitant principal est la toxicocinétique de la substance, c'est-à-dire surtout son volume de distribution. Si le volume de distribution est important, le toxique va diffuser d'un compartiment à l'autre plus ou moins rapidement en fonction d'une constante de vitesse de diffusion (K). Celle-ci conditionne l'efficacité de l'épuration. Si cette constante est rapide, la redistribution entre les compartiments est instantanée et l'épuration des différents secteurs (sérique, intercellulaire, intracellulaire) est simultanée. Par contre, si elle est lente, le compartiment central (sérique) peut être totalement épuré en fin de séance, avec des taux sériques quasi-nuls mais une quantité extraite relativement faible par rapport à celle encore présente dans l'organisme. Ceci explique en partie les phénomènes de rebond qui peuvent être constatés au décours de l'épuration, obligeant alors à réaliser plusieurs séances.

Pour en savoir plus : voir article joint au cours.

5.2. Assistance circulatoire

(Diapo 134). Dans le cadre de la toxicologie grave, il s'agit d'assurer à la fois un support circulatoire et respiratoire. L'ECMO, ou plus exactement l'assistance circulatoire, est veino-artérielle. Il s'agit donc d'une assistance droite et gauche qui intègre une pompe, un oxygénateur et un circuit paracorporel relié au patient par 2 canules, l'une pour le drainage du sang insérée le plus souvent par veine fémorale dans la veine cave, l'autre pour la réinjection du sang oxygéné dans l'aorte par une canule artérielle insérée le plus souvent dans l'artère fémorale.

Les principes et la surveillance de l'ECMO seront détaillés ailleurs.

Pour en savoir plus : voir aussi article joint au cours.

L'assistance circulatoire doit être envisagée au cours des intoxications par cardiotoxiques, et en particulier par stabilisants de membrane, avec choc réfractaire ne répondant pas au traitement y compris l'hémoperfusion, et *a fortiori* en cas d'arrêt cardiocirculatoire.

(Diapo 135). *Les deux techniques, assistance circulatoire et hémoperfusion, ne sont pas antinomiques et peuvent être associées de façon complémentaire.*

Par conséquent, *en cas d'échec d'un traitement médical bien conduit, voire même parfois d'emblée, il faut penser à rapprocher ces patients d'un centre de référence dans lequel des techniques plus exceptionnelles peuvent être rapidement mises en œuvre si nécessaire.*

Conclusions : quelques messages

(Diapo 136 à 139). Il est impossible de conclure en faisant une synthèse globale d'un domaine aussi vaste, d'ailleurs bon nombre d'autres intoxications graves n'ont pas été abordées ici.

Cependant, quelques messages peuvent à nouveau être soulignés. Ils sont donnés de façon non exhaustive et sans ordre d'importance.

- En cas d'intoxication par des substances cardiotoxiques, il faut toujours exiger un transport médicalisé, même si le patient est asymptomatique.
- Toute intoxication grave doit être hospitalisée en réanimation.
- La réanimation d'un arrêt cardiocirculatoire doit être prolongée car en cas de toxiques fonctionnels, la récupération peut se faire *ad integrum*.
- Devant un coma toxique, l'existence d'une mydriase peut être en rapport avec le toxique lui-même (carbamates, polycycliques, etc...), la thérapeutique (adrénaline) ou les perturbations métaboliques. Elle ne doit donc pas conduire à un arrêt prématuré de la réanimation.

- La ventilation mécanique peut être nécessaire même en l'absence de troubles de conscience, particulièrement pour les substances cardiotoxiques.
- L'hypovolémie et/ou les perturbations hydroélectrolytiques doivent être corrigées car elles peuvent majorer la symptomatologie.
- Pour les toxiques qui peuvent bénéficier d'une technique particulière (exsanguinotransfusion, hémoperfusion, assistance circulatoire), il est préférable de rapprocher précocement le patient d'un centre de référence capable de la mettre en œuvre sans délai dans de bonnes conditions.
- Pour terminer, s'il s'agit d'une intoxication volontaire, il ne faut pas oublier la prise en charge psychiatrique.

Références

(Diapo 140).