

Mise au point

Peut-on définir le choc cardiogénique réfractaire au cours des intoxications aiguës ?

Refractory cardiogenic shock during acute poisonings: for a more precise definition?

N. Deye *, B. Mégarbane, G. Guerrier, F. Baud

Service de réanimation médicale et toxicologique, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

Résumé

Le choc correspond à une insuffisance circulatoire aiguë dont la conséquence est l'hypoperfusion tissulaire. Le choc réfractaire traduit sa persistance malgré l'optimisation des thérapeutiques conventionnelles maximales. Le choc cardiogénique est responsable d'une mortalité élevée dans les étiologies toxiques (médicaments à effet stabilisant de membrane) et non toxiques (syndromes coronariens aigus principalement). L'étude des paramètres cliniques, biologiques et hémodynamiques, l'étude des facteurs prédictifs de mortalité et des thérapeutiques utilisés peuvent contribuer à la définition quantitative du choc cardiogénique réfractaire. Le parallèle entre origines ischémique et toxique semble utile, certaines thérapeutiques étant communes : catécholamines et éventuel remplissage vasculaire, guidés par les mesures hémodynamiques, entraînement électrosystolique, ventilation mécanique, contre-pulsion diastolique et assistance circulatoire... Aucun consensus précis concernant la définition du choc cardiogénique réfractaire ne semble admis pour définir le seuil maximal thérapeutique au-delà duquel le choc devient réfractaire. Une hypoperfusion tissulaire persistante semble indispensable au diagnostic. Si le diagnostic de choc réfractaire impose d'avoir employé toutes les thérapeutiques validées, les traitements innovants pourraient également servir dans un futur proche à sa caractérisation. Une définition précise et consensuelle permettrait l'adoption de recommandations, la réalisation d'essais thérapeutiques et la mise en route précoce de thérapeutiques d'exception salvatrices. Pour les médicaments cardiotoxiques notamment, l'assistance circulatoire pourrait représenter une alternative prometteuse dans le traitement des chocs cardiogéniques réfractaires.

© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Shock is defined as a circulatory failure resulting in organ hypoperfusion. Refractory shock is defined as a shock unresponsive to conventional therapies despite treatment optimisation and maximisation. Cardiogenic shock is a major cause of death and can result from intoxications (membrane stabilising agents) or non toxic conditions (acute coronary syndrome principally). Quantitative assessment of the refractory cardiogenic shock can be approached considering clinical biological and hemodynamic parameters, predictive factors of mortality and the whole treatments used in such cases. Some therapeutics are efficient in both ischemic and toxic etiologies and could help for its definition: catecholamines and sometimes vascular repletion depending on hemodynamic measurements, electrosystolic stimulation, mechanical ventilation, diastolic counterpulsation and circulatory assistance... No consensus is actually admitted to clearly define when a cardiogenic shock become refractory including an absence of an upper level threshold for catecholamine infusion. Persistent organ hypoperfusion is mandatory for its definition despite use of every available treatment. In the next future new therapeutics should be helpful for characterisation of refractory cardiogenic shock. A more precise definition could help to establish new guidelines and to perform further clinical studies in these cases. Thus the early use of extra corporeal life support should be considered as a promising method when poison is responsible for a refractory cardiogenic shock.

© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Choc cardiogénique ; Choc toxique ; Choc réfractaire ; Effet stabilisant de membrane ; Assistance circulatoire

Keywords: Cardiogenic shock; Toxic shock; Refractory shock; Membrane stabilising agents; Extra corporeal life support

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicolas.deye@lrp.aphp.fr (N. Deye).

1. Introduction

La définition médicale du mot réfractaire est l'absence de réaction ou la résistance d'un organisme à un traitement. Est réfractaire une situation clinique échappant aux thérapeutiques conventionnelles maximales. Pour approcher la définition du choc réfractaire, nous rappellerons dans un premier temps quelques données physiopathologiques pour préciser si le mécanisme du choc réfractaire est actuellement suffisamment compris. Après avoir fait un parallèle entre chocs cardiogéniques réfractaires d'origine toxique et d'origine non toxique, nous retracerons les principaux essais thérapeutiques récents en cardiologie et en toxicologie pour évaluer si le traitement du choc dit réfractaire est optimisé et suit les données récentes de la littérature.

2. Épidémiologie du choc cardiovasculaire réfractaire toxique

La fréquence du choc cardiovasculaire lors des intoxications aiguës reste difficile à évaluer. Aucun registre ne permet actuellement d'en estimer la fréquence. Le caractère réfractaire de l'intoxication, pouvant être indirectement approché par le nombre de décès, n'est également pas disponible.

Aux États-Unis, l'insuffisance circulatoire est l'une des principales causes de décès lors des intoxications aiguës. Le taux de mortalité globale des intoxications y est d'environ 1 % [1]. Cependant, la mortalité atteint 10 % dans les intoxications par les médicaments cardiotoxiques comme les antiarythmiques. En 2002, la seconde cause de mort toxique concernait les antidépresseurs polycycliques, principalement l'amitriptyline. L'un des effets cardiovasculaires indésirables fréquent et potentiellement mortel induit par ces antidépresseurs est leur effet stabilisant de membrane (ESM). Les médicaments cardiovasculaires représentaient la quatrième cause de décès. Le nombre de cas d'intoxications fatales survenues en 2003 aux États-Unis reste globalement similaire pour les agents cardiovasculaires [2].

Les données de 1554 intoxications hospitalisées dans le service de réanimation médicale de l'hôpital Lariboisière à Paris entre 1998 et 2002 permettent de retrouver un taux de mortalité globale de 4 % (60 patients). Sur 164 patients présentant un état de choc, la mortalité s'élève à 22 % (37 patients).

3. Physiopathologie et définitions

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 [3]. 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 œsophagien, 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 [4–7].

Le diagnostic de choc cardiogénique peut être retenu si les critères suivants sont présents [8–10] :

- le malade présente des signes cliniques de choc : pression artérielle systolique (PAS) inférieure à 90 mmHg persistante au-delà de 30 minutes — ou diminution de la PAS de plus de 30 mmHg par rapport aux valeurs usuelles ou pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à 65 mmHg — 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 [8]. 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 [8–10]. D'autres équipes ont proposé des valeurs seuils diagnostiques proches : PAPO limite de 18 mmHg [11] — valeur théorique permettant d'ailleurs de différencier l'œdème aigu pulmonaire cardiogénique du syndrome de détresse respiratoire aiguë [12] — voire PAPO supérieure à 20 mmHg [13] et un IC limite de 2 l/min par mètre carré [14]. Une différence artérioveineuse en oxygène supérieure à 5,5 ml/dl peut également aider au diagnostic de choc cardiogénique [9].

En cas d'étiologie non toxique, le caractère gauche, droit ou bilatéral de l'insuffisance cardiaque responsable de l'état de choc doit 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 (coa-

gulation intravasculaire disséminée), avec une acidose métabolique lactique par hypoperfusion tissulaire persistante.

4. Choc cardiogénique réfractaire (CCR) non toxique

4.1. Le CCR est une situation clinique fréquente en réanimation

Les principaux essais cliniques s'intéressant au CCR concernent surtout les pathologies cardiaques dont les syndromes coronariens aigus décompensés. Les complications hémodynamiques non mécaniques de l'infarctus du myocarde (IDM), consécutives à une défaillance de la pompe ventriculaire et liées à l'étendue de la nécrose myocardique, restent redoutables malgré les progrès thérapeutiques des dernières décennies. Le choc cardiogénique, d'incidence stable depuis 20 ans, complique environ 7 à 10 % des IDM en phase aiguë [15–17]. Il est encore actuellement la principale cause de décès après un IDM, avec une mortalité d'environ 70 % [8,10,15,16, 18–21]. Cinquante pour cent des décès surviennent dans les 48 premières heures d'hospitalisation.

4.2. La définition précise du CCR d'origine ischémique reste cependant non univoque

Peu d'études cliniques ont évalué la relation entre l'intensité du choc et son pronostic. Une évaluation quantitative de la sévérité du choc fondée sur une analyse clinique et biologique a été proposée en 1982 lors d'une étude rétrospective [22]. Cinq items représentatifs d'une dysfonction d'organe regroupant la PAS, la fréquence cardiaque, la diurèse horaire, l'excès de base et l'état de conscience ont été cotés de 0 à 3. La somme des cinq notes, appelée « score de choc » a permis de graduer le choc cardiogénique par sévérité croissante. L'ensemble des 62 patients étudiés ont présenté un score de plus de 5 (score moyen de $8,0 \pm 0,3$). Une modification récente de ce score a été proposée dans une étude rétrospective portant sur 64 chocs cardiogéniques consécutifs compliquant un IDM en phase aiguë [23]. La survenue d'une fibrillation ventriculaire ou d'un arrêt cardiaque entraînait une note maximale de trois points pour l'item « fréquence cardiaque ». La définition du sous-groupe « choc modéré » correspondait à un score de 4 à 8 et le sous-groupe « choc sévère » à un score d'au moins 9 (Tableau 1). En analyse multivariée, ce score a été retrouvé comme principal facteur prédictif du pronostic intrahospitalier et du risque de décès.

Les facteurs prédictifs de mortalité en cas de choc cardiogénique compliquant un IDM ont également été précisés a posteriori grâce aux études sur les effets bénéfiques de la revascularisation précoce. Un registre allemand de 1,333 cas d'IDM compliqués de choc cardiogénique (PAS inférieure à 90 mmHg ou nécessité de catécholamines pour maintenir une PAS supérieure à 90 mmHg) a retrouvé en analyse multivariée comme facteurs prédictifs de décès intrahospitalier : le délai prolongé entre le début des symptômes et la revascularisation, l'âge élevé, l'absence de mise en place d'endoprothèse, le caractère

Tableau 1
Évaluation quantitative du choc (d'après Ogawa et al. [22])

Score clinique	0	1	2	3
PAS (mmHg)	≥ 100	80–99	60–79	< 60
FC (c/min)	≤ 100	101–120	121–140	> 140 ^a
Excès de base (mEq/L)	≤ 5	6–10	11–15	> 15
Diurèse (ml/heure)	≥ 50	25–49	1–24	0
État de conscience	Alerte	Ralenti	Apathique	Comateux

^a les patients présentant une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque sont scorés à 3 (d'après Aiba et al. [23]). Choc modéré si score de 4 à 8. Choc sévère si score ≥ 9. PAS : pression artérielle systolique ; FC : fréquence cardiaque.

tritonculaire de l'atteinte coronarienne, et surtout l'échec de la revascularisation et le site antérieur de la lésion coronarienne [24]. Parmi les 41021 patients de l'étude GUSTO, 2968 patients ont présenté un état de choc cardiogénique, défini soit par une PAS inférieure à 90 mmHg pendant plus d'une heure malgré remplissage vasculaire, associée à des signes d'hypoperfusion tissulaire ou un IC ≤ 2,2 l/min par mètre carré avec PAPO supérieure à 18 mmHg, soit par la nécessité d'utiliser un agent inotrope positif pour maintenir une PAS supérieure à 90 mmHg [25]. Les principaux facteurs prédictifs de mortalité au 30^e jour de l'hospitalisation ont été : l'âge élevé, les signes cliniques en faveur d'une hypoperfusion tissulaire (troubles de conscience, extrémités froides et humides, oligurie inférieure à 30 ml/h), l'apparition secondaire du choc (après admission) surtout en cas d'insuffisance cardiaque initiale. La mortalité augmentait également si le débit cardiaque diminuait au-dessous de 5,1 l/min et si la PAPO augmentait au-delà de 20 mmHg. Les auteurs ont proposé, à partir de l'ensemble des facteurs pronostiques retrouvés, un score prédictif de mortalité fondé sur les caractéristiques du patient (âge, antécédents...) et ses paramètres cliniques (fréquence cardiaque, pression artérielle, signes d'hypoperfusion tissulaire...), ainsi que sur les valeurs hémodynamiques en cas de cathétérisme cardiaque droit (débit cardiaque et PAPO). De par sa complexité, ce score reste difficilement utilisable en pratique courante.

4.3. Parallèlement à ces facteurs prédictifs de décès, d'autres éléments, principalement thérapeutiques et le plus souvent étudiés prospectivement, contribuent à la définition du caractère réfractaire du choc cardiogénique d'origine ischémique. Les différents traitements usuellement employés dans la prise en charge du choc cardiogénique représentent en effet des étapes nécessaires avant de pouvoir évoquer son caractère réfractaire. En dehors des thérapeutiques médicamenteuses conventionnelles, ces traitements regroupent les techniques de revascularisation (au mieux par angioplastie sinon par thrombolyse ou chirurgie), les techniques de réduction d'un éventuel trouble du rythme, les techniques d'électroentraînement en cas de trouble conducteur symptomatique, les techniques d'assistance ventilatoire mécanique et les techniques de support hémodynamique, pharmacologique avec les catécholamines, ou mécanique avec la contre-pulsion diastolique (CPD) par ballonnet intra-aortique et l'assistance circulatoire extracorporelle.

Le monitoring hémodynamique dans ce contexte de choc cardiogénique peut être utile pour initier ou monitorer les thérapeutiques [9].

L'impact bénéfique de la ventilation avec une pression expiratoire positive (validée dans l'œdème pulmonaire aigu sévère d'origine cardiogénique) a été mis en avant dans la prise en charge du choc cardiogénique résistant au traitement médical et imposant le recours à la CPD [26]. Dans une étude non randomisée portant sur 28 patients ayant un IDM aigu compliqué de choc cardiogénique (PAS inférieure à 80 mmHg avec diurèse inférieure à 20 ml/h, confusion mentale et signes périphériques de bas débit cardiaque, persistant après une heure de thérapeutique médicale maximale incluant remplissage vasculaire, oxygénothérapie, morphine, nitrés, diurétiques, dobutamine jusqu'à 9 µg/kg par minute et dopamine jusqu'à 3,5 µg/kg par minute), la mise en route d'une ventilation mécanique contrôlée avec pression expiratoire de 10 cmH₂O s'est traduite par une diminution significative des doses de dobutamine, une amélioration clinique (fréquence cardiaque, diurèse), gazométrique (pH, PaO₂, PaCO₂) et hémodynamique (PAPO, IC) à la 2^e heure du traitement ainsi qu'une diminution significative de la durée de la CPD et de la mortalité. Dans cette étude, il est notable que la dose maximale des catécholamines y était précisée, permettant alors d'évoquer le diagnostic de choc réfractaire aux catécholamines.

Aucun consensus précis sur le type et les doses maximales de catécholamines employées pour atteindre le stade de CCR ne semble cependant admis.

Le type de catécholamine utilisée dans le traitement du choc pourrait intervenir dans la définition du CCR. La dobutamine est la thérapeutique de choix dans le choc cardiogénique, sauf en cas d'hypotension sévère où la dopamine puis la noradrénaline peuvent être utilisées [9]. Les inhibiteurs des phosphodiésterases (amrinone, énoximone et milrinone) augmentent la contractilité cardiaque mais également la mortalité de l'insuffisance cardiaque et semblent donc devoir être évitées [9,27]. Une étude portant sur 262 patients atteints de choc cardiogénique sur IDM (nécessité d'un support catécholaminergique pendant les 24 premières heures) ou présentant un arrêt cardiorespiratoire extrahospitalier sur IDM a retrouvé rétrospectivement en analyse multivariée comme facteur indépendant d'amélioration de la survie un âge plus jeune, un taux sanguin de CPK_{MB} plus faible et l'absence d'utilisation d'adrénaline en continu [28]. Si l'utilisation de l'adrénaline reste en effet controversée à cause de ses effets secondaires [29,30], ce résultat négatif sur la mortalité retrouvée pour l'adrénaline pourrait témoigner selon les auteurs de la sévérité plus grande des patients chez qui cette catécholamine a été utilisée.

Les doses de catécholamines semblent également devoir être considérées comme intervenant dans la définition du CCR. Une étude rétrospective évaluant la mortalité de trois groupes de patients bénéficiant de doses différentes de dobutamine dans le traitement d'un choc cardiogénique sur IDM avant mise sous CPD n'a retrouvé aucun survivant dans le groupe dobutamine supérieur à 8 µg/kg par minute, contrairement au groupe sans dobutamine et au groupe dobutamine inférieur à 7 µg/kg par minute [31]. Plus récemment [32], d'autres auteurs ont défini prospectivement le CCR après IDM par la coexistence d'une PAS progressivement décroissante en dessous de 100 mmHg avec signes d'hypoperfusion tissulaire périphérique persistant une heure après revascularisation percuta-

née, mise en place d'une CPD et d'une ventilation mécanique, furosémide ou au moins 100 cc de remplissage vasculaire (thérapeutiques adaptées aux mesures des pressions de remplissage) et perfusion d'au moins 7 µg/kg par minute de dopamine.

Une autre équipe, chez des patients candidats à la transplantation cardiaque en état d'instabilité hémodynamique sévère voire en arrêt cardiaque, a proposé prospectivement comme définition du CCR l'association [33–35] :

- d'un traitement inotrope maximal comprenant au moins deux substances parmi dobutamine (avec un minimum de 10 µg/kg par minute), dopamine (minimum de 10 µg/kg par minute), adrénaline (minimum de 0,05 µg/kg par minute), isoprénaline (minimum de 0,75 µg/kg par minute) ou milrinone (minimum de 0,05 µg/kg par minute) ;
- d'une assistance ventilatoire mécanique et le plus souvent d'une CPD ;
- de paramètres hémodynamiques retrouvant un IC inférieur à 2 l/min par mètre carré, une PAS inférieure à 100 mmHg, une PAPO supérieure à 20 mmHg (ou supérieure à 24 mmHg dans une de leurs études) et une PAP diastolique supérieure à 20 mmHg ;
- avec défaillance multiviscérale évidente : oligoanurie ou créatininémie supérieure à 3 mg/dl, INR supérieur à 1,5 ou transaminases supérieures à cinq fois le témoin ou bilirubine totale supérieure à 3 mg/dl.

L'intérêt du ballon intra-aortique de CPD dans le choc cardiogénique compliquant les syndromes coronariens aigus est maintenant bien documenté, d'autant qu'il sera posé précocement et associé à une revascularisation [9,36–46]. Il constitue donc une étape thérapeutique indispensable dans la prise en charge du CCR sur IDM. Cependant, ses principales limites sont l'absence de support cardiaque actif et la nécessité du maintien d'un certain niveau de contraction cardiaque le rendant inefficace en cas d'altération sévère de la fonction ventriculaire gauche ou de tachyarythmies, contrairement à l'assistance circulatoire [14,47].

Il n'existe cependant pas, à notre connaissance, de définition clinique précise du CCR susceptible de bénéficier de la mise en place d'une assistance circulatoire. Le caractère réfractaire d'un choc cardiogénique pourrait en effet être indirectement approché grâce aux indications reconnues de mise en place d'une assistance circulatoire.

La mise en place de l'assistance circulatoire est maintenant proposée dans les cardiomyopathies ischémiques décompensées réfractaires [14,23,48,49]. Dans l'IDM aigu compliqué de choc cardiogénique, les études actuelles s'attachent même à proposer cette thérapeutique d'exception précocement dès la survenue du choc, avant même que n'apparaisse un échappement aux thérapeutiques conventionnelles dont la CPD [14,49,50]. Une étude randomisée récente comparant CPD et assistance circulatoire périphérique dans le choc cardiogénique (défini par une PAS inférieure à 90 mmHg ou la nécessité d'utilisation de vasopresseurs pour maintenir PAS supérieure à 90 mmHg, avec oligurie inférieure à 30 ml/h, extrémités froides et lactatémie supérieure à

2 mmoles/l et avec PAPO supérieure à 15 mmHg, IC inférieur à 2,1 l/min par mètre carré), l'assistance ventriculaire gauche s'est traduite par une amélioration significative des paramètres hémodynamiques et métaboliques aux dépens d'une augmentation des complications liées à la procédure invasive [49]. Il n'existe cependant pas de recommandations internationales précises sur les indications de mise en place d'assistance circulatoire dans de telles pathologies.

L'assistance a été proposée pour les cardiomyopathies non ischémiques et non toxiques décompensées réfractaires : myocardite aiguë [51], dysfonction ventriculaire gauche après circulation extracorporelle [52,53], rejet aigu ou dysfonction primitive sévère de greffe cardiaque [54], myocardopathie aiguë du périou du post-partum [55], myocardopathie aiguë lors d'hypothermie [56], myocardopathie post-embolie pulmonaire grave [57] ou post-arrêt cardiocirculatoire [54,57,58]. Cependant, ces indications dépendent de nombreux paramètres dont l'état clinique du patient à la prise en charge, la rapidité d'évolution de la maladie causale, la réponse aux thérapeutiques instituées, le caractère réversible ou non de l'atteinte cardiaque, la possibilité de greffe cardiaque ultérieure en cas d'atteinte irréversible et le risque lié à l'opération ainsi que de l'environnement médicochirurgical [11,14,23,33–35,53,54,57,59–63]. De même, la définition du choc réfractaire des arrêts cardiaques réfractaires (d'origine cardiogénique ou non) est également non consensuelle tant pour le délai maximal de réanimation cardiopulmonaire que pour les doses maximales de catécholamines.

5. Choc cardiogénique réfractaire (CCR) toxique

La défaillance cardiocirculatoire est une des causes principales de décès au cours des intoxications aiguës [64–66]. La mortalité en réanimation des intoxications par cardiotropes est de l'ordre de 15 %, alors qu'elle est inférieure à 1 % pour les psychotropes. Cependant, bien que largement utilisée dans les ouvrages de référence de toxicologie médicale, la terminologie de CCR n'est toujours pas clairement définie.

5.1. La physiopathologie du choc cardiogénique d'origine toxique n'est pas univoque

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 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. Une myocardite toxique est possible avec l'éthylène glycol, la colchicine ou les organophosphorés. Enfin, un mécanisme de nécrose des myocytes est possible avec le CO ou la cocaïne.

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 [67,68]. Certains bêtabloquants (propranolol, acébutolol, nadolol, pindolol, penbuto-

lol, 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 [69,70]. Ainsi, les chocs cardiogéniques réfractaires d'origine rythmique provoqués par les digitaliques sont le plus souvent observés en cas d'indisponibilité de fragments Fab [71]. Les facteurs pronostiques de ces intoxications potentiellement mortelles ont permis de simplifier considérablement les indications de ces antidotes [72].

5.2. Définition du CCR d'origine toxique

Nous avons récemment proposé une définition du CCR restreint aux intoxications par les médicaments présentant un ESM (Tableau 2). Le caractère réfractaire peut être évoqué après optimisation du traitement conventionnel maximal incluant la ventilation mécanique, l'alcalinisation par perfusion d'au moins 375 ml de bicarbonates de sodium à 8,4 %, un remplissage vasculaire adéquat (d'au moins 1000 ml de cristalloïdes ou de colloïdes) et des traitements inotropes et/ou vasopresseurs guidés par les mesures hémodynamiques obtenues par échocardiographie et/ou cathétérisme artériel pulmonaire. Une dose minimale d'adrénaline de 3 mg/h incapable de maintenir une PAS \geq 90 mmHg est également nécessaire pour suggérer le caractère réfractaire aux traitements conventionnels. Dans les intoxications par bêtabloquants, il est indispensable de tester au préalable l'effet de la dobutamine (jusqu'à 20 μ g/kg par minute) et du glucagon (jusqu'à 10 mg en bolus intraveineux suivi d'une perfusion continue d'au moins 5 mg/h) pour s'assurer de la résistance aux thérapeutiques conventionnelles (Fig. 1) [73].

La présence de signes associés d'hypoperfusion tissulaire est indispensable au diagnostic de CCR, car permettant de discriminer les survivants des non survivants. Ces critères regroupent soit une insuffisance rénale aiguë définie par une oli-

Tableau 2

Critères prédictifs de décès. Ces critères sont validés pour les intoxications aiguës ayant un effet stabilisant de membrane, après traitement médical maximal bien conduit (d'après Mégarbane et al. [74])

Le décès peut être prédit en cas d'association des critères suivants : A + B ; A + C1 + C2 + D ; A + C1 + C3 + D.

A. Toxique avec effet stabilisant de membrane.

B. Arrêt cardiaque persistant à l'admission.

C1. État de choc réfractaire : PAS \leq 90 mmHg malgré :

remplissage \geq 1000 ml + bicarbonate molaire \geq 375 ml + adrénaline $>$ 3 mg/h et glucagon \geq 5 mg/h si bêtabloquants.

C2. Défaillance respiratoire : PaO₂/FiO₂ \leq 150 mmHg en ventilation contrôlée sous sédation

C3. Défaillance rénale : diurèse \leq 20 ml/h ou créatininémie supérieure à 120 μ mole/l (homme) ou supérieure à 90 μ mole/l (femme).

D. Choc cardiogénique : à l'échocardiographie (fraction de raccourcissement de surface inférieure à 30 %) ou au cathétérisme cardiaque droit (IC $<$ 2,5 l/min par mètre carré et PAPO \geq 18 mmHg).

goanurie de moins de 20 ml/h ou une élévation de la créatinémie supérieure à 120 µmoles/l chez l’homme et à 90 µmoles/l chez la femme, soit une défaillance respiratoire sévère définie par un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 150 mmHg. Dans notre expérience, une PaO₂ basse témoigne d’un débit cardiaque extrêmement bas chez ces patients avec une mesure de la SvO₂ du sang veineux mêlé de moins de 45 %. L’association de ces critères permet de prédire le risque de décès avec une sensibilité de 87 % et une spécificité de 97 % [74].

Pour certains auteurs, une cardiopathie préexistante (ischémie myocardique) pourrait également intervenir dans la décision thérapeutique concernant le CCR toxique et donc intervenir éventuellement dans sa caractérisation clinique [65].

5.3. Prise en charge des chocs cardiogéniques réfractaires toxiques

La ventilation mécanique, quoique largement utilisée dans les chocs toxiques de toutes causes, n’est réellement validée

que pour certaines intoxications sévères. Une étude cas contrôle portant sur 11 patients intoxiqués graves à la chloroquine et utilisant de manière concomitante ventilation mécanique précoce, benzodiazépines à fortes doses et adrénaline a montré un bénéfice significatif sur la survie [75]. Par extension, la présence d’un CCR semble imposer le recours à la ventilation mécanique.

Concernant l’usage des catécholamines dans la prise en charge des chocs cardiovasculaires toxiques réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles, les recommandations de 1992 modifiées en 2001 proposent l’emploi de paliers successifs [76]. Des doses croissantes de 5 à 20 µg/kg par minute de dopamine sont proposées [77], bien que son domaine d’utilisation soit de plus en plus restreint dans les chocs vasoplégiques [78–80]. La noradrénaline doit être ajoutée si plus de 20 µg/kg par minute de dopamine sont nécessaires au maintien de la pression artérielle. La noradrénaline est indiquée chez les patients présentant une hypotension sévère (PAS inférieure à 70 mmHg) et des résistances périphériques totales basses. Les

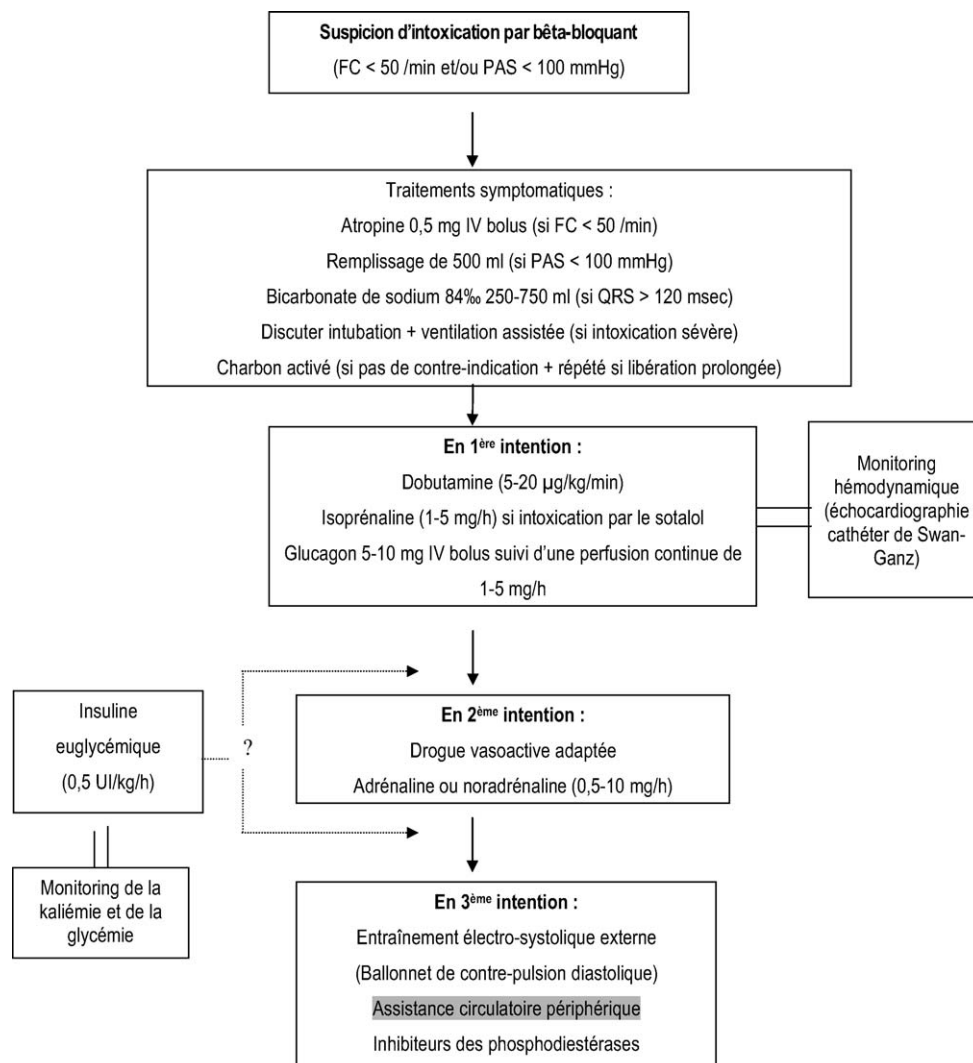


Fig. 1. Algorithme pour le traitement des intoxications par bêtabloquants. FC : fréquence cardiaque, PAS : pression artérielle systolique. Procédures opérationnelles standardisées, réanimation médicale et toxicologique, Hôpital Lariboisière, Paris.

patients présentant un choc réfractaire peuvent nécessiter 8 à 30 µg/min de noradrénaline. L'adrénaline, qui pour les auteurs ne semble pas un agent de première ligne, peut cependant également être utilisée comme agent vasopresseur pour les patients qui ne présentent pas d'arrêt cardiaque mais une bradycardie symptomatique. La dose initiale est de 1 µg/min titrée selon la réponse hémodynamique (2–10 µg/min) [76].

Les études animales concernant les effets de faibles ou de fortes doses de ces différentes catécholamines sur le choc toxique ne sont pas concordantes. Chez le rat intoxiqué par l'amitriptyline, des doses élevées de noradrénaline semblent moins efficaces sur l'hypotension et semblent induire plus d'arythmies malignes que des doses plus faibles [81]. À l'inverse, de fortes doses d'adrénaline semblent moins induire d'arythmies malignes et plus améliorer l'hypotension que de faibles doses.

De même, plusieurs cas cliniques dans la littérature rapportent, principalement lors d'intoxications aux bêtabloquants, une réversibilité du choc sous de très fortes doses d'adrénaline [82]. A contrario, dans les intoxications par la chloroquine, l'association ventilation assistée et posologies modérées d'adrénaline a démontré de façon prospective son efficacité sur la mortalité [75].

Les nouvelles recommandations de 2001 précisent donc qu'en cas de choc réfractaire toxique, de fortes doses de vasopresseurs peuvent être utiles. Dans notre expérience, l'efficacité de fortes doses de catécholamines — donc stricto sensu pour un choc non réfractaire aux catécholamines — peut s'observer dans les intoxications aux inhibiteurs calciques principalement, dans les intoxications aux bêtabloquants sans ESM, mais beaucoup moins souvent dans les toxiques avec un ESM patent. La définition de CCR proposée pour les médicaments à ESM n'est donc pas validée pour les intoxications aux inhibiteurs calciques comprenant le vérapamil.

Les inhibiteurs des phosphodiesterases présentent des propriétés inotropes et vasodilatatrices intéressantes en cas d'insuffisance cardiaque à pression artérielle conservée. Leur utilisation ne se conçoit pas en routine et n'est conseillée qu'en association au traitement conventionnel après appréciation du statut hémodynamique. Il n'existe que deux cas publiés d'intoxications sévères traités avec succès par amrinone : l'un concernant une intoxication à la chloroquine ayant présenté un arrêt cardiaque et un CCR (traité également par adrénaline, dopamine, lactate de sodium molaire) [83] et l'autre concernant une intoxication sévère à l'aténolol et à l'isoptine (traité en plus de l'amrinone par chlorure de calcium, dopamine et épinéphrine) [84].

Le *monitorage hémodynamique* par cathétérisme droit semble nécessaire en cas de choc réfractaire, notamment pour diagnostiquer les chocs à résistances vasculaires élevées, moins fréquents que ceux à résistances basses [76]. Les vasopresseurs doivent être titrés jusqu'à stabilisation adéquate de l'état hémodynamique pour éviter l'apparition de troubles du rythme ventriculaire récurrents, de signes de vasoconstriction périphérique sévères ou des résistances anormalement élevées.

En dehors de l'indication reconnue de la mise en place d'un entraînement électrosystolique dans les BAV III sur cardiopathie

préexistante, peu de documentation existe sur ses indications dans le traitement de la part chronotrope des défaillances cardiogéniques d'origine toxique, hormis dans les intoxications aux digitaliques [69]. Dans un cas non publié de bradycardie secondaire à une intoxication sévère aux inhibiteurs calciques et hospitalisés dans le service de réanimation de l'hôpital Lariboisière, l'emploi d'une stimulation électrosystolique externe a permis de s'affranchir temporairement de la dysfonction chronotrope en doublant la fréquence cardiaque entraînant un doublement du débit cardiaque mesuré par thermodilution. Cette amélioration n'a cependant pas empêché une issue secondaire fatale.

Certaines intoxications nécessitent des thérapeutiques spécifiques, nécessaires à employer avant d'évoquer un choc cardiovasculaire réfractaire toxique.

Pour les intoxications aux antagonistes calciques, l'insulinothérapie à fortes doses (jusqu'à 0,5 UI/kg par heure) avec maintien euglycémique doit être testée, en plus des sels de calcium et des vasopresseurs (Fig. 2) [76]. L'insuline euglycémique est cependant inconstamment efficace mais doit être testée avant d'évoquer le caractère réfractaire des cas d'états de choc sévères aux antagonistes calciques.

Quelques cas cliniques et séries limitées, sans réels essais cliniques, ont traité le côté réfractaire du choc cardiogénique dans les intoxications à la colchicine, à la théophylline ou à d'autres agents cardiotoxiques. Dans les intoxications aiguës à la colchicine, un profil hémodynamique retrouvant une baisse initiale de l'index cardiaque en l'absence d'hypovolémie semble corrélé à un pronostic fatal [85]. On ne retrouve qu'un seul cas clinique publié d'efficacité de fragments Fab des anticorps anticolchicine ayant permis la survie d'une patiente en état de CCR [86]. Ces anticorps ne sont cependant pas disponibles comme antidote actuellement.

La valeur pronostique des mesures des concentrations sanguines des toxiques reste à déterminer dans les intoxications aiguës. La valeur pronostique du taux sanguin de chloroquine est probable [75,87]. Des données préliminaires suggèrent que les mesures du dosage sanguin de flécaïne à l'admission d'un intoxiqué aigu par ce produit semblent être un facteur pronostique [88].

6. Essais thérapeutiques récents et thérapeutiques d'exception en cardiologie

Le diagnostic d'un choc réfractaire, principalement cardiogénique, impose d'avoir mis en route toutes les thérapeutiques disponibles et validées. Les thérapeutiques innovantes pourraient servir dans un futur proche à la caractérisation du CCR.

Les dernières avancées thérapeutiques, en matière de choc cardiogénique non toxique, rapportent la possible efficacité du L-Name, un inhibiteur de la synthèse du NO [32]. Cependant, cette thérapeutique doit être validée avant une utilisation potentiellement plus large [89]. Le lévosiéndan, nouveau médicament inotrope très efficace et vasodilatateur grâce à son action facilitatrice sur le calcium intramusculaire indépendant de l'AMP cyclique, semble un agent prometteur dans le traitement du choc cardiogénique. Il semble présenter potentiellement moins d'effets secondaires que la dobutamine ou la milrinone grâce à sa moindre

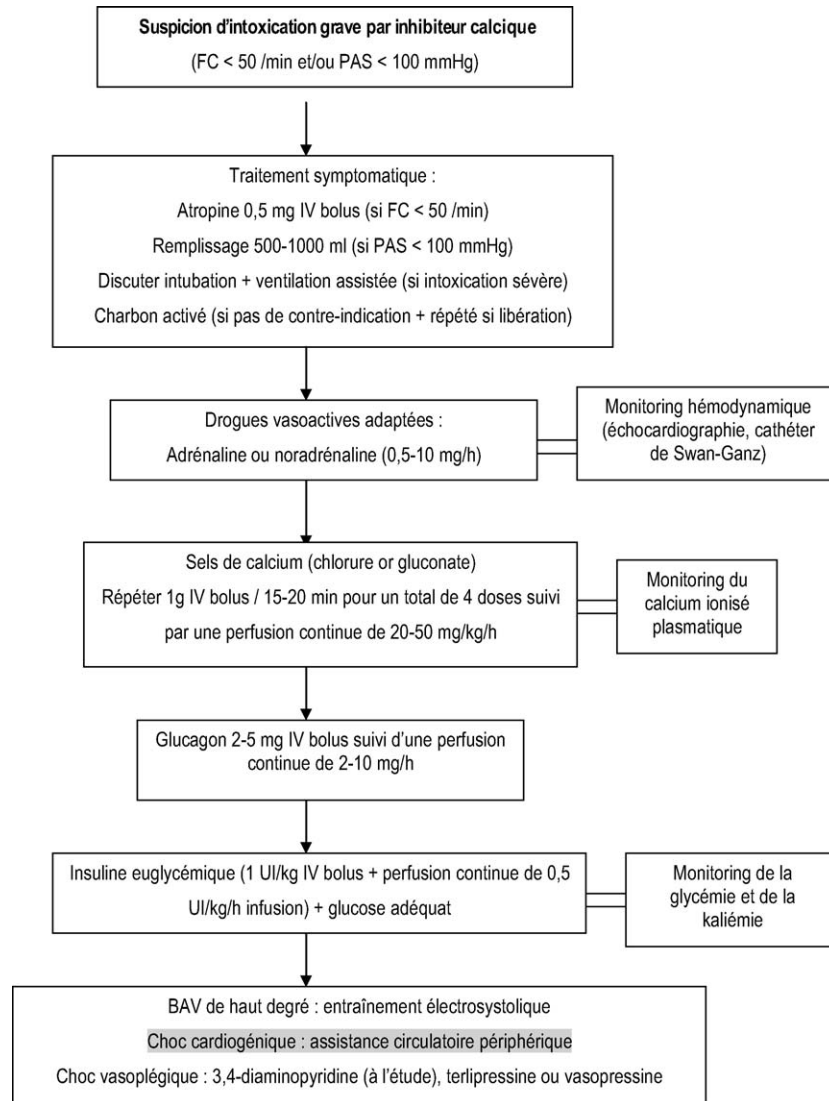


Fig. 2. Algorithme pour le traitement des intoxications par inhibiteurs calciques (FC : fréquence cardiaque, PAS : pression artérielle systolique). Procédures opérationnelles standardisées, réanimation médicale et toxicologique, Hôpital Lariboisière, Paris.

augmentation de la consommation myocardique en oxygène [90]. La vasopressine est actuellement testée comparativement à l'adrénaline dans la prise en charge médicamenteuse de l'arrêt cardiaque [91]. Sa place, et celle de son analogue la terlipressine, dans le traitement des chocs vasoplégiques reste encore à préciser [80,92–94]. Si l'intérêt du traitement par insuline–glucose avait été avancé dans la prise en charge de l'IDM compliqué ou non de choc cardiogénique [95,96], cette thérapeutique est maintenant controversée [97]. Le ballon de CPD est indiqué dans le choc cardiogénique compliquant les syndromes coronariens aigus. Cependant, l'heure optimale de mise en place, de même que ses modalités précises de réglage restent discutées [21,38,39,98–100]. L'ultrafiltration, discutée dans l'insuffisance cardiaque réfractaire [101], ne peut actuellement être proposée dans le choc cardiogénique qu'en présence de critères admis d'épuration extrarénale dans un contexte d'insuffisance rénale [102,103]. La nécessité d'une angioplastie, d'un pontage aortocoronarien en urgence ou d'une autre chirurgie de revascularisation est toujours

associée à une forte mortalité dans les syndromes coronariens compliqués de choc cardiogénique [8]. L'assistance ventriculaire ou circulatoire mécanique temporaire reste dans ces indications une alternative en cas d'échec thérapeutique mais le niveau de preuve est faible et les recommandations précises non établies [14,23,33–35,53,54,57,59–63].

7. Essais thérapeutiques récents et thérapeutiques d'exception en toxicologie

Il semble peu probable que de nouvelles thérapeutiques pharmacologiques puissent être disponibles dans les cinq années à venir pour les états de chocs toxiques réfractaires, en dehors peut-être de la 3,4-diaminopyridine lors des intoxications aux inhibiteurs calciques [104].

Il a donc été nécessaire de privilégier des techniques de support de la fonction cardiaque, en raison du caractère réversible de la plupart des intoxications aiguës par cardiotropes. L'assis-

tance cardiaque par CPD est inefficace en cas de PAS inférieure à 40 mmHg, d'arythmies sévères, de dissociation électromécanique ou d'arrêt cardiaque [65]. Récemment dans certains cas d'intoxications sévères, plusieurs séries non randomisées se sont attachées à montrer l'efficacité de l'assistance circulatoire dans les défaillances cardiocirculatoires toxiques réfractaires [105,106]. Dans ces conditions, seuls les systèmes d'assistance extracorporelle (ECLS ou *extracorporeal life support* pour les anglo-saxons) semblent les plus prometteurs dans la prise en charge des chocs cardiogéniques réfractaires d'origine toxique, avant la survenue d'une défaillance multiviscérale irréversible ou d'un arrêt cardiocirculatoire réfractaire conduisant à une mort encéphalique.

À notre connaissance, seuls 25 cas d'intoxications aiguës réfractaires, traités par de telles méthodes et publiés dans diver-

ses études, ont été rapportés avec un taux global de survie de 80 % [65]. Une seule équipe a publié une série de six cas consécutifs d'assistance périphérique dans le traitement d'intoxications réfractaires [105]. En 2002, aux États-Unis, le traitement par ECLS n'a été dispensé qu'à huit cas d'intoxications aiguës [1]. Enfin, le rôle de l'assistance circulatoire dans d'autres intoxications que les toxiques avec ESM pourrait être avancée dans le futur [107].

En utilisant une stratégie thérapeutique fondée sur des facteurs pronostiques préalablement définis (Fig. 3), nous avons pu observer une amélioration significative du pronostic des intoxications aiguës avec ESM en CCR, grâce à l'assistance circulatoire périphérique. Des données non publiées dans notre unité rapportent un pronostic favorable dans 70 % en cas d'utilisation de l'assistance circulatoire dans les intoxications aux

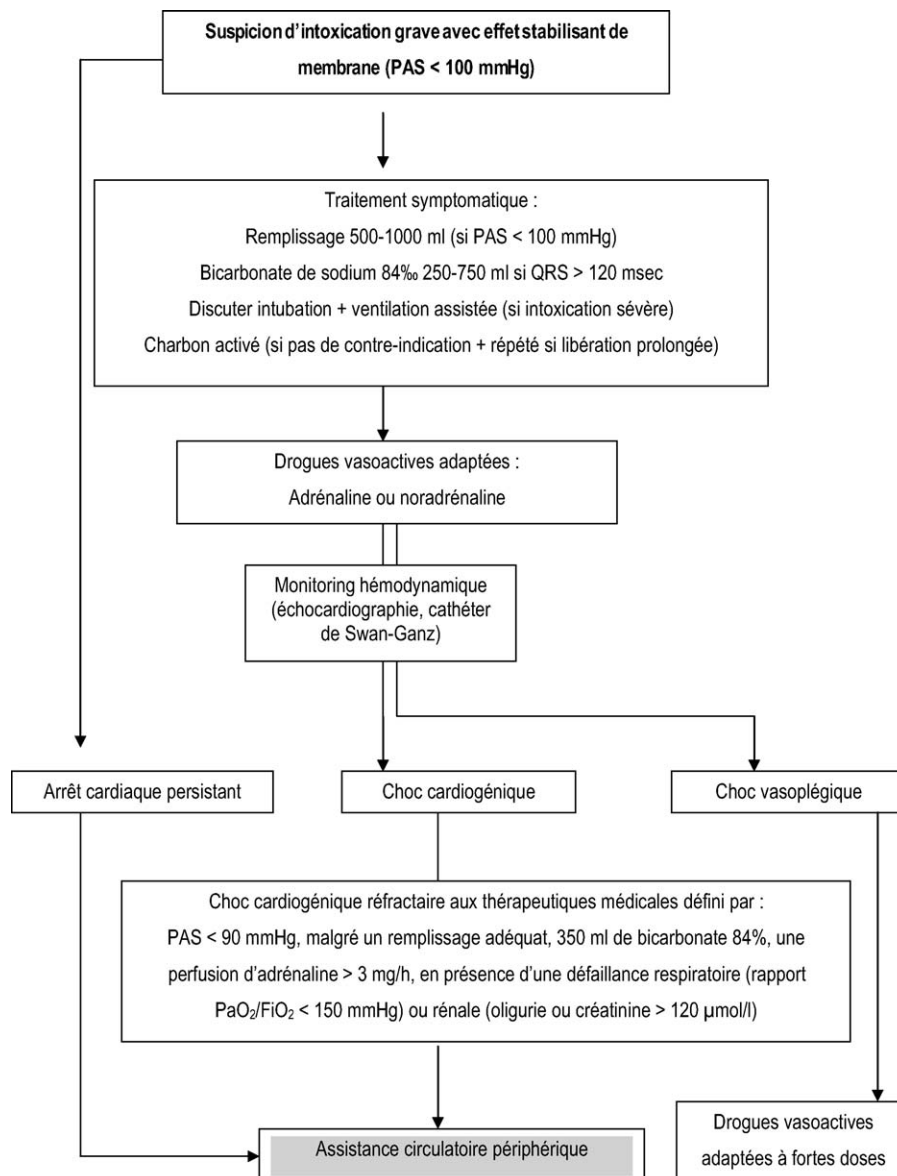


Fig. 3. Algorithme pour les indications de l'assistance circulatoire au cours des intoxications avec effet stabilisant de membrane. PAS : pression artérielle systolique. Procédures opérationnelles standardisées, réanimation médicale et toxicologique, Hôpital Lariboisière, Paris.

agents toxiques avec ESM, quand les critères de choc réfractaire sont présents et avant la survenue d'un arrêt cardiaque réfractaire [108].

8. Conclusion

La difficulté d'évaluer précisément l'incidence et la prévalence du CCR d'origine toxique est entre autre due à l'absence de définition quantitative. Il n'existe à notre connaissance aucun consensus précis définissant le seuil maximal thérapeutique au-delà duquel le choc est considéré comme réfractaire. L'intérêt d'une définition précise et consensuelle serait de permettre la réalisation d'essais thérapeutiques unanimement reconnus ou la mise en route précoce de thérapeutiques d'exception salvatrices, avant l'apparition d'une défaillance multiviscérale irréversible ou d'une asystolie réfractaire. Le parallèle entre les chocs cardiogéniques d'origine ischémique et ceux d'origine toxique semble utile pour aider à les définir plus précisément. De nouvelles recommandations pourraient permettre de suspecter et de traiter efficacement les chocs cardiogéniques réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles lors des intoxications par médicaments cardiotoxiques. Ainsi, dans de tels cas et en l'absence de contre-indication, l'assistance périphérique temporaire pourrait représenter une alternative prometteuse.

Références

- [1] Watson WA, Litovitz TL, Rodgers Jr. GC, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, et al. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2003;21:353–421.
- [2] Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers Jr. GC, Youniss J, Reid N, et al. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2004;22:335–404.
- [3] Ferguson DW. Shock. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992. p. 207–27.
- [4] Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2713–20.
- [5] Cohen MG, Kelly RV, Kong DF, Menon V, Shah M, Ferreira J, et al. Pulmonary artery catheterization in acute coronary syndromes: insights from the GUSTO IIb and GUSTO III trials. *Am J Med* 2005;118:482–8.
- [6] Pinsky MR. Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 2003;24:549–60.
- [7] Pinsky MR. Rationale for cardiovascular monitoring. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:222–4.
- [8] Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341:625–34.
- [9] Califf RM, Bengtson JR. Cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1994;330:1724–30.
- [10] Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 1999;131:47–59.
- [11] Combes A, Leprince P, Choussat R. Mechanical circulatory assistance: indications, complications and future applications. *Reanimation* 2004;13:103–11.
- [12] Lemaire F, Brochard L. Syndrome de détresse respiratoire aiguë. In: Boles JM, Cardinaud JP, Gibert C, Jaeger A, Offenstadt G, Saulnier F, Tenailon A, Vachon F, editors. *Collège National des Enseignants de Réanimation Médicale*. Paris: Masson, Ed. Réanimation Médicale; 2001. p. 809–16.
- [13] Frazier OH, Rose EA, McCarthy P, Burton NA, Tector A, Levin H, et al. Improved mortality and rehabilitation of transplant candidates treated with a long-term implantable left ventricular assist system. *Ann Surg* 1995;222:327–36.
- [14] Thiele H, Lauer B, Hambrecht R, Boudriot E, Cohen HA, Schuler G. Reversal of cardiogenic shock by percutaneous left atrial-to-femoral arterial bypass assistance. *Circulation* 2001;104:2917–22.
- [15] Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C, Gore JM. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;340:1162–8.
- [16] Carnendran L, Abboud R, Sleeper LA, Gurunathan R, Webb JG, Menon V, et al. Trends in cardiogenic shock: report from the SHOCK Study. The SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *Eur Heart J* 2001;22:472–8.
- [17] Holmes Jr. DR, Bates ER, Kleiman NS, Sadowski Z, Horgan JH, Morris DC, et al. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:668–74.
- [18] Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285:190–2.
- [19] Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, Porway M, Brinker J, Col J, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation* 1995;91:873–81.
- [20] Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction—etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(Suppl A):1063–70.
- [21] Barron HV, Every NR, Parsons LS, Angeja B, Goldberg RJ, Gore JM, et al. The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Am Heart J* 2001;141:933–9.
- [22] Ogawa R, Fujita T. A scoring for a quantitative evaluation of shock. *Jpn J Surg* 1982;12:122–5.
- [23] Aiba T, Nonogi H, Itoh T, Morii I, Daikoku S, Goto Y, et al. Appropriate indications for the use of a percutaneous cardiopulmonary support system in cases with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001;65:145–9.
- [24] Zeymer U, Senges J. Why do we need prospective registries in patients with acute myocardial infarction? *Eur Heart J* 2003;24:1611–2.
- [25] Hasdai D, Holmes Jr. DR, Califf RM, Thompson TD, Hochman JS, Pfisterer M, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: predictors of death. GUSTO Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *Am Heart J* 1999;138:21–31.
- [26] Kontoyannis DA, Nanas JN, Kontoyannis SA, Stamatelopoulos SF, Mouloupoulos SD. Mechanical ventilation in conjunction with the intra-aortic balloon pump improves the outcome of patients in profound cardiogenic shock. *Intensive Care Med* 1999;25:835–8.
- [27] Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991;325:1468–75.
- [28] Schreiber W, Herkner H, Koreny M, Bur A, Hirschl MM, Glogar D, et al. Predictors of survival in unselected patients with acute myocardial infarction requiring continuous catecholamine support. *Resuscitation* 2002;55:269–76.

- [29] ERC. AHA, ILCOR. International guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency care—an international consensus on science. *Resuscitation* 2000;46:1–448.
- [30] Behringer W, Kittler H, Sterz F, Domanovits H, Schoerhuber W, Holzner M, et al. Cumulative epinephrine dose during cardiopulmonary resuscitation and neurologic outcome. *Ann Intern Med* 1998;129:450–6.
- [31] Mouloupoulos SD, Stamateolopoulos SF, Nanas JN, Kontoyannis DA, Nanas SN. Effect of protracted dobutamine infusion on survival of patients in cardiogenic shock treated with intraaortic balloon pumping. *Chest* 1993;103:248–52.
- [32] Cotter G, Kaluski E, Milo O, Blatt A, Salah A, Hendler A, et al. LINCOS: L-NAME (a NO synthase inhibitor) in the treatment of refractory cardiogenic shock: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24:1287–95.
- [33] Pagani FD, Aaronson KD, Dyke DB, Wright S, Swaniker F, Bartlett RH. Assessment of an extracorporeal life support to LVAD bridge to heart transplant strategy. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1977–84.
- [34] Pagani FD, Aaronson KD, Swaniker F, Bartlett RH. The use of extracorporeal life support in adult patients with primary cardiac failure as a bridge to implantable left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2001;71(Suppl 3):77–81.
- [35] Pagani FD, Lynch W, Swaniker F, Dyke DB, Bartlett R, Koelling T, et al. Extracorporeal life support to left ventricular assist device bridge to heart transplant: A strategy to optimize survival and resource utilization. *Circulation* 1999;100(Suppl 19):206–10.
- [36] Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588–636.
- [37] Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Intra-aortic balloon counterpulsation before primary percutaneous transluminal coronary angioplasty reduces catheterization laboratory events in high-risk patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;84:18–23.
- [38] Cohen M, Urban P, Christenson JT, Joseph DL, Freedman Jr. RJ, Miller MF, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in US and non-US centres: results of the Benchmark Registry. *Eur Heart J* 2003;24:1763–70.
- [39] Cohen M, Fasseas P, Singh VP, McBride R, Orford JL, Kussmaul 3rd WG. Impact of intra-aortic balloon counterpulsation with different balloon volumes on cardiac performance in humans. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57:199–204.
- [40] DeWood MA, Notske RN, Hensley GR, Shields JP, O’Grady WP, Spores J, et al. Intraaortic balloon counterpulsation with and without reperfusion for myocardial infarction shock. *Circulation* 1980;61:1105–12.
- [41] Dunkman WB, Leinbach RC, Buckley MJ, Mundth ED, Kantrowitz AR, Austen WG, et al. Clinical and hemodynamic results of intraaortic balloon pumping and surgery for cardiogenic shock. *Circulation* 1972;46:465–77.
- [42] Hagemeyer F, Laird JD, Haalebos MM, Hugenholtz PG. Effectiveness of intra-aortic balloon pumping without cardiac surgery for patients with severe heart failure secondary to a recent myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977;40:951–6.
- [43] O’Rourke MF, Sammel N, Chang VP. Arterial counterpulsation in severe refractory heart failure complicating acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1979;41:308–16.
- [44] Scheidt S, Wilner G, Mueller H, Summers D, Lesch M, Wolff G, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock. Report of a cooperative clinical trial. *N Engl J Med* 1973;288:979–84.
- [45] Willerson JT, Curry GC, Watson JT, Leshin SJ, Ecker RR, Mullins CB, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients in cardiogenic shock, medically refractory left ventricular failure and/or recurrent ventricular tachycardia. *Am J Med* 1975;58:183–91.
- [46] Waksman R, Weiss AT, Gotsman MS, Hasin Y. Intra-aortic balloon counterpulsation improves survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14:71–4.
- [47] Pae Jr. WE, Pierce WS. Temporary left ventricular assistance in acute myocardial infarction and cardiogenic shock: rationale and criteria for utilization. *Chest* 1981;79:692–5.
- [48] Reedy JE, Swartz MT, Raithe SC, Szukalski EA, Pennington DG. Mechanical cardiopulmonary support for refractory cardiogenic shock. *Heart Lung* 1990;19:514–23.
- [49] Thiele H, Sick P, Boudriot E, Diederich KW, Hambrecht R, Niebauer J, et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2005;26:1276–83.
- [50] Overlie PA, Walter PD, Hurd 2nd HP, Wells GA, Seger JJ, Zias J, et al. Emergency cardiopulmonary support with circulatory support devices. *Cardiology* 1994;84:231–7.
- [51] Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;343:1388–98.
- [52] Helman DN, Morales DL, Edwards NM, Mancini DM, Chen JM, Rose EA, et al. Left ventricular assist device bridge-to-transplant network improves survival after failed cardiectomy. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1187–94.
- [53] Williams MR, Oz MC. Indications and patient selection for mechanical ventricular assistance. *Ann Thorac Surg* 2001;71:86–91.
- [54] Magovern Jr. GJ, Simpson KA. Extracorporeal membrane oxygenation for adult cardiac support: the Allegheny experience. *Ann Thorac Surg* 1999;68:655–61.
- [55] De Beus E, Van Mook WN, Ramsay G, Stappers JL, Van der Putten HW. Peripartum cardiomyopathy: a condition intensivists should be aware of. *Intensive Care Med* 2003;29:167–74.
- [56] Vretenar DF, Urschel JD, Parrott JC, Unruh HW. Cardiopulmonary bypass resuscitation for accidental hypothermia. *Ann Thorac Surg* 1994;58:895–8.
- [57] Schwarz B, Mair P, Margreiter J, Pomaroli A, Hoermann C, Bonatti J, et al. Experience with percutaneous venoarterial cardiopulmonary bypass for emergency circulatory support. *Crit Care Med* 2003;31:758–64.
- [58] Massetti M, Tasle M, Le Page O, Deredec R, Babatasi G, Buklas D, et al. Back from irreversibility: extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest. *Ann Thorac Surg* 2005;79:178–83.
- [59] Aaronson KD, Patel H, Pagani FD. Patient selection for left ventricular assist device therapy. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S29–35.
- [60] Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med* 1998;339:1522–33.
- [61] McBride LR, Naunheim KS, Fiore AC, Moroney DA, Swartz MT. Clinical experience with 111 thoratec ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1233–8.
- [62] Rose EA, Gelijs AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435–43.
- [63] Copeland 3rd JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Mehta VK, McCarthy MS, et al. Comparison of the CardioWest total artificial heart, the novacor left ventricular assist system and the thoratec ventricular assist system in bridge to transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001;71(Suppl 3):92–7.
- [64] Berton ML, Jaeger A. Conduite à tenir devant une insuffisance circulatoire aiguë d’origine toxique : mécanismes, diagnostic et prise en charge. In: Jaeger A, Vale JA, editors. *Intoxications aiguës*. Paris: Elsevier; 1999. p. 124–45.
- [65] Bosquet C, Jaeger A. Exceptional treatments in toxic circulatory and respiratory failures. *Réanimation* 2001;10:402–11.
- [66] Mégarbane B, Baud FJ. Intoxications aiguës médicamenteuses. In: *Toxicologie, pathologie professionnelle*. Paris: Editions scientifiques et médicales; 2000. p. 210–6 (Elsevier, Ed. Encyclopédie médicochirurgicale).
- [67] Henry JA, Cassidy SL. Membrane stabilising activity: a major cause of fatal poisoning. *Lancet* 1986;1:1414–7.
- [68] Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ* 1995;310:221–4.
- [69] Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C, Vicaut E. Acute digitalis intoxication - is pacing still appropriate? *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:261–73.

- [70] Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning—rationale for immunotherapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:247–60.
- [71] Behringer W, Sterz F, Domanovits H, Schoerhuber W, Holzer M, Foe-dinger M, et al. Percutaneous cardiopulmonary bypass for therapy resistant cardiac arrest from digoxin overdose. *Resuscitation* 1998;37:47–50.
- [72] Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, Tilson HH, Hlatky MA, Furberg CD, et al. Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:590–8.
- [73] Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:595–602.
- [74] Mégarbane B, Andujar P, Delahaye A, Resiere D, Benyamina M, Gold-gran-Toledano D, et al. Acute poisonings with membrane stabilising agents: analysis of the predictive parameters of non-responsiveness to conventional therapies. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:553–4 (Abstract).
- [75] Riou B, Barriot P, Rimailho A, Baud FJ. Treatment of severe chloroquine poisoning. *N Engl J Med* 1988;318:1–6.
- [76] Albertson TE, Dawson A, de Latorre F, Hoffman RS, Hollander JE, Jaeger A, et al. TOX-ACLS: toxicologic-oriented advanced cardiac life support. *Ann Emerg Med* 2001;37(Suppl 4):S78–90.
- [77] Otto CW, Yakaitis RW, Redding JS, Blitt CD. Comparison of dopamine, dobutamine, and epinephrine in CPR. *Crit Care Med* 1981;9:640–3.
- [78] Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2758–65.
- [79] Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993;103:1826–31.
- [80] Kellum JA, Pinsky MR. Use of vasopressor agents in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:236–41.
- [81] Knudsen K, Abrahamsson J. Effects of epinephrine and norepinephrine on hemodynamic parameters and arrhythmias during a continuous infusion of amitriptyline in rats. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:461–71.
- [82] Vernon DD, Banner Jr. W, Garrett JS, Dean JM. Efficacy of dopamine and norepinephrine for treatment of hemodynamic compromise in amitriptyline intoxication. *Crit Care Med* 1991;19:544–9.
- [83] Hantson P, Ronveau JL, De Coninck B, Horn JL, Mahieu P, Hassoun A. Amrinone for refractory cardiogenic shock following chloroquine poisoning. *Intensive Care Med* 1991;17:430–1.
- [84] Sandroni C, Cavallaro F, Addario C, Ferro G, Gallizzi F, Antonelli M. Successful treatment with enoximone for severe poisoning with atenolol and verapamil: a case report. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:790–2.
- [85] Sauder P, Kopferschmitt J, Jaeger A, Mantz JM. Haemodynamic studies in eight cases of acute colchicine poisoning. *Hum Toxicol* 1983;2:169–73.
- [86] Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C, et al. Brief report: treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med* 1995;332:642–5.
- [87] Clemessy JL, Taboulet P, Hoffman JR, Hantson P, Barriot P, Bismuth C, et al. Treatment of acute chloroquine poisoning: a 5-year experience. *Crit Care Med* 1996;24:1189–95.
- [88] Mégarbane B, Delothal B, Tchir M, Baud FJ. Toxicokinetic - toxicodynamic relationships in case of flecainide poisonings. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:477–8 (Abstract).
- [89] Menon V. Cardiogenic shock: have we really found the magic potion? *Eur Heart J* 2003;24:1279–81.
- [90] Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196–202.
- [91] Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2004;350:105–13.
- [92] Mullner M, Urbanek B, Havel C, Losert H, Waechter F, Gamper G. Vasopressors for shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;37–9.
- [93] Kam PC, Williams S, Yoong FF. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia* 2004;59:993–1001.
- [94] Rozenfeld V, Cheng JW. The role of vasopressin in the treatment of vasodilation in shock states. *Ann Pharmacother* 2000;34:250–4.
- [95] Apstein CS, Opie LH. Glucose-insulin-potassium (GIK) for acute myocardial infarction: a negative study with a positive value. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13:185–9.
- [96] Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalan R, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) Collaborative Group. *Circulation* 1998;98:2227–34.
- [97] Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:437–46.
- [98] French JK, Feldman HA, Assmann SF, Sanborn T, Palmeri ST, Miller D, et al. Influence of thrombolytic therapy, with or without intra-aortic balloon counterpulsation, on 12-month survival in the SHOCK trial. *Am Heart J* 2003;146:804–10.
- [99] Stone GW, Ohman EM, Miller MF, Joseph DL, Christenson JT, Cohen M, et al. Contemporary utilization and outcomes of intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction: the benchmark registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1940–5.
- [100] Thiele H, Sick P, Boudriot E, Diederich KW, Hambrecht R, Niebauer J, et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*; 2005.
- [101] Canaud B, Cristol JP, Klouche K, Beraud JJ, Du Cailar G, Ferriere M, et al. Slow continuous ultrafiltration: a means of unmasking myocardial functional reserve in end-stage cardiac disease. *Contrib Nephrol* 1991; 93:79–85.
- [102] Charbonneau P, Auriant I, Berger M, Calvat S, Fourrier F, Girardin E, et al. Épuration extrarénale continue en réanimation (à l'exclusion de la dialyse péritonéale). XVII^e conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. *Réanimation Urgences* 1997;7:174–82.
- [103] Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007–18.
- [104] Tuncok Y, Apaydin S, Gelal A, Ates M, Guven H. The effects of 4-aminopyridine and Bay K 8644 on verapamil-induced cardiovascular toxicity in anesthetized rats. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:301–7.
- [105] Babatasi G, Massetti M, Verrier V, Lehoux P, Le Page O, Bruno PG, et al. Intoxication sévère par médicaments cardiotoxiques : intérêt de l'assistance cardiocirculatoire percutanée en urgence. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001;94:1386–92.
- [106] Massetti M, Bruno P, Babatasi G, Neri E, Khayat A. Cardiopulmonary bypass and severe drug intoxication. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:424–5.
- [107] Holzer M, Sterz F, Schoerhuber W, Behringer W, Domanovits H, Weinmar D, et al. Successful resuscitation of a verapamil-intoxicated patient with percutaneous cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1999;27:2818–23.
- [108] Baud FJ, Guerrier G, Mégarbane B, Résière D, Delorme S, Thabet H. Prospective assessment of clinical criteria of refractoriness to medical treatment in poisonings with membrane stabilising agents. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:473–4 (Abstract).