

Mise au point

Prise en charge symptomatique : neurologique, respiratoire, hémodynamique et hépatique des intoxications graves par médicaments et substances illicites

Severe poisoning with medications or illicit substances: neurological, respiratory, haemodynamic, and symptomatic treatment

J.-P. Rigaud^a, P. Lheureux^b, P. Sauder^{c,*}

^a Service de réanimation polyvalente, centre hospitalier de Dieppe, avenue Pasteur, BP 219, 76202 Dieppe cedex, France

^b Service d'accueil des urgences, unité de toxicologie aiguë, cliniques universitaires de Bruxelles, hôpital Erasme, 808, route de Lemik, 1070 Bruxelles, Belgique

^c Service de réanimation médicale, hôpitaux universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

Disponible sur internet le 22 août 2006

Résumé

La prise en charge des défaillances vitales est une urgence ; elle ne doit pas être retardée par la réalisation d'examen complémentaires ni par un traitement évacuateur et/ou épurateur. Les troubles neurologiques sont très fréquents au cours des intoxications par médicaments ou produits illicites (coma, encéphalopathies, convulsions, mouvements anormaux). Il n'existe pas de corrélation entre leur intensité et la sévérité de l'intoxication. La gravité immédiate d'un coma d'origine toxique est liée à sa profondeur. Mais la gravité potentielle et donc le pronostic final dépendent du mécanisme de toxicité et des complications associées. Le traitement symptomatique des manifestations neurologiques est une urgence et une prise en charge médicalisée précoce des patients inconscients est recommandée. Les complications respiratoires dues à l'altération de la conscience (dépression respiratoire centrale, obstruction mécanique des voies aériennes supérieures, pneumopathie d'inhalation, SDRA) sont fréquentes au cours des intoxications médicamenteuses et peuvent altérer le pronostic d'intoxications a priori bénignes. La prise en charge des complications respiratoires comporte peu d'éléments spécifiques à l'étiologie toxique et peut aller de l'observation simple aux techniques de ventilation, voire d'échanges gazeux extracorporels, les plus sophistiquées, sans que l'intérêt de ces dernières ait été validé en toxicologie. Les complications cardiovasculaires peuvent survenir de façon extrêmement précoce, ce qui justifie un transport médicalisé vers l'hôpital de tout patient intoxiqué, même chez un patient asymptomatique. Les formes à libération prolongée sont responsables d'une symptomatologie retardée et prolongée. Les mécanismes de toxicité sont souvent intriqués. La connaissance du ou des mécanismes impliqués dans un état de choc d'origine toxique est primordiale pour un traitement adapté. Il existe des spécificités de traitement des collapsus toxiques (sels molaires de bicarbonate de sodium, sels de calcium, glucagon à forte dose, insuline euglycémique) et l'indication d'une assistance circulatoire devant une intoxication par stabilisant de membrane réfractaire au traitement médical doit être discutée avant que ne survienne une défaillance multiviscérale irréversible. Les hépatites toxiques médicamenteuses sont globalement responsables de 20 % des hépatites fulminantes. En cas d'hépatite fulminante, le transfert vers un centre de transplantation doit être précoce.

© 2006 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

Abstract

Management of drug-induced organ failure is a medical emergency that should not be delayed by any additional examination or attempt at decontamination. Drug-induced neurological disturbances are very frequent in acute poisonings (coma, encephalopathy, seizures, and abnormal movements). There is no correlation between their magnitude and the severity of the poisoning. The immediate severity is related to the depth of drug-induced coma. However, the outcome depends on the mechanism of toxicity as well as the occurrence of complications. Supportive treatment of neurological manifestations is a medical emergency and the early medical management of unconscious patients should be recommended. Drug-induced respiratory distress (including central respiratory depression, obstruction of the airways, aspiration pneumonia, and ARDS) is frequent in drug-induced poisoning and may alter the final outcome of non-life-threatening poisonings. Supportive treatment of drug-induced

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : jrigaud@ch-dieppe.fr (J.-P. Rigaud), plheureu@ulb.ac.be (P. Lheureux), philippe.sauder@chru-strasbourg.fr (P. Sauder).

respiratory distress is rather non-specific including medical observation, mechanical ventilation, and even sophisticated methods like extracorporeal removal of CO₂ whose efficiency in drug-induced poisoning remains to be determined. Drug-induced cardiovascular disturbances may occur early and abruptly. Thus, the transfer of all patients poisoned with cardiotoxic drugs requires medical supervision, even in asymptomatic patients. Sustained release drugs may cause a delay in onset of sustained toxic effects. The mechanisms of toxicity are frequently associated. The precise knowledge of the different mechanisms involved in a drug-induced cardiovascular shock is mandatory for providing adequate supportive treatment. There is some specificity regarding the treatment of drug-induced cardiovascular shock including the administration of molar sodium bicarbonate, calcium salts, high-dose of glucagon, and insulin. The indication of extracorporeal life-support should be considered in case of poisonings involving membrane-stabilizing agent, refractory to conventional treatment, before the onset of irreversible multiorgan failure. Drug-induced hepatitis globally accounts for 20% of fulminant hepatitis. Fulminant hepatitis requires considering the early transfer in center specialized in liver transplantation.

© 2006 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

Mots clés : Défaillance d'organe ; Neurologique ; respiratoire ; Cardiovasculaire ; hépatique ; Traitement symptomatique ; Intoxications ; Addiction

Keywords: Organ failure; Neurology; Respiratory; Cardiovascular; Supportive treatment; Intoxications; Addiction

La prise en charge des défaillances vitales est une urgence ; elle ne doit pas être retardée par la réalisation d'examen complémentaires ni par un traitement évacuateur et/ou épurateur.

1. Prise en charge des complications neurologiques

Les troubles neurologiques sont très fréquents chez les patients intoxiqués. Il n'existe pas de corrélation entre leur intensité (niveau de conscience, survenue de convulsions) et la sévérité de l'intoxication. La gravité immédiate d'un coma d'origine toxique est liée à sa profondeur. Mais, la gravité potentielle et donc le pronostic final dépendent du mécanisme de toxicité et des complications associées [1–3].

Les atteintes neurologiques d'origine médicamenteuse relèvent le plus souvent d'un mécanisme fonctionnel (ex : anxiolytiques, hypnotiques, sédatifs), le toxique entraînant une altération transitoire du fonctionnement du système nerveux central. Pour certains toxiques fonctionnels, la sévérité des symptômes est corrélée à leur concentration plasmatique [1, 3]. La symptomatologie est alors réversible, même si la prise en charge initiale peut être lourde (ventilation par exemple). D'autres toxiques, dits lésionnels, peuvent provoquer, directement ou indirectement, notamment par le biais d'hyperthermie maligne, des lésions cellulaires (syndrome malin des neuroleptiques, hyperthermie maligne notamment induite par la cocaïne, les amphétamines, y compris l'ecstasy, un syndrome sérotoninergique quelle qu'en soit la cause : médicament ou produit illicite). D'une façon générale, le pronostic dépend des délais de prise en charge lorsque se prolonge une hypoxie tissulaire ou que se forment des métabolites toxiques [3]. Certains toxiques peuvent cumuler plusieurs mécanismes de toxicité neurologique.

Une étiologie toxique évidente ne doit pas faire exclure une autre origine aux anomalies neurologiques. Celles-ci peuvent être secondaire à des défaillances viscérales (cardiovasculaires, respiratoires) ou à des anomalies métaboliques (hypoglycémie, acidose, hypoxie, etc.) associées à l'intoxication [2–5]. Il faut impérativement les rechercher et les prendre en charge sans délai. Ainsi, une glycémie capillaire et une bandelette urinaire (glycosurie, cétonurie) doivent être systématiques [2,5,6].

Les manifestations neurologiques les plus fréquentes regroupent tous les degrés d'altération de la conscience jusqu'au coma. Même si ces critères ne sont pas formels, notamment en cas d'antécédents neurologiques, de coma profond ou d'anomalies métaboliques (hypoglycémie, hyponatrémie), l'absence de signes de localisation neurologique et d'atteinte des réflexes du tronc cérébral est un élément pouvant orienter vers une étiologie toxique [1–8]. La symétrie de la réactivité pupillaire doit être impérativement recherchée [8].

Parmi les atteintes neurologiques toxiques, il faut mentionner *les encéphalopathies et autres altérations qualitatives des fonctions cognitives (altered mental status)* comme les états d'agitation, les états confusionnels ainsi que les manifestations plus complexes pouvant en imposer pour de véritables syndromes psychiatriques, comme les états délirants [2,3,5,6]. Outre le fait que certains troubles peuvent orienter vers un toxique particulier, il ne faut pas oublier qu'ils peuvent aussi être rapportés à des désordres métaboliques, à une cause somatique, ou s'intégrer dans un syndrome de sevrage.

1.1. Convulsions

Elles sont fréquentes au cours des intoxications et en constituent une complication sévère. De nombreuses substances sont épileptogènes [2,3,7]. Il est également important de ne pas négliger un désordre métabolique, une lésion cérébrale ou un sevrage médicamenteux comme étiologie possible [2]. L'évolution vers un état de mal convulsif complique toujours la prise en charge de l'intoxiqué en raison de complications mettant en jeu le pronostic vital telles que les rhabdomyolyses étendues, les défaillances associées cardiorespiratoires [2–4].

1.2. Recherche de mouvements anormaux

Elle (akinésie, dystonie, myoclonies, fasciculations, nystagmus, etc.) est importante, qu'ils intéressent les membres, la face ou les globes oculaires ; leur présence peut avoir valeur d'orientation diagnostique, même si de nombreux toxiques ou anomalies métaboliques peuvent être en cause [2,3,5].

1.3. Traitement symptomatique des manifestations neurologiques

C'est une urgence et une prise en charge médicalisée précoce des patients inconscients est recommandée. Outre le traitement des défaillances viscérales existantes, l'objectif est de prévenir les complications susceptibles d'aggraver le pronostic (pneumopathie d'inhalation, hypoglycémie, état de mal, etc.) [1–4].

L'évaluation de la profondeur du coma doit, au mieux, être descriptive et éviter des classifications en stades ou en grades. [2,3] Le score de Glasgow est très utilisé, mais n'est pas adapté à la prise en charge des comas ou encéphalopathies toxiques : en mésestimant la gravité de la situation, il n'a pas de valeur pronostique. Néanmoins, il a l'avantage d'être simple d'utilisation et reproductible d'un observateur à l'autre. En présence d'un coma, il peut être utilisé pour en décrire la profondeur et en apprécier l'évolution. Il peut également apporter une aide à la décision d'intubation [2,3,9–12] qui ne doit cependant pas reposer sur ce seul score. D'autres outils permettant d'apprécier l'altération de la conscience des patients intoxiqués par les infirmières ont été évalués ; leur intérêt repose sur leur simplicité, avec une bonne corrélation avec le score de Glasgow [13, 14].

La protection des voies aériennes du sujet comateux et, a fortiori, en état de mal convulsif, est une priorité : le risque de pneumopathie d'inhalation est élevé [2,3,15]. Une induction anesthésique en séquence rapide, associant sédatif et curare facilite l'intubation endotrachéale [12,16,17]. Si un lavage gastrique et/ou l'administration de charbon activé sont indiqués, ils ne doivent être effectués qu'après l'intubation du patient.

Le traitement des convulsions toxiques fait appel aux benzodiazépines en première intention, relayées par un traitement d'entretien. En l'absence de contrôle des crises par les benzodiazépines, les barbituriques sont indiqués [2,16,18]. Si l'intoxication s'accompagne de troubles métaboliques (hypoglycémie, hyponatrémie, etc.) ou d'une hypoxie profonde, il est impératif de corriger ces anomalies en même temps.

Il n'existe pas d'éléments permettant de recommander l'utilisation d'une combinaison d'antidotes en présence d'un coma d'étiologie inconnue. Cette pratique nord-américaine (« *coma cocktails* ») consiste en l'administration empirique devant un sujet inconscient de glucose, de thiamine et de naloxone [19]. Cette attitude a largement été remise en cause par plusieurs auteurs qui ont aussi discuté l'utilisation du flumazénil employé dans les mêmes conditions [20–22]. L'utilisation, de façon quasi réflexe, de ce « cocktail » conduit à altérer le raisonnement médical en présence d'un sujet comateux et à méconnaître une étiologie non toxique ou la possibilité d'une poly-intoxication. De plus, cette pratique, systématique et empirique, n'est pas rentable sur un plan économique, même si les intoxications représentent une proportion non négligeable des étiologies des comas [20,23]. En définitive, même si chaque composant peut être indiqué chez le sujet comateux, son administration doit être réfléchie et adaptée aux circonstances et aux groupes de patients « à risque » bien identifiés [2,3,20–22,24–27]. Avec des précau-

tions identiques, l'administration dans un but diagnostique de l'un des antidotes peut être discutée en présence d'un coma d'étiologie inconnue [3,24].

L'administration de sérum glucosé hypertonique est indiquée chez tout patient comateux hypoglycémique, quelle que soit l'étiologie du coma. S'il est impossible de mesurer la glycémie immédiatement, l'administration de glucose est justifiée chez tout patient inconscient ayant ou non des anomalies neurologiques diffuses ou focalisées à l'examen : le risque de lésions cérébrales secondaires à une hypoglycémie prolongée est supérieur à celui d'une administration non justifiée et ponctuelle de glucose [2,3,20–22].

Un traitement sédatif transitoire peut être indiqué chez le patient intoxiqué, encéphalopathe ou comateux, pour contrôler l'agitation [6], ou permettre la réalisation d'examens complémentaires ou la ventilation mécanique.

L'administration d'oxygène à un patient intoxiqué ayant des troubles de la conscience est recommandée. Il n'existe pas de réelle contre-indication à l'oxygène dans ce contexte [2,21]. En revanche, il est impératif que celle-ci soit effectuée sous surveillance clinique et instrumentale (oxymétrie de pouls).

2. Prise en charge des complications respiratoires

Les complications respiratoires dues à l'altération de la conscience (dépression respiratoire centrale, obstruction mécanique des voies aériennes supérieures, pneumopathie d'inhalation) sont fréquentes au cours des intoxications médicamenteuses et peuvent altérer le pronostic d'intoxications a priori bénignes (alcool, anxiolytiques, hypnosédatifs...) ou prolonger le séjour en réanimation [15,28]. Ces complications résultent d'une altération des mécanismes de défense naturelle : réflexes pharyngolaryngés, toux, activité ciliaire, fonction macrophagique, vidange gastrique et continence du cardia...

Dans le cadre d'une intoxication, les niveaux possibles de défaillance respiratoire sont multiples : commande respiratoire centrale ou sensibilité des chémorécepteurs au CO₂ (opiacés, hypnosédatifs, alcool), effecteur neuromusculaire (médicaments anticholinestérasiques telle la prostigmine, curares), voies aériennes (coma induisant une hypotonie de la musculature pharyngée, bronchospasme), poumons (pneumopathies médicamenteuses de fréquence probablement sous-estimée, SDRA par toxicité directe). Plusieurs atteintes peuvent être associées lors des intoxications polymédicamenteuses. La défaillance respiratoire peut aussi être secondaire à une insuffisance circulatoire (œdème pulmonaire hémodynamique ou SDRA secondaire au choc), à l'épuisement (acidose mixte induite par l'intoxication salicylée) ou au traitement (surhydratation). Seule l'insuffisance respiratoire primaire est prise en compte ici. Des variations métaboliques (agitation, fièvre...) entraînant des variations de la consommation d'oxygène et de la production de CO₂ peuvent précipiter l'insuffisance respiratoire.

Les manifestations cliniques des complications respiratoires des intoxications ne sont pas spécifiques. Le paramètre clinique le plus aisément accessible est le rythme respiratoire. La tachy-

pnée est la manifestation la plus fréquente, mais est peu spécifique. La bradypnée est relativement spécifique des opiacés. L'amplitude est plus difficile à apprécier. Une réduction du volume courant y est souvent associée, mais est plus difficile à apprécier cliniquement [29,30]. La dépression respiratoire provoquée par les opiacés serait liée à une action spécifique sur les récepteurs μ_2 [31].

La prise en charge des complications respiratoires comporte peu d'éléments spécifiques à l'étiologie toxique et peut aller de l'observation simple aux techniques de ventilation, voire d'échanges gazeux extracorporels, les plus sophistiqués. On distingue deux types d'insuffisance respiratoire : type 1 ou hypoxémie hypo- ou normocapnique – $\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$ (60 mmHg)/ $\text{PaCO}_2 < 6 \text{ kPa}$ (45 mmHg) ; type 2 ou hypoxémie hypercapnique – $\text{PaCO}_2 > 6 \text{ kPa}$ / $\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$. Cette distinction oriente la prise en charge [32] :

- le type 1 résulte d'une altération du rapport ventilation/perfusion. Dans le cadre des intoxications médicamenteuses, la première cause est la pneumopathie d'inhalation [15,28]. Les pneumopathies médicamenteuses et le SDRA sont rarement la conséquence d'une intoxication médicamenteuse aiguë [33]. Ils peuvent résulter de l'usage de drogues illicites (héroïne, crack, par exemple) [34]. En revanche, le SDRA peut entrer dans le cadre d'un syndrome de défaillance multiorganique secondaire à toute forme d'intoxication sévère. L'insuffisance respiratoire de type 1 requiert en priorité l'administration de suppléments d'oxygène (masque Venturi, masque à haute concentration). En fonction de l'étiologie, elle sera associée à une PEP, une kinésithérapie respiratoire, une réduction de l'eau pulmonaire, une antibiothérapie. L'intubation et l'assistance respiratoire sont nécessaires en cas d'altération de la conscience, de signes d'épuisement (évolution vers type II) ou d'hypoxémie sévère persistante en dépit des mesures ci-dessus. Elle visera une réduction du travail respiratoire [32] ;
- le type 2 est du à une hypoventilation alvéolaire. Dans le contexte toxique, la cause la plus fréquente est la dépression de la commande respiratoire centrale ou de la sensibilité des chémorécepteurs centraux ou périphériques. L'hypoventilation alvéolaire peut résulter d'une diminution de la fréquence respiratoire et/ou du volume courant. Les médicaments les plus souvent impliqués sont les opiacés et opioïdes, ainsi que la clonidine, les hypnotiques et anxiolytiques (benzodiazépines et apparentés, barbituriques, méprobamate) et de nombreux autres psychotropes (antidépresseurs, phénothiazines). La dépression respiratoire peut aussi être secondaire à un coma postcritique. L'insuffisance respiratoire de type II pourrait aussi résulter d'une atteinte neuromusculaire périphérique, faiblesse induite par les bloqueurs neuromusculaires de type curares [35,36] ou contracture induite par le fentanyl et autrefois la strychnine [37–40]. Dans le cadre d'une intoxication, ce type de défaillance peut aussi être secondaire à une atteinte « myopathique » (hypokaliémie sévère, hypomagnésémie, hypophosphorémie, acidose métabolique) [41]. L'insuffisance respiratoire de type II peut enfin résulter d'une augmentation

de la « charge respiratoire » conduisant à un épuisement progressif : obstruction des voies aériennes supérieures (obstruction positionnelle liée à l'altération de conscience, hypotonie musculaire pharyngée–benzodiazépines par exemple) [42] ou moyennes (sécrétions profuses, bronchospasme). Dans la prise en charge d'une insuffisance respiratoire de type 2, la protection des voies aériennes et l'assistance respiratoire doivent être envisagées d'emblée. Le traitement bronchodilatateur, les aspirations trachéales, la kinésithérapie respiratoire sont utiles en fonction du tableau clinique.

La dépression respiratoire centrale peut parfois être levée par l'administration d'antidotes (naloxone, flumazénil) parallèlement à l'amélioration de la conscience (voir complications neurologiques). L'effet respiratoire du flumazénil est court et inconstant. Les résultats des études sont contradictoires, en fonction de la méthodologie utilisée [43]. Un patient maintenu éveillé par une perfusion de flumazénil ou de naloxone doit rester sous surveillance étroite. L'arrêt soudain de la perfusion (terrain veineux précaire, patient peu collaborant, agitation) peut être associé à une récurrence rapide du coma et de la dépression respiratoire.

L'instauration de la ventilation assistée ou d'une PEP doit être associée à une surveillance hémodynamique étroite. En effet, elle risque de démasquer une hypovolémie relative en réduisant le retour veineux. Certaines situations prédisposent aux barotraumatismes : bronchospasme, inhalation de crack ou autres habitudes addictives associées à des manœuvres de Valsalva [44–47]. L'assistance respiratoire peut supprimer la compensation partielle de troubles acidobasiques (surtout si sédation/paralyse), avec modification brutale du pH : augmentation de la toxicité neurologique ou cardiologique, dyskaliémie de transfert.

La surveillance du patient est fondée sur la gazométrie, l'oxymètre de pouls, la mesure du CO_2 téléexpiratoire, la surveillance des paramètres du respirateur (pressions, spirométrie, courbes débits/temps...) et sur la clinique (patient, interaction patient–respirateur, hémodynamique, recherche de barotrauma, température...). Le choix des paramètres de surveillance est fondé sur le(s) mécanisme(s) de l'insuffisance respiratoire et la condition du patient (oxygénation, assistance respiratoire).

La PEP au masque et la ventilation non invasive ne doivent jamais être utilisées si la conscience est altérée. Si la ventilation assistée est nécessaire, l'intubation endotrachéale est le meilleur choix pour maintenir la perméabilité des voies aériennes. Elle pose peu de problèmes lors d'intubations de courte durée et est associée à une moindre incidence de complications infectieuses ORL ou pulmonaires [48]. Une technique « estomac plein » doit être utilisée. Une sédation peut être nécessaire pour assurer l'assistance respiratoire, même chez le patient comateux. Les particularités de la population traitée doivent être prises en compte : compliance, labilité émotionnelle, dépendance–sevrage, tolérance pharmacologique. Il faut utiliser des sédatifs à action courte, administrés en continu ou en doses répétées (midazolam ; propofol), le moins longtemps possible. Le midazolam semble être associé à un délai d'extu-

bation prolongé par rapport au lorazepam ou au propofol, particulièrement en cas d'altération de la fonction rénale [49]. Pour permettre l'évaluation clinique du patient, les doses répétées doivent être préférées à la perfusion continue, dans le contexte d'intoxication non compliquée. Avant toute réadmission de sédatif, le sevrage de la ventilation doit être évalué comme alternative possible. Alternativement, une interruption au moins quotidienne de la sédation continue est recommandée [50,51]. Les agents paralysants n'ont que de rares indications en toxicologie : contracture musculaire (fentanyl), nécessité de diminuer la demande O₂ (VO₂) liée à l'activité musculaire, même si la ventilation est déjà optimale (SDRA sévère, sepsis, choc cardiogénique, mouvements anormaux incontrôlables...), désadaptation au respirateur empêchant la ventilation adéquate (malgré le réglage du respirateur, la sédation, les antalgiques...). En effet, ils exposent le patient au développement d'une faiblesse musculaire prolongée [52].

Le sevrage de la ventilation assistée peut souvent être réalisé rapidement. Bien qu'aucune étude n'ait spécifiquement évalué le problème dans le cadre d'intoxications médicamenteuses, c'est la règle générale [53,54] et elle est encore plus probable chez la plupart des patients intoxiqués (épisode aigu, population en moyenne jeune, poumons normaux au départ). En cas d'insuffisance respiratoire de type 2, le sevrage peut en général être rapide, une fois la conscience retrouvée. Il faut néanmoins être attentif à la persistance d'une faiblesse neuromusculaire ou de troubles des réflexes de protection des voies aériennes. Dans l'insuffisance respiratoire de type I, le sevrage doit être envisagé quand l'oxygénation reste adéquate sous FiO₂ inférieure ou égale à 40 % et PEP inférieure ou égale à cinq. Une désescalade progressive dans les conditions d'oxygénation est généralement nécessaire (PEP sur tube en T puis au masque, réduction progressive de la FiO₂) avec surveillance saturométrique ou gazométrique.

3. Prise en charge des complications cardiovasculaires

La cinétique d'absorption de certaines molécules (antiarythmiques, chloroquine, inhibiteurs calciques, bêtabloqueurs) est rapide avec des pics d'absorption compris entre 30 minutes et deux heures [55–57]. Les complications cardiovasculaires peuvent donc survenir de façon extrêmement précoce, ce qui justifie un transport médicalisé vers l'hôpital, même chez un patient asymptomatique. Les formes à libération prolongée sont responsables d'une symptomatologie retardée et prolongée.

Pour la plupart, hormis la colchicine, les substances responsables de complications cardiovasculaires sont des toxiques fonctionnels et sont caractérisés par une relation dose–effet [58]. Les mécanismes de toxicité peuvent être intriqués : mécanismes de toxicité directe et mécanismes de toxicité indirecte [59].

- Toxicité directe :
 - effet stabilisant de membrane ;
 - effet bêtabloquant ;

- effet d'inhibition des canaux calciques ;
- effet de blocage des canaux potassiques ;
- effet anticholinergique ;
- effet cholinergique ;
- effet bêtamimétique ;
- effet alphamimétique ;
- effet alphalytique ;
- autres mécanismes : effet inotrope négatif de la colchicine, du méprobamate, effet vasodilatateur (dérivés nitrés, inhibiteurs calciques).
- Mécanismes indirects :
 - hypovolémie ;
 - choc septique ;
 - hypothermie ;
 - hypoxémie ;
 - troubles métaboliques (dyskaliémie, acidose, dyscalcémie etc.).

3.1. Arrêt cardiaque

Un arrêt cardiaque peut survenir tardivement après l'intoxication comme par exemple avec les bêtabloquants [60]. Mais dans la majorité des cas, l'arrêt cardiaque survient très précocement, dans les deux heures suivant l'ingestion, chez un patient jusque-là asymptomatique, particulièrement avec les antiarythmiques de classe I [55], la chloroquine [61] ou les inhibiteurs calciques [62]. Une récupération d'une activité cardiaque a été décrite dans plusieurs cas d'intoxications par antiarythmiques de classe I, après des réanimations prolongées [56,63–65].

3.2. Troubles du rythme et de la conduction

3.2.1. Blocs intraventriculaires (stabilisants de membrane)

L'efficacité des sels de sodium hypertonique (bicarbonate de Na 8,4 % ou lactate de Na 11,4 %) est attestée par de nombreuses observations et études expérimentales [57,63,66–71]. Les posologies efficaces sont de 100 à 250 mmol de bicarbonate en 15 à 20 minutes, éventuellement renouvelables. Il convient d'ajouter 1 à 2 g de KCl pour 250 ml pour éviter une hypokaliémie par transfert. Il n'est pas recommandé de dépasser 750 mmol sous peine de désordres métaboliques sévères (hypernatrémie, hypokaliémie, alcalose).

3.2.2. Bradycardies et blocs auriculoventriculaires

L'atropine (0,5 à 1 mg) est le traitement de première intention des bradycardies sinusales ou des blocs auriculoventriculaires de bas grade.

En cas d'échec de l'atropine, les troubles conductifs sévères des intoxications par bêtabloquants et inhibiteurs calciques répondent aux agents bêtastimulants (isoprotérénol, adrénaline), à défaut, une stimulation cardiaque transcutanée ou endocavitaires est efficace [57].

3.2.3. Troubles du rythme graves : (stabilisants de membrane)

Le choc électrique externe est souvent efficace [64], sauf pour les intoxications par digitaliques qui relèvent d'un traitement par fragments Fab [72].

En cas de récurrence, les antiarythmiques de la même classe sont théoriquement contre-indiqués, de même que les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques, le produit de référence est la lidocaïne [73,74], ou le brétylium [75], qui n'est plus disponible, ou la cordarone [76].

En cas de torsade de pointes, une stimulation par voie endocavitaires peut être nécessaire [63]. Le sulfate de magnésium a été décrit actif dans ces indications [65].

Les troubles du rythme induits par les intoxications par théophylline, anorexigènes et apparentés, hormones thyroïdiennes sont accessibles à un traitement par bêtabloquants (par exemple Esmolol, bolus de 500 µg/kg en une minute puis 50 µg/kg/minute pendant quatre minutes). Ce traitement nécessite une surveillance étroite en raison des risques (altération de la contractilité, bronchospasme) [77].

3.3. Collapsus et état de choc

Ces manifestations peuvent survenir de façon très précoce et justifient la médicalisation du transport en cas de prise récente d'un cardiotoxique à dose potentiellement létale même chez un sujet asymptomatique. La connaissance du ou des mécanismes impliqués est primordiale pour un traitement adapté.

Un collapsus par vasodilatation peut compliquer l'ingestion de nombreux toxiques, notamment les psychotropes, les carbamates, les dérivés nitrés, les inhibiteurs calciques.

Si un remplissage vasculaire est justifié en première intention, il devra être prudent en cas de cardiopathie préexistante ou d'ingestion (ou de co-ingestion) de toxiques pouvant entraîner une inhibition de la contractilité : inhibiteurs calciques (vérapamil et diltiazem), bêtabloquants, stabilisants de membrane, méprobamate, colchicine etc. [62].

Les agents vasopresseurs sont plus indiqués, dopamine à dose supérieure à 10 µg/kg par minute, noradrénaline, de fortes doses peuvent alors être nécessaires pour obtenir une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg [57].

L'insuffisance circulatoire aiguë par inhibition de la contractilité est une complication redoutable qui concerne les inhibiteurs calciques (vérapamil préférentiellement) [57], les bêtabloquants (principalement ceux à effet stabilisant de membrane comme le propranolol) [58], les antiarythmiques [62] et les autres stabilisants de membrane, la colchicine, le méprobamate [58] etc. Il existe souvent une corrélation entre la fréquence de survenue de cette complication et la dose ingérée, notamment avec le vérapamil [78], les stabilisants de membrane [63,70].

Le traitement du choc cardiogénique d'origine toxique repose sur les catécholamines à effet bêta-stimulant : dans les formes les plus graves l'adrénaline est le produit de référence, notamment pour les stabilisants de membrane [63], les inhibiteurs calciques [62], mais l'analyse de la littérature montre l'absence de consensus, toutes les molécules sont utilisées, l'isoprotérénol, la dobutamine, voire la dopamine.

Selon le toxique en cause d'autres agents inotropes ont été préconisés, le plus souvent associés aux catécholamines. Le calcium, plus efficace dans les études expérimentales que dans les cas rapportés, est recommandé [71] pour les intoxications de sévérité modérée ou moyenne, ou comme traitement associé aux catécholamines (1 à 3 g de chlorure de calcium IV lente, suivis, en cas de réponse positive d'une perfusion continue 0,2 à 0,4 mg/kg par jour) [79,80]. La perfusion continue de chlorure de calcium nécessite un abord veineux central en raison du risque de nécrose cutanée. Bien qu'utilisés également dans les chocs secondaires à d'autres cardiotoxiques, l'efficacité des sels de calcium n'a pas été évaluée.

Le glucagon est préconisé au cours des chocs compliquant les intoxications par bêtabloquants ou par inhibiteurs calciques, suite à plusieurs études expérimentales montrant une efficacité supérieure du glucagon par rapport aux catécholamines [81–84]. Chez l'homme, l'évaluation est plus difficile, cependant plusieurs études rapportent un effet positif sur les paramètres hémodynamiques au cours des intoxications par inhibiteurs calciques [85–89] ou bêtabloquants [85]. D'autres agents inotropes, comme les inhibiteurs des phosphodiésterases, ont été utilisés, au cours de chocs cardiogéniques toxiques, le plus souvent associés aux catécholamines [87,90,91]. Cependant, leur effet vasodilatateur en limite l'utilisation.

L'insulinothérapie à fortes doses est un traitement à la fois antidotique et symptomatique qui a été proposé au cours des intoxications par inhibiteurs calciques, sur la foi d'études expérimentales et de quelques cas cliniques [92–100].

L'assistance circulatoire a été proposée avec succès, dans quelques cas d'intoxication sévère, rebelles à la thérapeutique conventionnelle, avec arrêt cardiaque persistant, choc réfractaire ou troubles du rythme graves. Elle a pour but le maintien de débits tissulaires périphériques, en suppléance et en attendant la reprise d'une fonction cardiaque normale avec l'élimination de toxiques pour la plupart fonctionnels. Parmi les techniques proposées, l'assistance circulatoire par CEC donne de meilleurs résultats que la contre-pulsion par ballon intra-aortique. Cette indication s'appuie sur plusieurs études expérimentales et cliniques ayant montré son efficacité au cours d'intoxications par stabilisants de membrane [101–105]. Les indications de cette technique d'exception restent à préciser. Pour les stabilisants de membrane, les critères actuellement proposés [106] sont une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg malgré un remplissage adéquat associé à la perfusion de 350 ml de bicarbonate molaire et un débit d'adrénaline supérieure à 3 mg/h, alors qu'il existe une défaillance respiratoire ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) ou rénale. Pour les inhibiteurs calciques, aucun seuil n'est proposé pour les catécholamines [107]. L'assistance circulatoire est réalisée par une CEC externe [108], l'abord se faisant le plus souvent par voie fémorale.

4. Prise en charge des complications hépatiques

Les hépatites toxiques médicamenteuses sont globalement responsables de 20 % des hépatites fulminantes. Elles peuvent résulter de divers mécanismes : idiosyncrasie rare et indépen-

dante de la dose (INH, valproate), toxicité directe dose dépendante et souvent liée à la production de métabolites réactifs (paracétamol), réaction immunoallergique (AINS, antidépresseurs, anticonvulsivants) [109]. Le paracétamol est le plus souvent en cause dans le cadre d'intoxications aiguës sévères [110, 111]. Le traitement en est assez bien codifié [112].

En cas d'hépatite fulminante, le transfert vers un centre de transplantation doit être précoce.

Les critères de transplantation hépatique en cas hépatite induite par le paracétamol sont un pH inférieur à 7,3 ou une combinaison des trois facteurs suivants : encéphalopathie de grade III ou IV, TP supérieure à 100 secondes, créatininémie supérieure à 3,4 mg/dl ou 300 $\mu\text{mol/l}$ [113]. Les techniques de support hépatique (MARS, ELAD) peuvent être mise en œuvre en attendant la transplantation [114].

Références

- Jaeger A, Flesch F. Les intoxications aiguës : épidémiologie, diagnostic et traitement. In: Jaeger A, Vale JA, editors. Intoxications aiguës. Paris: Elsevier; 1999. p. 13–37.
- Hanson P, Mahieu P. Conduite à tenir devant un trouble de la conscience d'origine toxique. In: Jaeger A, Vale JA, editors. Intoxications aiguës. Paris: Elsevier; 1999. p. 96–112.
- Lheureux P, Jaeger A. Prise en charge, évaluation et traitement des intoxications aiguës. In: Offenstadt G, editor. Réanimation médicale. Paris: Masson; 2001. p. 1451–76.
- Bismuth C. Sémiologie et thérapeutique des intoxications. Manifestations neurologiques. In: Bismuth C, Baud FJ, Conso F, Fréjaville JP, Garnier R, editors. Toxicologie clinique, 4th ed. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1987. p. 28–35.
- Plum F, Posner JB. Affections multifocales diffuses et métaboliques provoquant la stupeur ou le coma. In: Plum F, Posner JB, editors. Diagnostic de la stupeur et des comas. 2nd ed. Paris: Masson; 1983. p. 193–336.
- Moritz F, Jenvin J, Canivet S, Gérauld D. Conduite à tenir devant une agitation aux urgences. Réanimation 2004;13:500–6.
- Olson KR, Kearney TE, Dyer JE, Benovitz NL, Blanc PD. Seizures associated with poisoning and drug overdose. Am J Emerg Med 1994; 12:392–5.
- Tokuda Y, Nakazato N, Stein GH. Pupillary evaluation for differential diagnosis of coma. Postgrad Med J 2003;79:49–51.
- Chan B, Gaudry P, Grattan-Smith TM, McNeil R. The use of Glasgow Coma Scale in poisoning. J Emerg Med 1993;11:579–82.
- Proudfoot A, Jones A. Indices de gravité et critères pronostiques. In: Jaeger A, Vale JA, editors. Intoxications aiguës. Paris: Elsevier; 1999. p. 78–95.
- Heard K, Bebartha V. Reliability of the Glasgow Coma Scale for the emergency department evaluation of poisoned patients. Hum Exp Toxicol 2004;23:197–200.
- Adnet F, Borron SW, Finot MA, Lapandry C, Baud FJ. Intubation difficulty in poisoned patients: association with initial Glasgow Coma Scale score. Acad Emerg Med 1998;5:123–7.
- Merigian KS, Hedges JR, Roberts JR, Childress RA, Niehaus MA, Franklin N. Use of abbreviated mental status examination in the initial assessment of overdose patients. Arch Emerg Med 1988;5:139–45.
- Kelly CA, Upex A, Bateman DN. Comparison of consciousness level assessment in the poisoned patient using the alert/verbal/painful/unresponsive scale and the Glasgow Coma Scale. Ann Emerg Med 2004;44: 108–13.
- Isbister GK, Downes F, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. Aspiration pneumonitis in an overdose population: frequency, predictors and outcomes. Crit Care Med 2004;32:88–93.
- Taboulet P. Intoxications par antidépresseurs. In: Offenstadt G, editor. Réanimation médicale. Paris: Masson; 2001. p. 1472–6.
- Adnet F, Minadeo JP, Finot MA, Borron SW, Fauconnier V, Lapandry C, et al. A survey of sedation protocols used for emergency endotracheal intubation in poisoned patients in the French prehospital medical system. Eur J Emerg Med 1998;5:415–9.
- Bradberry SM, Vale JA. Intoxications par les antidépresseurs. In: Jaeger A, Vale JA, editors. Intoxications aiguës. Paris: Elsevier; 1999. p. 232–48.
- Haddad LM, Roberts JR. A general approach to the emergency management of poisoning. In: Haddad LM, Winchester JF, editors. Clinical management of poisoning and drug overdose. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1990. p. 2–22.
- Hoffman RS, Goldfrank LR. The poisoned patient with altered consciousness. Controversies in the use of a "coma cocktail". JAMA 1995; 274:562–9.
- Buylaert WA. Coma induced by intoxication. Acta Neurol Belg 2000; 100:221–4.
- Bledsoe BE. No more coma cocktails. Using science to dispel myths & improve patient care. J Emerg Med Serv 2002;11:54–60.
- Barnett R, Grace M, Boothe P, Latozek K, Neal C, Legatt D, et al. Flumazenil in drug overdose: randomised, placebo-controlled study to assess cost effectiveness. Crit Care Med 1999;27:78–81.
- Hojer J, Baehrendt S, Matell G, Gustafsson LL. Diagnostic utility of flumazenil in coma with suspected poisoning: a double blind randomised controlled study. BMJ 1990;301:1308–11.
- Bédry R, Arouko H, Favarel-Garrigues JC. Intoxications par sédatifs, hypnotiques et anticonvulsivants. In: Offenstadt G, editor. Réanimation médicale. Paris: Masson; 2001. p. 1467–71.
- Chern TL, Hu SC, Lee CH, Deng JF. The role of flumazenil in the management of patients with acute alteration of mental status in the emergency department. Hum Exp Toxicol 1994;13:45–50.
- Gueye PN, Hoffman JR, Taboulet P, Vicaute E, Baud FJ. Empiric use of flumazenil in comatose patients: limited applicability of criteria to define low risk. Ann Emerg Med 1996;27:730–5.
- Liisanantti J, Kaukoranta P, Martikainen M, Ala-Kokko T. Aspiration pneumonia following severe self-poisoning. Resuscitation 2003;56:49–53.
- Weil JV, McCullough RE, Kline JS, Sodal IE. Diminished ventilatory response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal man. N Engl J Med 1975;292:1103–6.
- Shook JE, Watkins WD, Camporesi EM. Differential roles of opioid receptors in respiration, respiratory disease, and opiate-induced respiratory depression. Am Rev Respir Dis 1990;142:895–909.
- Ling GS, Spiegel K, Lockhart SH, Pasternak GW. Separation of opioid analgesia from respiratory depression: evidence for different receptor mechanisms. J Pharmacol Exp Ther 1985;232:149–55.
- Wood LDH, Schmidt GA, Hall JB. Principles of critical care of respiratory failure. In: Murray JF, Nadel JA, editors. Textbook of respiratory medicine, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.
- Foucher P, Camus P. GEPEPI: Pathologie pulmonaire induite par les médicaments. Accessible par l'URL : <http://www.pneumotox.com/>.
- Glassroth J, Adams GD, Schnoll S. The impact of substance abuse on the respiratory system. Chest 1987;91:596–602.
- Hunter JM. New neuromuscular blocking agents. N Engl J Med 1995; 332:691–9.
- Book WJ, Abel M, Eisenkraft JB. Adverse effects of depolarizing neuromuscular blocking agents: incidence, prevention and management. Drug Saf 1994;10:331–49.
- Boyd RE, Brennan PT, Deng JF, Rochester DF, Spyker DA. Strychnine poisoning: Recovery from profound lactic acidosis, hyperthermia, and rhabdomyolysis. Am J Med 1983;74:507–12.
- Lambert JR, Byrick RJ, Hammeke MD. Management of acute strychnine poisoning. Can Med Assoc J 1981;124:1268–70.
- Caspi J, Klausner JM, Safadi T, Amar R, Rozin RR, Merin G. Delayed respiratory depression following fentanyl anaesthesia for cardiac surgery. Crit Care Med 1988;16:238–40.
- Christian CM, Waller JL, Moldenhauer CC. Postoperative rigidity following fentanyl anaesthesia. Anesthesiology 1983;58:275–7.
- Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. Am J Med 1982;72:521–35.

- [42] Gueye PN, Lofaso F, Borron SW, Mellerio F, Vicaut E, Harf A, et al. Mechanism of respiratory insufficiency in pure or mixed drug-induced coma involving benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:35–47.
- [43] Shalansky SJ, Naumann TL, Englander FA. Effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. *Clin Pharm* 1993;12:483–7.
- [44] Bush MN, Rubenstein R, Hoffman I, Bruno MS. Spontaneous pneumomediastinum as a consequence of cocaine use. *N Y State J Med* 1984;84:618–9.
- [45] Palat D, Denson M, Sherman M, Matz R. Pneumomediastinum induced by inhalation of alkaloidal cocaine. *N Y State J Med* 1988;88:438–9.
- [46] Shesser R, Davis D, Edelstein S. Pneumomediastinum and pneumothorax after inhaling alkaloidal cocaine. *Ann Emerg Med* 1981;10:213–5.
- [47] Birrer RB, Calderon J. Pneumothorax, pneumomediastinum, and pneumopericardium following Valsalva's maneuver during marijuana smoking. *N Y State J Med* 1984;84:619–20.
- [48] Holzapfel L, Chevret S, Madinier G, Ohen F, Demingon G, Coupury A, et al. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomised, clinical trial. *Crit Care Med* 1993;21:1132–8.
- [49] Barrientos-Vega R, Mar Sanchez-Soria M, Morales-Garcia C, Robas-Gomez A, Cuena-Boy R, Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 1997;25:33–40.
- [50] Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471–7.
- [51] Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32:1272–6.
- [52] Watling SM, Dasta JF. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: a review of the literature. *Crit Care Med* 1994;22:884–93.
- [53] Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:896–903.
- [54] Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverdu I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332:345–50.
- [55] Köppel C, Oberdisse U, Heinemeyer G. Clinical course and outcome in class IC antiarrhythmic overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990;28:433–44.
- [56] Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Flesch F. Clinical features and management of poisoning due to antimalarial drugs. *Med Toxicol* 1987;2:242–73.
- [57] Sauder P. Intoxications par les antiarythmiques de classe I et IV. In: Jaeger A, Vale JA, editors. *Intoxications aiguës*. Paris: Elsevier; 1999. p. 195–213.
- [58] Jaeger A. Mécanismes de toxicité, toxicocinétique, toxicodynamie. In: Jaeger A, Vale JA, editors. *Intoxications aiguës*. Paris: Elsevier; 1999. p. 38–60.
- [59] Berton CC, 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. 125–45.
- [60] Love JN, Howell JM, Litovitz TL, Klein-Schwartz W. Acute betablocker overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:275–81.
- [61] 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;27:1189–95.
- [62] Sauder P, Jaeger A. Intoxications par les inhibiteurs calciques. In: Danel V, Barriot P, editors. « Les intoxications aiguës ». Paris: Arnette; 1993. p. 375–88.
- [63] Jaeger A, Sauder P. Les intoxications par les antiarythmiques de la classe I. In: Danel V, Barriot P, editors. « Les intoxications aiguës ». Paris: Arnette; 1993. p. 359–73.
- [64] Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, editors. *Ellenhorn's Medical Toxicology*, 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1997. p. 615–50.
- [65] Citak A, Soysal DD, Ucsel R, Karabocuoglu M, Uzel N. Efficacy of long duration resuscitation and magnesium sulphate treatment in amitriptyline poisoning. *Eur J Emerg Med* 2002;9:63–6.
- [66] Hayler AM, Medd RK, Hot DW, O'Keefe B. Experimental disopyramide poisoning. Treatment by cardiovascular support and with charcoal hemoperfusion. *J Pharmacol Exp Ther* 1979;211:491–5.
- [67] Jaeger A, Sauder P, Tempe JD, Mantz JM. Intoxications aiguës par le disopyramide. Étude multicentrique de 106 observations. *Presse Med* 1981;10:2883–7.
- [68] Lovecchio F, Berlin R, Brubacher JR, Sholar JB. Hypertonic sodium bicarbonate in an acute flecainide overdose. *Am J Emerg Med* 1998;16:534–7.
- [69] Goldman MJ, Mowry JB, Kirk MA. Sodium bicarbonate to correct widened QRS in a case of flecainide overdose. *J Emerg Med* 1997;15:183–6.
- [70] Wattel F, Bleichner G, Cavellat JF, Diquet B, Grolleau-Raoux R, Mahieu P. Traitement de l'intoxication aiguë à la chloroquine. Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. *Reanim Soins intensifs Med Urg* 1988;4:43s–48s.
- [71] Albertson TE, Dawson A, de Latorre F, Hoffmann RS, Hollander JE, Jaeger A, et al. TOX-ACLS: toxicologic-oriented advanced cardiac life support. *Ann Emerg Med* 2001;37:S78–90.
- [72] Mégarbane B, Benyamina M, Baud F. Immunothérapie spécifique antidigitalique. *Réanimation* 2002;11:540–7.
- [73] Hanley NA, Bourke JP, Gascoigne AD. Survival in a case of life-threatening flecainide overdose. *Intensive Care Med* 1998;24:740–2.
- [74] Kim SY, Benowitz NL. Poisoning due to class Ia antiarrhythmic drugs. Quinidine. Procainamide and Disopyramide. *Drug Saf* 1990;5:393–420.
- [75] Siegers A, Board P.N. Amiodarone in successful resuscitation after near-fatal flecainide overdose. *Resuscitation* 2002;53:105–8.
- [76] Jaeger A. Intoxications par la théophylline. In: Jaeger A, Vale JA, editors. *Intoxications aiguës*. Paris: Elsevier; 1999. p. 262–76.
- [77] Kempf J, Rusterholtz T, Ber C, Gayol S, Jaeger A. Hemodynamic study as a guideline for the use of betablockers in acute theophylline poisoning. *Intensive Care Med* 1996;22:585–7.
- [78] Sauder P, Kopferschmitt J, Dahlet M. Les intoxications aiguës par le vérapamil. À propos de six cas. *Revue de la littérature. J Toxicol Clin Exp* 1990;10:261–70.
- [79] Salhanic SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf* 2003;26:65–79.
- [80] Lam YM, Tse HF, Lau CP. Continuous calcium chloride infusion for massive nifedipine overdose. *Chest* 2001;119:1280–2.
- [81] Jolly SR, Kipnis JN, Lucchesi BR. Cardiovascular depression by verapamil: reversal by glucagon and interactions with propranolol. *Pharmacology* 1987;35:249–55.
- [82] Stone CK, May WA, Carroll R. Treatment of verapamil overdose with glucagon. *Ann Emerg Med* 1995;25:369–74.
- [83] Stone CK, Thomas SH, Koury SI, Low RB. Glucagon and phenylephrine combination versus glucagon alone in experimental verapamil overdose. *Acad Emerg Med* 1996;3:120.
- [84] Love JN, Leasure JA, Mundt DJ, Janz TG. A comparison of amrinone and glucagon therapy for cardiovascular depression associated with propranolol toxicity in a canine model. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:399–412.
- [85] Toet AE, Wemer J, Vleeming W, Biesebeek JD, Meulenbelt J, Wildt DJ. Experimental study of the detrimental effect of dopamine/glucagon combination in *d,l*-propranolol intoxication. *Hum Exp Toxicol* 1996;15:411–21.
- [86] Bailey B. Glucagon in β -blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:595–602.
- [87] Doyon S, Roberts JR. The use of glucagon in a case of calcium channel blocker overdose. *Ann Emerg Med* 1993;22:1229–33.

- [88] Wolf LR, Spadafora MP, Otten EJ. Use of amrinone and glucagon in a case of calcium channel blocker overdose. *Ann Emerg Med* 1993;22:1225–8.
- [89] Walter FG, Frye G, Mullen JT, Ekins BR, Khasigian PA. Amelioration of nifedipine poisoning associated with glucagons therapy. *Ann Emerg Med* 1993;22:1234–7.
- [90] Goenen M, Col J, Compere A, Bonte J. Treatment of severe verapamil poisoning with combined amrinone–isoproterenol therapy. *Am J Cardiol* 1986;58:1142–3.
- [91] 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.
- [92] Schoffstall JM, Spivey WH, Gambone LM, Shaw RP, Sit SP. Effects of calcium channel blocker overdose-induced toxicity in the conscious dog. *Ann Emerg Med* 1991;20:1104–8.
- [93] Kline JA, Raymond RM, Schroeder JD, Watts JA. The diabetogenic effects of acute verapamil poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;145:357–62.
- [94] Kline JA, Leonova E, Raymond R. Beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anaesthetized canine. *Crit Care Med* 1995;23:1251–63.
- [95] Kerns II W, Schroeder D, Williams C, Tomaszewski C, Raymond R. Insulin improves survival in a canine model of acute β -blocker toxicity. *Ann Emerg Med* 1997;29:748–56.
- [96] Yuan TH, Kerns WP, Tomaszewski CA, Ford MD, Kline JA. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999(37):463–74.
- [97] Boyer EW, Shannon M. Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *N Engl J Med* 2001;344:1721–2.
- [98] Rasmussen L, Husted SE, Hohnsen SP. Severe intoxication after an international overdose of amlodipine. *Acta Anaesthesiol* 2003;47:1038–40.
- [99] Marques I, Gomes E, Oliveira J. Treatment of calcium channel blocker intoxication with insulin infusion: case report and literature review. *Resuscitation* 2003;57:211–3.
- [100] Shepherd G, Klein-Schwartz W. High-dose insulin therapy for calcium-channel blocker overdose. *Ann Pharmacother* 2005;39:923–30.
- [101] Grossman JI, Furman S. Intra-aortic balloon augmentation during drug-induced myocardial depression. *Surgery* 1971;70:304–10.
- [102] Freedmann MD, Gal J, Freed CR. Extracorporeal pump assistance: novel treatment for acute lidocaine poisoning. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;22:129–35.
- [103] Martin TG, Klain MM, Molner RL, Michelson EA, Schneider SM. Extracorporeal life support vs thumper after lethal desipramine OD. *Vet Hum Toxicol* 1990;32:349 (abstract).
- [104] Larkin GL, Graeber GM, Hollingsed MJ. Experimental amitriptyline poisoning; treatment of severe cardiovascular toxicity with cardiopulmonary bypass. *Ann Emerg Med* 1994;23:480–6.
- [105] Bosquet C, Jaeger A. Thérapeutiques d'exception au cours des défaillances circulatoires et respiratoires d'origine toxique. *Réanimation* 2001;10:402–11.
- [106] Mégarbane B, Andujar P, Delahaye A, Résière D, Benyamina N, Goldgran-Tolédano D, et al. Acute poisoning with membrane stabilizing agents: analysis of the predictive parameters of non-responsiveness to conventional therapies. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:553–4 [abstract].
- [107] Mégarbane B, Leprince P, Guerrier G, Deye N, Résière D, Delorme S, et al. Assistance circulatoire au cours des intoxications par cardiotropes. In: « Actualités en Réanimation et urgences 2005 » SRLF. Paris: Elsevier; 2005. p. 504–25.
- [108] Massetti M, Bruno P, Babatasi G, Neri E, Khayat A. Cardiopulmonary bypass and severe drug intoxication. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:424–5.
- [109] Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995;333:1118–27.
- [110] Bray GP. Liver failure induced by paracetamol. *BMJ* 1993;306:157–8.
- [111] Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995;346:547–52.
- [112] Jones AL, Lheureux P. Progrès récents dans le traitement des intoxications au paracétamol. Première partie. La phase précoce. Seconde partie. La phase tardive. *Reanim Urg* 1998;7:1–16.
- [113] O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439–45.
- [114] O'Grady JG. Acute liver failure. *Postgrad Med J* 2005;81:148–54.