
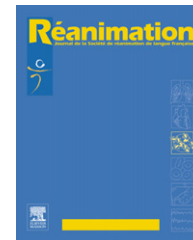




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Assistance circulatoire périphérique au cours des intoxications aiguës par cardiotropes

Extracorporeal life support for acute poisonings with cardiotoxicants

B. Mégarbane*, N. Deye, F.J. Baud

Inserm U705, service de réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière, université Paris-Diderot, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

Reçu le 29 mars 2009 ; accepté le 9 mai 2009
Disponible sur Internet le 29 mai 2009

MOTS CLÉS

Assistance circulatoire ;
Intoxication aiguë ;
Cardiotrope ;
Mortalité ;
Antidote ;
Bloqueur sodique ;
Bêtabloquant ;
Inhibiteur calcique

Résumé Malgré les progrès réalisés en réanimation médicale, la défaillance circulatoire d'origine toxique reste une cause importante de décès. Généralement, la cardiotoxicité s'exprime à la découverte ou au cours de l'évolution d'une intoxication, par la survenue inopinée d'un collapsus, d'un bloc de conduction intraventriculaire ou auriculoventriculaire, d'une asystole, d'une tachycardie ou d'une fibrillation ventriculaire. Les traitements symptomatiques et antidotiques sont heureusement suffisants dans la plupart des cas. Néanmoins, une arythmie ventriculaire, un arrêt cardiaque brutal ou un état de choc réfractaire peuvent entraîner le décès malgré la mise en place de mesures agressives de réanimation, le recours aux catécholamines et l'utilisation d'antidotes. L'entraînement électrosystolique ne peut être proposé que si la fonction inotrope du cœur est conservée. Par ailleurs, l'intérêt du ballonnet de contrepulsion intra-aortique paraît très limité dans ces circonstances. C'est pourquoi, l'assistance circulatoire périphérique se positionne comme la technique porteuse d'espoir pour traiter les patients en défaillance cardiaque sévère d'origine toxique, même si celle-ci s'est accompagné d'un arrêt cardiaque prolongé. Cependant, le niveau de preuve de son efficacité reste faible. Une fois mise en place, l'assistance circulatoire permet de se substituer au cœur défaillant, afin de minimiser le travail myocardique et d'améliorer la perfusion d'organe, en maintenant l'élimination rénale ou biliaire du toxique. Des facteurs prédictifs de choc réfractaire ont été proposés. Néanmoins, la cannulation fémorale fait de l'assistance circulatoire périphérique une technique invasive non dénuée de risques significatifs. C'est pourquoi nous pensons que cette technique doit rester l'apanage d'équipes médicochirurgicales multidisciplinaires entraînées. En conclusion et en raison d'une mortalité encore élevée des intoxications par cardiotropes, il nous semble nécessaire de promouvoir l'assistance circulatoire comme technique de prise en charge d'exception

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bruno-megarbane@wanadoo.fr (B. Mégarbane).

KEYWORDS

Extracorporeal life support;
Poisoning;
Cardiotropic drug;
Mortality;
Antidote;
Sodium channel blocker;
Beta-blocker;
Calcium-channel antagonist

en l'absence de réponse aux traitements conventionnels. Une meilleure caractérisation des facteurs prédictifs de non-réponse aux traitements habituels apparaît cependant comme un préalable indispensable à son plus large développement.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Despite significant improvement in critical care, drug-induced cardiovascular failure remains a leading cause of death. Usually, severe cardiotoxicity appears either at presentation or during the course of poisoning with the sudden onset of hypotension, intraventricular and high-degree atrioventricular block, asystole, pulseless ventricular tachycardia or fibrillation. Supportive and antidotal treatments are usually efficient. However, ventricular arrhythmia, sudden cardiac arrest and refractory cardiovascular failure may cause death, despite aggressive resuscitative measures, vasopressors and antidotes. The interest of ventricular pacing can only be considered if the inotropic heart function is preserved. Similarly, the interest of intra-aortic balloon pumps appears limited due to the need for intrinsic cardiac rhythm for synchronization and diastolic augmentation. Thus, reversibility of drug-associated refractory cardiac failure despite prolonged arrest makes extracorporeal life support (ECLS) promising, although it should still be classified as weak recommendation, as only based on case reports and small series. Once implemented, ECLS purpose is to take over heart function until recovery can occur, thus minimizing myocardial work, improving organ perfusion and maintaining the renal and biliary elimination of the toxicant. However, predictive factors predictive of refractoriness to conventional treatments are lacking. Moreover, femoral cannulation for ECLS remains an invasive technique, not lacking in potential risks. We thus believe that this technique should only be performed by trained multidisciplinary medicosurgical teams. In conclusion, due to the persistence of a high-rate mortality following cardiotoxicant poisonings, there is a clear need for a more aggressive management in patients not responding to conventional treatments. Clarification of prognosticators of refractoriness to conventional treatment remains thus mandatory.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'assistance circulatoire a été développée pour suppléer à la défaillance cardiaque en attente de sa récupération spontanée ou d'une transplantation. De nombreux matériels sont disponibles : contre-pulsion diastolique par ballonnet intra-aortique, circulation extracorporelle conventionnelle (CEC) par sternotomie, ventricules pneumatiques ou prothèse orthotopique et circulation extracorporelle périphérique. L'assistance circulatoire périphérique revêt deux aspects. L'*extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) a pour objectif de suppléer des poumons défaillants. Elle utilise une CEC veineuse. À l'inverse, l'*extracorporeal life support* (ECLS) a pour objectif la prise en charge complète de la fonction cardiaque. Elle est faite en artérioveineuse, mais nécessite l'interposition d'un oxygénateur, en raison du shunt droit-gauche qu'elle nécessite. Récemment, le champ d'utilisation de l'ECLS s'est élargi en chirurgie cardiaque, avec des indications au cours des défaillances cardiaques aiguës (défaillance postcardiotomie, défaillance primaire du greffon en transplantation cardiaque, angioplasties ou valvuloplasties percutanées à risque...) ou chroniques (insuffisance cardiaque chronique décompensée en attente d'implantation d'une prothèse cardiaque ou de transplantation). Il est aussi très vite apparu que des situations responsables de choc cardiogénique potentiellement réversibles pouvaient bénéficier d'une technique d'assistance circulatoire de courte durée.

Cinq indications ont été développées en réanimation : l'hypothermie, les myocardites fulminantes, l'arrêt cardiaque intrahospitalier, le choc cardiogénique à la phase

aiguë de l'infarctus du myocarde et les intoxications graves par médicaments cardiotropes. Au cours d'une intoxication par cardiotrope, on peut espérer une récupération ad integrum de la fonction myocardiaque dans des délais courts après élimination du toxique. L'ECLS, technique invasive mais efficace, facile à installer et de coût plus réduit, s'est donc imposée naturellement dans les champs des intoxications aiguës par cardiotropes. L'objectif de cette revue est de présenter brièvement le rationnel, les indications toxicologiques, la faisabilité pratique et les complications de l'assistance circulatoire périphérique au cours des intoxications aiguës par cardiotropes.

Quel est le rationnel de l'assistance circulatoire au cours des intoxications aiguës ?

La défaillance cardiocirculatoire est l'une des causes principales de décès au cours des intoxications aiguës. Ainsi, aux États-Unis, les centres antipoisons ont dénombré, en 2007, 86 122 intoxications par cardiotropes, soit 3,5 % de la totalité des cas d'intoxication rapportés (dixième rang des familles de toxiques) : celles-ci étaient responsables de 203 décès, soit 16 % des décès toxiques [1].

La thérapeutique pharmacologique est en général efficace pour traiter la défaillance cardiocirculatoire toxique [2,3]. Néanmoins, elle peut se révéler dans certains cas insuffisante, avec l'apparition d'une insuffisance circulatoire réfractaire [4]. Le décès par intoxication par

Tableau 1 Intoxications pouvant nécessiter le recours à une assistance circulatoire périphérique.

Classes pharmacologiques	Produits
Toxiques avec effet stabilisant de membrane Antiarythmiques de la classe I de Vaughan Williams	Quinidine, lidocaïne, phénytoïne, mexilétine, cibenzoline, tocaïnide, procaïnamide, disopyramide, flécaïnide, propafénone...
β -bloquants Antidépresseurs polycycliques	Amitriptyline, imipramine, clomipramine, dosulépine, maprotiline
Antiépileptique	Carbamzépine
Neuroleptiques	Phénothiazines
Antalgiques	Dextropropoxyphène
Antipaludéens	Chloroquine, quinine
Récréatifs	Cocaïne
Toxiques sans effet stabilisant de membrane Inhibiteurs calciques d'action cardiaque prédominante	Nifédipine, nicardipine, vérapamil, diltiazem, nimodipine, amlodipine, nitrendipine, bépridil perhexiline
Autres cardiotropes	Méprobamate, colchicine, bêtabloquants sans effet stabilisant de membrane, certains antihistaminiques H1, organophosphorés, aconit, if, syndrome scombroidé...

cardiotropes fait suite soit à des complications cardiovasculaires précoces, survenant dans les 24 premières heures : asystole, troubles du rythme ventriculaire malins, état de choc réfractaire ou mort cérébrale, chez les patients découverts en arrêt cardiaque par les premiers secours ; soit à des complications tardives, au-delà des premières 48 heures et secondaires à la réanimation prolongée : infections nosocomiales, embolie pulmonaire ou encéphalopathie postanoxique évoluant vers un état végétatif.

Au cours des intoxications aiguës par cardiotropes, l'assistance circulatoire doit permettre de suppléer le cœur défaillant en le mettant en situation de travail minimum, tout en assurant une perfusion tissulaire adéquate pour permettre la récupération ou l'amélioration fonctionnelle myocardique [5]. La défaillance cardiaque au cours des intoxications est un phénomène dynamique transitoire et réversible, qui dépend de la pharmacocinétique du toxique. Il est donc légitime de recourir à une assistance circulatoire transitoire, le temps que les effets cardiotoxiques des substances en cause régressent [2,5–7]. Ceux-ci ne sont en général présents que durant les 24–48 premières heures qui suivent l'ingestion ou l'exposition. Une survie sans séquelle est donc possible, si une perfusion tissulaire adéquate est maintenue pendant toute la période critique. Le maintien d'une telle perfusion systémique permet, par ailleurs, de réduire la concentration du toxique dans les organes cibles en maintenant son métabolisme hépatique et son élimination biliaire et/ou rénale. De plus, l'augmentation du volume du compartiment vasculaire pourrait permettre de réduire les concentrations plasmatiques des toxiques.

Plusieurs études expérimentales randomisées ont démontré l'intérêt de l'assistance circulatoire pour améliorer le pronostic des intoxications par cardiotropes [8,9]. Dans ces modèles animaux, la survie a constamment été améliorée dans les groupes d'animaux intoxiqués et assistés par rapport à ceux traités par les moyens conventionnels, incluant bicarbonates de sodium, vasopresseurs à fortes doses et

massage cardiaque. Ces études ont permis d'envisager raisonnablement l'application de l'assistance circulatoire aux intoxications aiguës chez l'homme.

Pour quels toxiques peut-on envisager une assistance circulatoire ?

L'entité «cardiotrope» en toxicologie dépasse celle des médicaments cardiovasculaires et inclut des produits agricoles (organophosphorés), industriels (cyanure), domestiques (CO, trichloréthylène) et même des plantes (digitale, aconit, colchicine, if) (Tableau 1). Le mécanisme de l'état de choc n'est pas uniciste et plusieurs mécanismes peuvent être associés au cours d'une même intoxication : effet inotrope négatif (stabilisants de membrane, bêtabloquants, inhibiteurs calciques), altération de la fonction diastolique (digitaliques), myocardite toxique (colchicine, éthylène glycol), nécrose myocardique (cocaïne, CO), hypovolémie (champignons, métaux lourds), vasodilatation veineuse (dérivés nitrés) ou artérielle (antihypertenseurs) [10]. Seul un choc de type cardiogénique pourrait tirer profit d'une assistance circulatoire.

Une revue de la littérature réalisée par Bosquet et Jaeger a permis de trouver 28 cas d'intoxications traités par une technique d'assistance circulatoire [5]. Depuis cette publication, une dizaine d'autres cas ont été publiés [11–15]. En raison de leur plus forte incidence, les toxiques pour lesquels il est légitime de proposer une assistance circulatoire sont essentiellement les bloqueurs des canaux sodiques, les inhibiteurs calciques et les bêtabloquants.

Les bloqueurs des canaux sodiques

Le potentiel d'action des cellules contractiles est généré par les mouvements ioniques transmembranaires : entrée massive de sodium dans la cellule à la phase 0, puis

entrée de calcium à la phase 2 et sortie de potassium à la phase 3. Le potentiel de repos est rétabli par les pompes Na^+/K^+ -ATPase et $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ membranaires. L'effet stabilisant de membrane (ESM), appelé « effet quinidine-like », correspond à l'inhibition du canal sodique responsable du courant sodique entrant dans la cellule en phase 0 du potentiel d'action [16]. Cette propriété contribue à l'action pharmacologique de certaines molécules, tels les agents anesthésiques ou antiarythmiques alors que, pour d'autres molécules, elle n'apparaît qu'aux doses toxiques. L'intoxication grave avec ESM est à l'origine d'une surmortalité importante [17] et donne un tableau clinique associant des troubles cardiovasculaires, neurologiques, respiratoires et métaboliques [16,18]. Les troubles cardiaques se traduisent précocement sur l'ECG, par un aplatissement des ondes T, un allongement de l'espace QT (sauf pour les antiarythmiques de classe IC), puis un élargissement des complexes QRS (à rechercher au mieux sur la dérivation DII), signant le blocage de la conduction intraventriculaire. Il peut s'y associer un bloc de conduction auriculoventriculaire, un état de choc cardiogénique, mais parfois également avec une composante de vasoplégie artérielle. Des aspects régressifs de syndrome de Brugada peuvent être retrouvés à l'ECG, notamment avec les antidépresseurs tricycliques (incidence 15%), voire la cocaïne ou les autres antiarythmiques de classe I, sans qu'une valeur plus péjorative leur ait été associée [19–22]. Un coma volontiers convulsif peut résulter d'un effet toxique spécifique cérébral, mais aussi de l'hypoperfusion cérébrale secondaire à l'état hémodynamique. La dépression respiratoire liée au coma est modérée. Les intoxications graves par les bêtabloquants lipophiles peuvent induire une apnée centrale. Le dextropropoxyphène peut provoquer une dépression respiratoire centrale avec bradypnée, par stimulation des récepteurs mu-opiacés. L'hypoxie et l'acidose aggravent l'ESM sur le cœur. Dans les formes graves, un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) apparaît de façon retardée en l'absence d'inhalation et peut se compliquer, comme pour la nivaquine, d'hémorragie intra-alvéolaire. À l'hypoxie et à l'acidose respiratoire s'associent une acidose métabolique lactique, secondaire au collapsus ou aux convulsions répétées ainsi qu'une hypokaliémie de transfert précoce et transitoire. L'hypokaliémie est particulièrement marquée dans les intoxications graves par la chloroquine. Une hypoglycémie a été rapportée lors d'intoxications par le disopyramide, le dextropropoxyphène et les bêtabloquants.

Les inhibiteurs calciques

Les intoxications aiguës aux inhibiteurs calciques sont rares, même si elles représentent désormais aux États-Unis la première cause de décès par cardiotoxique [1]. Ces molécules sont capables d'inhiber les canaux calciques lents, indispensables à la genèse et à la conduction du potentiel d'action dans le tissu contractile cardiaque, et les cellules musculaires lisses vasculaires. À dose toxique, elles provoquent un effet inotrope négatif responsable d'un état de choc cardiogénique et une vasodilatation périphérique, à l'origine d'un choc périphérique vasoplégique [23]. L'atteinte des structures de conduction du cœur explique la bradycardie et l'apparition de blocs de conduction sino-auriculaire ou

auriculoventriculaire. Les symptômes cliniques apparaissent rapidement après l'ingestion. Le tableau est dominé par l'état de choc associant acidose métabolique lactique, insuffisance rénale aiguë oligurique, troubles de conscience et détresse respiratoire. La bradycardie et les troubles de la conduction sont variables et fonction de l'inhibiteur calcique en cause. Ainsi, bradycardie et bloc de conduction s'observent dans environ 80% des intoxications par vérapamil et diltiazem, un collapsus dans environ 60% des cas et un arrêt cardiaque dans 10% des cas. Cependant, la différence de sélectivité tissulaire opposant vérapamil et diltiazem, d'une part, et les dihydropyridines, d'autre part, s'atténue aux doses toxiques par rapport aux doses pharmacologiques. À côté de la mort précoce d'origine cardiaque, il existe une mortalité retardée liée à une probable toxicité pulmonaire des inhibiteurs calciques responsable d'un SDRA qui apparaît vers le troisième jour d'une ingestion massive et peut provoquer un décès par hypoxémie réfractaire [24,25].

Les bêtabloquants

Les bêtabloquants antagonisent de façon compétitive et spécifique les récepteurs bêta-1 adrénergiques et inhibent l'entrée du Na^+ et Ca^{2+} à la phase 0 de la dépolarisation en diminuant l'AMPc intracellulaire. Leur action sur la contractilité est secondaire à l'inhibition de la libération du Ca^{2+} à partir du réticulum sarcoplasmique. Le blocage des récepteurs bêta-2 adrénergiques des cellules myoépithéliales provoque une diminution de la sécrétion de rénine et donc d'angiotensine II et d'aldostérone. Pour les muscles lisses, il provoque une bronchoconstriction. Par ailleurs, il réduit la glycolyse hépatique et inhibe la sécrétion de glucagon. Les bêtabloquants sont des antiarythmiques de classe II de Vaughan-Williams. Ils sont à l'origine d'une action chronotrope, inotrope, dromotrope et bathmotrope négative. Cependant, la famille des bêtabloquants est hétérogène. Certains dérivés, comme l'acébutolol, l'aténolol, le bisoprolol et le métoprolol, possèdent une sélectivité pour les récepteurs bêta-1 cardiaques qui s'estompe à doses toxiques. D'autres se distinguent par un effet agoniste partiel sur ces récepteurs (activité sympathomimétique intrinsèque), comme le pindolol, l'oxprénolol et l'alprénolol. Certains bêtabloquants sont dotés d'un ESM, comme le propranolol, l'acébutolol, l'alprénolol, l'oxprénolol, le pindolol, le pentubolol, le nadoxolol et le labétalol. Seul le sotalol est apparenté aux antiarythmiques de la classe III, responsable d'une augmentation de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire avec allongement du QT sur l'ECG. Enfin, le labétalol se singularise par des propriétés alfabloquantes associées.

Deux bêtabloquants, le propranolol et l'acébutolol, rendent compte de plus de 80% des morts par bêtabloquants, en raison de leur fréquence de prescription, probablement aussi en raison de leurs propriétés d'ESM [26]. Le sotalol qui est un grand pourvoyeur de torsades de pointe alors même que l'effet bêtabloquant se limite à une bradycardie sans trouble majeur de la conduction et sans choc en l'absence de trouble malin du rythme ventriculaire. Les bêtabloquants sont à l'origine de trois tableaux cliniques. Le plus fréquent est celui d'une intoxication apparemment asymptomatique et qui va le rester. Des données américaines

suggèrent que l'apparition des troubles cardiovasculaires se situe dans un délai de six heures par rapport à l'ingestion en cas d'intoxication monomédicamenteuse. Dans ces conditions, lorsque l'ECG reste normal dans les six heures qui suivent l'ingestion, le patient est autorisé à quitter l'hôpital sauf en cas de formes à libération prolongée. Le deuxième tableau est celui d'une bradycardie sans chute tensionnelle qui ne nécessite pas d'intervention thérapeutique sauf en cas de l'intoxication par le sotalol où l'accélération de la fréquence cardiaque au-delà de 80 par minute est nécessaire pour éviter le risque de torsades de pointe. Le troisième tableau est celui d'un état grave soit d'arrêt cardiaque à la découverte soit d'un choc cardiogénique qui va s'installer progressivement. Ainsi 70 % des arrêts cardiaques induits par les bêtabloquants surviennent dans les 24 heures qui suivent l'hospitalisation.

Quel est le traitement conventionnel optimal des intoxications par cardiotropes ?

Le traitement d'un patient intoxiqué par un cardiotrope doit prendre en compte le mécanisme de toxicité en cause. Les objectifs du traitement sont le maintien d'un état circulatoire satisfaisant, défini par une pression artérielle systolique supérieure à 90 mmHg, une fréquence cardiaque supérieure à 50 par minute et la disparition des signes d'hypoperfusion périphérique (Fig. 1–3). Les traitements symptomatiques sont suffisants au cours des intoxications

par cardiotropes les moins graves pour assurer la survie [2,3,6]. La décontamination digestive n'a d'intérêt que pour les patients vus dans les deux heures après ingestion, en l'absence de contre-indications. L'administration de charbon activé à doses répétées est utile en cas d'ingestion d'un nombre élevé de comprimés à libération prolongée. L'épuration extrarénale est inutile, en raison du volume de distribution en général important de ces toxiques et de leur forte fixation aux protéines plasmatiques.

L'intubation trachéale doit être précoce en cas de coma, de choc ou de convulsions. En l'absence de co-ingestion de psychotropes, la présence d'un trouble de vigilance est synonyme de bas débit cérébral. Le remplissage vasculaire par cristalloïdes ou colloïdes est le traitement initial de l'hypotension. En cas de collapsus et d'élargissement des complexes QRS ($\geq 0,12$ secondes), liés à un ESM, il convient d'administrer du bicarbonate ou du lactate de sodium molaire (250 ml + 2 g de KCl, à renouveler si besoin) [3]. Leur mécanisme d'action est discuté. L'apport massif de sodium favoriserait son passage transmembranaire selon la loi d'action de masse. L'alcalinisation favoriserait l'hyperpolarisation de la membrane, la dissociation de certains toxiques avec ESM ainsi que l'efficacité des catécholamines. Un effet de remplissage est aussi possible.

Le choix des catécholamines est guidé par le profil hémodynamique du choc (adrénaline ou dobutamine en cas de choc cardiogénique et noradrénaline, voire dopamine, pour un choc vasoplégique) [6]. La réalisation précoce d'un bilan hémodynamique est systématique devant tout

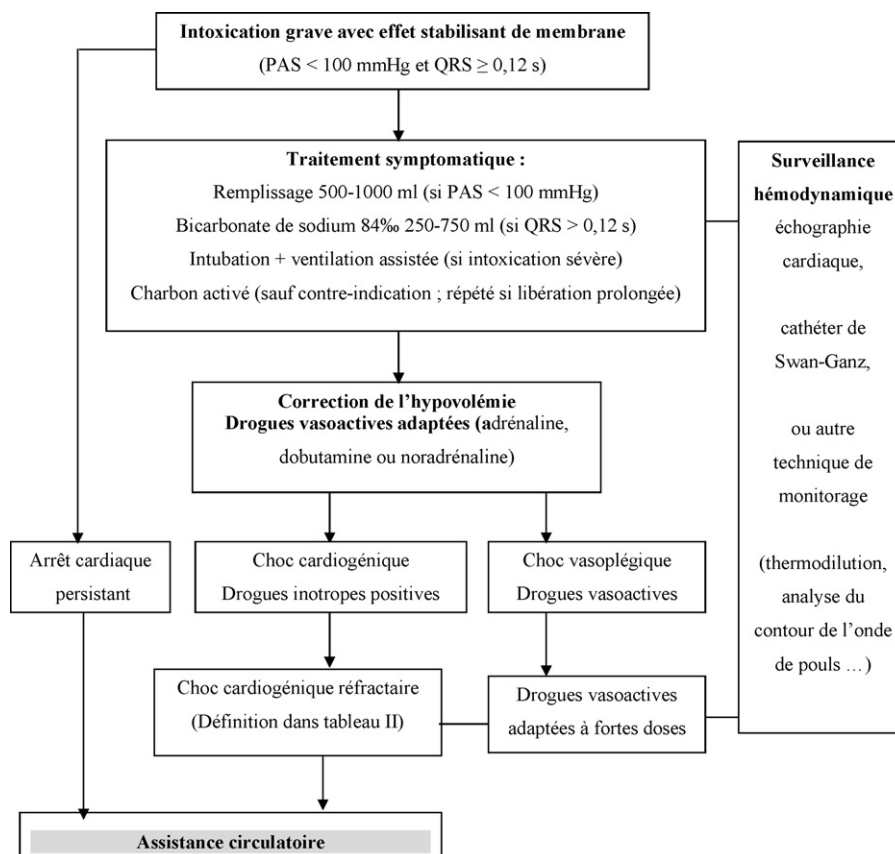


Figure 1 Algorithme de prise en charge des intoxications avec effet stabilisant de membrane. PAS : pression artérielle systolique.

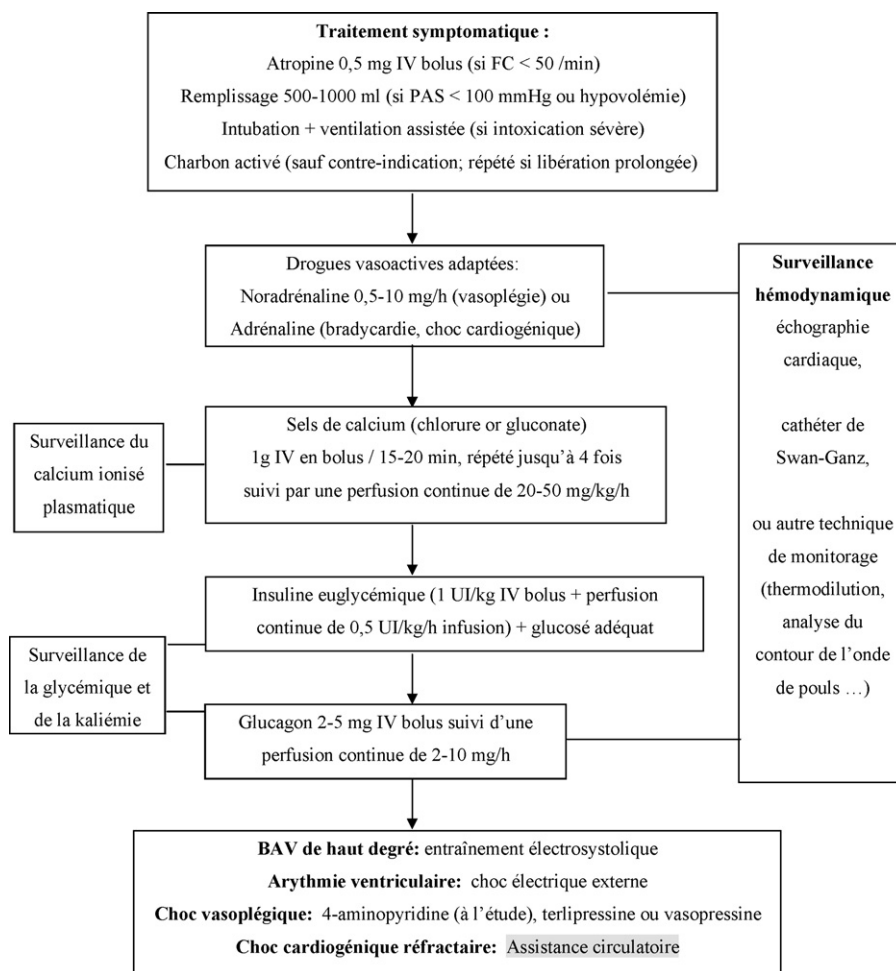


Figure 2 Algorithme de prise en charge des intoxications par inhibiteurs calciques. FC : fréquence cardiaque ; PAS : pression artérielle systolique.

état de choc lié à une intoxication par un cardiotrope [4]. Différentes techniques permettent de préciser l'état hémodynamique et de mesurer le débit cardiaque : échocardiographie, cathétérisme cardiaque droit (par sonde de Swan-Ganz), technique de thermodilution transpulmonaire (PiCCO), d'impédance ou d'analyse du contour de l'onde de pouls (Vigileo®) ou de Doppler (doppler œsophagien). Le choc cardiogénique toxique répond aux critères cliniques et hémodynamiques usuels, avec une limite basse d'index cardiaque variant entre 2 et 2,2 l/min par mètre carré, associée à une absence d'augmentation après remplissage vasculaire et une pression artérielle pulmonaire d'occlusion d'au moins 15 à 20 mmHg. Une saturation veineuse en oxygène (SvO₂) basse (< 70%) et une différence artérioveineuse en oxygène élevée (> 5,5 ml/dl) peuvent également aider au diagnostic. Il est utile de rappeler que l'absence d'hypovolémie doit toujours être vérifiée au préalable pour étayer le diagnostic de certitude du caractère cardiogénique du choc. Le choc vasoplégique toxique répond aux critères rencontrés au cours du choc septique : résistances vasculaires systémiques diminuées avec pressions de remplissage basses et index cardiaque normal (> 2,75 l/min par mètre carré), voire le plus souvent augmenté (> 4 l/min par mètre carré), si le patient a reçu un remplissage vasculaire. En effet, avant

tout apport liquidien, une vasoplégie s'accompagne d'une baisse de retour veineux et du débit cardiaque.

Pour les intoxications par la chloroquine, la prise en charge est maximaliste et préventive, dès la phase pré-hospitalière, afin de réduire la mortalité globale [27,28]. Une intoxication doit être considérée comme grave en présence de l'un des trois facteurs suivants : une dose supposée ingérée supérieure à 4 g, une pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg ou une durée des QRS supérieure à 0,10 secondes.

L'entraînement électrosystolique n'a d'intérêt que pour traiter un bloc de conduction auriculoventriculaire de haut degré, en l'absence de troubles sévères de la contractilité. En cas de troubles du rythme ventriculaire, les antiarythmiques sont à proscrire car ils majorent les signes d'intoxication. La mauvaise tolérance hémodynamique d'un trouble du rythme ventriculaire doit conduire à des chocs électriques externes. Dans notre expérience, le sulfate de magnésium est efficace pour prévenir les récidives.

Différents antidotes doivent être testés au décours d'une intoxication par bêtabloquant et inhibiteur calcique. La dobutamine, voire l'isoprénaline, représentent l'antidote de première ligne des intoxications par bêtabloquants [29]. Le glucagon est l'antidote de seconde ligne, à réserver aux

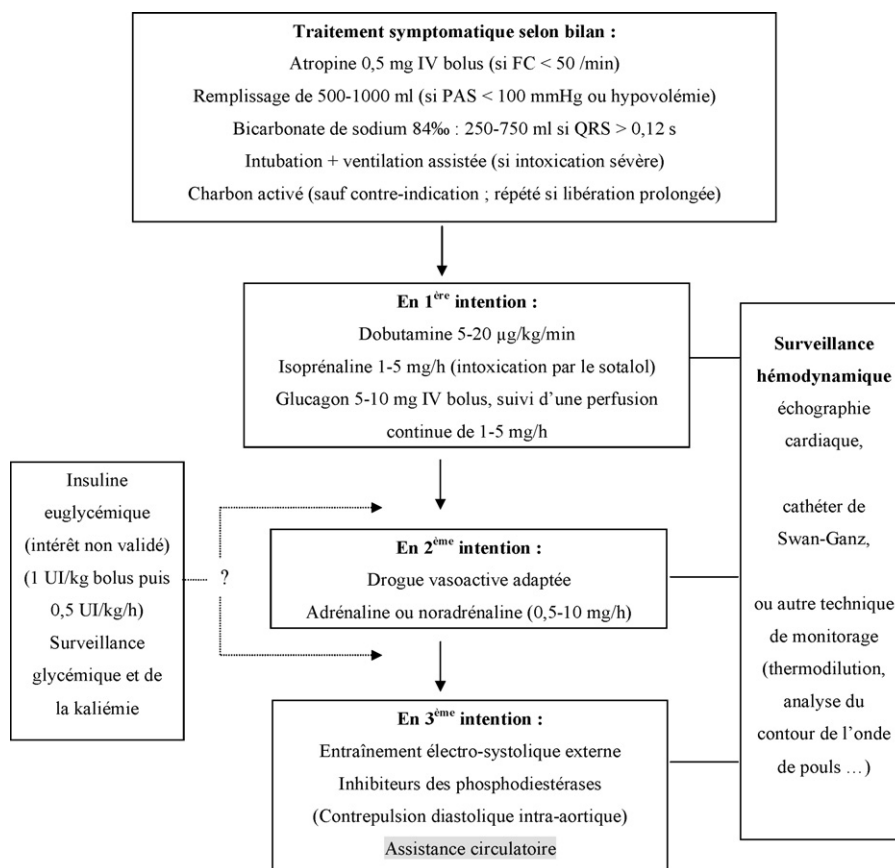


Figure 3 Algorithme de prise en charge des intoxications par bêtabloquant. FC : fréquence cardiaque ; PAS : pression artérielle systolique.

intoxications ne répondant pas à la dobutamine : 5 à 10 mg en bolus suivi d'une perfusion continue de 2 à 5 mg/h. Les effets sur la pression artérielle apparaissent avec un délai de 1–5 minutes, ils sont maximum à 5–15 minutes et durent 20–30 minutes après une dose unique. Cependant, il s'agit d'un traitement coûteux et les quantités requises peuvent en limiter son utilisation, en raison de réserves hospitalières limitées. De plus, son efficacité n'a été démontrée par aucune étude randomisée, ni pour les intoxications par bêtabloquants ni pour les intoxications par inhibiteurs calciques [30].

Les sels de calcium ont été proposés pour les intoxications par inhibiteurs calciques. Leur efficacité est inconstante [23]. La dose usuelle de chlorure de calcium à 10 % est de 0,2 ml/kg (soit 10–20 ml) en injection intraveineuse sur cinq minutes à répéter si besoin, puis un relais par 0,2 ml/kg par heure. Le gluconate de calcium est administré à dose double ou triple. La calcémie est surveillée par des dosages itératifs. Il existe une différence d'attitude entre les pays anglo-saxons qui utilisent de première intention les sels de calcium pour traiter le collapsus lié aux inhibiteurs calciques alors que les pays francophones commencent par les catécholamines et ne discutent les sels de calcium que devant l'efficacité partielle des catécholamines. En effet, la dose optimale et le protocole d'administration de calcium ne sont toujours pas établis. Il faut de plus faire attention au risque de nécrose cutanée en cas d'extravasation de chlorure de calcium.

L'insuline euglycémique s'est révélée efficace dans plusieurs cas, permettant de réduire, voire interrompre, les catécholamines au cours d'intoxications réfractaires [31]. Les inhibiteurs calciques sont capables de bloquer la sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques des îlots bêta de Langherans, expliquant d'ailleurs la tendance à l'hyperglycémie observée au cours des intoxications aiguës sévères [32]. L'insuline permet de compenser ce déficit et d'améliorer la contractilité des cellules myocardiques et musculaires lisses vasculaires. Elle augmente aussi l'oxydation des lactates et réduit la production d'acides gras utilisés comme carburant cellulaire au cours du choc, optimisant ainsi le profil métabolique du myocarde face au stress. Elle évite ainsi au cœur une surconsommation inutile en oxygène. L'insuline euglycémique (1 UI/kg en bolus suivi d'une perfusion de 0,5 UI/kg par heure) en association à une perfusion de glucose hypertonique, sous surveillance stricte et rapprochée de la glycémie capillaire, est bien toléré et faisable en réanimation sans risques importants [33–35]. Néanmoins, ce traitement est inconstamment efficace et de façon imprévisible [33]. De plus, aucune étude prospective n'en a démontré l'intérêt. Elle doit cependant être testée avant d'évoquer le caractère réfractaire du choc aux inhibiteurs calciques.

D'autres thérapeutiques spécifiques sont actuellement en cours d'évaluation. La 4-aminopyridine et la 3,4-diaminopyridine augmentent l'influx intracellulaire de calcium, mais pourraient être responsables d'effets

secondaires dont des convulsions à fortes doses. Leurs effets bénéfiques ont été décrits dans des modèles expérimentaux, mais leur utilisation clinique reste encore très limitée [36,37]. De même, la place dans l'algorithme thérapeutique de la vasopressine ou de son analogue, la terlipressine, mérite d'être considérée [38,39]. Les inhibiteurs des phosphodiesterases III (amrinone) et le levosimendan ont été proposés pour les chocs cardiogéniques sévères, mais leur efficacité n'a jamais été établie [40,41]. Plus récemment, la perfusion de solutés lipidiques, préconisée pour traiter les effets secondaires graves des anesthésiques locaux au bloc opératoire, a été proposée comme traitement des intoxications réfractaires avec ESM ou par inhibiteurs calciques [42]. Mais l'absence de preuve d'efficacité ne doit pas faire modifier les schémas de prise en charge actuellement recommandés.

À quel moment faut-il discuter une assistance circulatoire ?

Les modalités et indications de l'assistance circulatoire doivent encore être précisées au cours des intoxications par cardiotropes [2,7]. L'utilisation d'une assistance périphérique par pompe centrifuge à débit continu avec canulation chirurgicale fémorale est probablement la solution d'avenir. Elle doit être proposée chez tout patient intoxiqué par des cardiotropes et présentant un arrêt cardiaque réfractaire aux manœuvres de réanimation, à condition que cet arrêt soit survenu devant témoin et réanimé sans retard [43]. Néanmoins, en dehors de l'arrêt cardiaque réfractaire, l'indication reine est le choc cardiogénique réfractaire défini par sa persistance malgré un traitement médical optimal, conduisant à la survenue d'un syndrome de défaillance multiviscérale associant, de manière variable, défaillance respiratoire (hypoxémie réfractaire), rénale (insuffisance rénale aiguë), hépatique (foie de choc), neurologique (troubles de conscience) et/ou hématologique (coagulation intravasculaire disséminée), avec une acidose métabolique lactique par hypoperfusion tissulaire [4]. Il n'existe à notre connaissance aucun consensus précis définissant le seuil maximal thérapeutique au-delà duquel le choc est considéré comme réfractaire.

Au cours des intoxications avec ESM, nous avons montré que le choc cardiogénique réfractaire aux thérapeutiques médicales est défini par une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, malgré un remplissage adéquat par cristalloïdes ou colloïdes associé à la perfusion de 350 ml de bicarbonates (8,4%) et une perfusion d'adrénaline supérieure à 3 mg/h, alors qu'il existe une défaillance respiratoire (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) ou rénale (oligurie ou créatinine $> 90 \mu\text{mol/l}$) (Tableau 2). Ces critères sont prédictifs dans notre expérience, en l'absence d'assistance circulatoire, d'une mortalité supérieure à 90%. Au cours des intoxications par inhibiteurs calciques répondant mal aux catécholamines, à l'insuline euglycémique et aux autres antidotes (chlorure de calcium, voire glucagon), il apparaît légitime de discuter l'assistance circulatoire périphérique, en présence d'un choc cardiogénique ou d'une arythmie ventriculaire sévère. Le seuil du débit d'adrénaline est supérieur à celui déterminé pour les bloqueurs des canaux sodiques et serait de l'ordre de 8 mg/h. Enfin, il faut

Tableau 2 Proposition de définition du choc cardiogénique réfractaire au décours d'une intoxication par un bloqueur des canaux sodiques.

1	Ingestion d'un toxique avec effet stabilisant de membrane
2	Choc cardiogénique documenté par échocardiographie ou cathétérisme cardiaque droit
3	Pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg malgré un remplissage adéquat (au moins 1000 ml), la perfusion de bicarbonates molaires de sodium (au moins 375 ml) et la perfusion continue d'adrénaline (au moins 3 mg/h)
4	Présence d'une défaillance rénale définie par une oligurie ou une élévation de la créatininémie supérieure à $120 \mu\text{mol/l}$ chez l'homme et supérieure à $90 \mu\text{mol/l}$ chez la femme et/ou une défaillance respiratoire définie par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg

considérer l'intérêt d'une assistance respiratoire concomitante (ECMO), dans l'éventualité d'un SDRA sévère lié à l'œdème lésionnel toxique caractéristique des intoxications sévères par inhibiteurs calciques et notamment par le vérapamil.

L'utilisation précoce de ce traitement salvateur justifie dès lors une réflexion des acteurs de l'urgence pour en rendre la réalisation possible dès que le diagnostic d'intoxication grave aux cardiotropes est suspecté, c'est-à-dire, dès la prise en charge préhospitalière [44]. La possibilité pour tout patient d'en bénéficier sans délai ne peut se concevoir que dans un cadre structuré. Le SAMU doit jouer ici un rôle central. C'est pourquoi, nous avons défini des doses seuils pour les principaux toxiques cardiotropes qui devraient aider les médecins régulateurs des SAMU, les urgentistes et les réanimateurs à orienter un patient qui les auraient ingérés vers un centre apte à réaliser une assistance circulatoire périphérique si besoin (Tableau 3) [1].

Comment réaliser en pratique une assistance circulatoire ?

Le dispositif d'assistance circulatoire associe une pompe centrifuge, un oxygénateur, deux lignes artérielle et veineuse et parfois un échangeur thermique. Les canules sont des canules armées (pour éviter les coutures) et recouvertes d'héparine. La pompe est une pompe centrifuge non occlusive et à pression limitée. L'oxygénateur est à membrane avec fibres creuses. L'échangeur thermique permet de contrôler la température sanguine. L'ensemble du circuit est revêtu d'héparine covalente permettant de diminuer les doses d'anticoagulant nécessaires. Le système réalise une circulation extracorporelle close, sans interface air-sang et donc sans réservoir sanguin. Les canules doivent être introduites par abord chirurgical des vaisseaux fémoraux de préférence à la voie percutanée. En effet, cette dernière peut s'avérer irréalisable lorsque le patient est en arrêt cardiaque. L'abord chirurgical permet de limiter les complications vasculaires (dissection artérielle) et d'assurer

Tableau 3 Doses ingérées devant faire craindre à une phase précoce l'apparition de troubles cardiovasculaires graves susceptibles de nécessiter une assistance circulatoire périphérique (selon Baud F., et al. [2]).

Substance	Dose (g)
Acébutolol	> 1,5
Ajmaline	> 2
Amitritptiline	> 2
Aprindine	> 1
Carbamazépine	> 10
Chloroquine	> 4
Cibenzoline	> 2
Clomipramine	> 2
Dextropropoxyphène	> 0,5
Disopyramide	> 2,5
Dosulépine	> 1,25
Encaïnade	> 3
Flécaïnade	> 1,5
Imipramine	> 2
Lidocaïne	> 1
Maprotiline	> 3
Mexilétine	> 4
Prajmaline	> 0,5
Procaïnamide	> 5
Propafénone	> 2
Propranolol	> 2
Quinidine	> 2,5
Quinine	> 1,5
Thioridazine	> 1,5
Tocaïne	Inconnue

un contrôle de l'hémostase. Enfin, la voie percutanée expose au risque d'ischémie du membre inférieur d'aval : il est favorisé par l'inadéquation de la taille des canules par rapport au diamètre des vaisseaux fémoraux. Ainsi, la cathétérisation de l'artère fémorale superficielle, alimentée par une voie latérale à partir de la ligne artérielle, réduit considérablement le risque ischémique [45]. Dans des mains expérimentées, ce système peut être mis en place en 20 à 30 minutes.

La taille des canules artérielle et veineuse est choisie en fonction de la morphologie du patient. Le sang est pompé par la canule veineuse, dont l'extrémité distale se trouve dans l'oreillette droite. Après oxygénation, il est restitué par une canule artérielle plus courte. L'assistance circulatoire ne nécessite pas le transport du patient au bloc opératoire et est donc accessible au lit du malade en salle d'urgence, en réanimation ou salle d'hémodynamique, facilitée par la mise en place d'équipe mobile chirurgicale. La mobilité du dispositif représente un avantage essentiel, garant de sa rapidité d'installation. Les canules en place sont connectées au circuit d'assistance après débullage. Le débit est assuré par l'optimisation des paramètres suivants : précharge (niveau de remplissage) et postcharge (degré de vasoconstriction modulé par les catécholamines) du ventricule gauche, taille des canules et vitesse de rotation de la pompe.

Dès la mise en route de l'assistance circulatoire, une anticoagulation efficace est initiée. La nature et

les doses de catécholamines sont adaptées pour obtenir une pression aortique moyenne de 60–70 mmHg. Il est préférable de laisser un support inotrope pour favoriser la persistance d'une activité cardiaque permettant la décharge du ventricule gauche. Des transfusions globulaires et de plasma frais congelé sont nécessaires. Le monitoring hémodynamique repose sur l'échocardiographie au mieux biquotidienne. La surveillance de la SvO₂ est un bon témoin de l'adéquation entre les apports et les besoins en O₂ et donc indirectement du débit cardiaque. Le sevrage de l'assistance peut être envisagé, lorsque l'index cardiaque propre du patient est supérieur à 2,5 l/min par mètre carré. L'électroencéphalogramme et le Doppler transcrânien sont des indicateurs appréciables de l'état neurologique. Néanmoins, la meilleure évaluation reste le réveil du patient qui est possible dès la stabilisation du débit d'assistance.

Quelles sont les complications possibles au cours d'une assistance circulatoire ?

Si la canulation périphérique s'affranchit des complications de la sternotomie, elle n'est pas pour autant dénuée de risques. De nombreuses complications peuvent survenir au cours de la mise en place et de la réalisation d'une assistance circulatoire. Ces complications sont d'autant plus fréquentes et sévères que l'état hémodynamique est instable. C'est pourquoi, il faut plaider pour la mise en place précoce de l'assistance, dès lors qu'il existe des arguments pour penser que le choc est réfractaire :

- les complications traumatiques : au cours de l'abord chirurgical des vaisseaux pour l'implantation des canules, une plaie artérielle ou veineuse, une dissection artérielle voire une fistule artérioveineuse ou des lésions nerveuses ou lymphatiques peuvent survenir ;
- les embolies gazeuses : il y a plusieurs sources d'embolie gazeuse à partir du circuit. Le risque d'embolie augmente en cas de manipulations sur le circuit ou lors de « clampage » du circuit veineux, créant en aval une dépression et favorisant la formation de bulles. Ce phénomène est appelé cavitation. Des embolies gazeuses peuvent également survenir pour des pressions partielles sanguines très élevées en O₂ (≥ 600 mmHg), en aval de la membrane de l'oxygénateur. Par ailleurs, une déchirure de cette membrane permet le passage de sang vers l'oxygénateur, entraînant une obstruction à bas bruit de la sortie des gaz. Et lorsque la pression des gaz excède celle du sang, il y a formation de bulles qui traversent la membrane vers le sang ;
- les hémorragies et thromboses : elles sont liées aux perturbations de l'hémostase ainsi qu'au geste opératoire. Les complications hémorragiques sont plus fréquentes au site de canulation, aux points de ponction, au niveau des organes creux, pouvant nécessiter alors des transfusions massives. Les accidents thromboemboliques sont moins fréquents. Pour limiter les thromboses, les surfaces internes du circuit ont été traitées par des agents de surface permettant de fixer de manière stable l'héparine et les protéines, par liaison covalente ou ionique et conférant au système un caractère de biocompatibilité ;

- l'œdème pulmonaire et dilatation ventriculaire gauche : physiologiquement, l'assistance circulatoire ne décharge pas le ventricule gauche, voire au contraire, elle augmente sa postcharge responsable d'une distension ventriculaire accentuée par le retour veineux dans l'oreillette gauche des circulations coronaires et bronchiques. Il peut exister une hypertension artérielle pulmonaire avec œdème pulmonaire parfois hémorragique, notamment lorsque la contractilité spontanée myocardique est totalement inefficace. Plusieurs solutions peuvent alors être envisagées : traitement inotrope positif maximal pour obtenir un débit cardiaque spontané suffisant, septotomie atriale de décharge, ou mise en place d'un cathéter de décharge dans l'artère pulmonaire. Cependant, cette situation paraît dans notre expérience extrêmement rare dans le contexte de l'assistance des cœurs intoxiqués ;
- les complications infectieuses : l'incidence des infections, notamment des pneumonies nosocomiales, est élevée et responsable d'une morbidité non négligeable ;
- le lymphoœdème : l'abord chirurgical oblige à récliner les ganglions lymphatiques fémoraux. Le lymphoœdème est une complication objectivée après décanulation et d'évolution favorable ;
- les complications psychiatriques : des états psychotiques ont été rapportés dans les jours suivant le sevrage de l'assistance et le réveil des patients. Il s'agit d'épisodes délirants aigus évoluant sur des thèmes de persécution. Ils sont souvent transitoires.

Conclusions

L'assistance circulatoire périphérique est une thérapeutique d'exception qu'il faut proposer en cas d'intoxication aiguë par cardiotropes en présence d'un arrêt cardiaque ou d'un choc cardiogénique réfractaire aux traitements conventionnels. Elle doit être mise en œuvre précocement dans une structure médicochirurgicale expérimentée, avant l'apparition d'une défaillance multiviscérale. L'intérêt de cette assistance reste néanmoins à démontrer dans une étude prospective multicentrique. Le niveau de preuve reste à ce jour faible. Cependant, la précision de la prise en charge détermine clairement le pronostic : c'est pourquoi les critères prédictifs de décès, qui semblent spécifiques pour chaque type de toxique cardiotrope, devraient être déterminés et utilisés pour poser l'indication d'une assistance circulatoire.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Références

- [1] Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena Jr LR, Green JL, Rumack BH, Heard SE. American Association of Poison Control Centers, 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46:927–1057.
- [2] Baud FJ, Mégarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Crit Care* 2007;11:207.
- [3] Mégarbane B, Donetti L, T. Blanc T, Chéron G, Jacobs F, groupe d'experts de la SRLF. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Reanimation* 2006;15:332–42.
- [4] Deye N, Mégarbane B, Guerrier G, Baud FJ. Peut-on définir le choc cardiogénique réfractaire au cours des intoxications aiguës? *Reanimation* 2005;14:736–47.
- [5] Bosquet C, Jaeger A. Thérapeutiques d'exception au cours des défaillances circulatoires et respiratoires d'origine toxique. *Reanimation* 2001;10:402–11.
- [6] Albertson TE, Dowson A, de Latorre F, Hoffman RS, Hollander JE, Jaeger A, et al. American Heart Association; International Liaison Committee on Resuscitation. TOX-ACLS: toxicologic-oriented advanced cardiac life support. *Ann Emerg Med* 2001;37:578–90.
- [7] Purkayastha S, Bhangoo P, Athanasiou T, Casula R, Glenville B, Darzi AW, et al. Treatment of poisoning induced cardiac impairment using cardiopulmonary bypass: a review. *Emerg Med J* 2006;23:246–50.
- [8] Freedman MD, Gal J, Freed CR. Extracorporeal pump assistance - novel treatment for acute lidocaine poisoning. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;22:129–35.
- [9] Larkin GL, Graeber GM, Hollingsed MJ. Experimental amitriptyline poisoning: treatment of severe cardiovascular toxicity with cardiopulmonary bypass. *Ann Emerg Med* 1994;23:480–6.
- [10] Mégarbane B, Aslani AA, Deye N, Baud FJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of cardiac toxicity in human acute overdoses: utility and limitations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:569–79.
- [11] Mégarbane B, Leprince P, Deye N, Guerrier G, Resiere D, Bloch V, et al. Extracorporeal life support in a case of acute carbamazepine poisoning with life-threatening refractory myocardial failure. *Intensive Care Med* 2006;32:1409–13.
- [12] Bilbault P, Pynn S, Mathien C, Mazzucotelli JP, Schneider F, Jaeger A. Near-fatal betaxolol self-poisoning treated with percutaneous extracorporeal life support. *Eur J Emerg Med* 2007;14:120–2.
- [13] Mongenot F, Gonther Y, Derderian F, Durand M, Blin D. Treatment of hydroxychloroquine poisoning with extracorporeal circulation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:164–7.
- [14] Kolcz J, Pietrzyk J, Januszewska K, Procelewska M, Mroczek T, Malec E. Extracorporeal life support in severe propranolol and verapamil intoxication. *J Intensive Care Med* 2007;22:381–5.
- [15] Rygnestad T, Moen S, Wahba A, Lien S, Ingul CB, Schrader H, et al. Severe poisoning with sotalol and verapamil. Recovery after 4 h of normothermic CPR followed by extra corporeal heart lung assist. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1378–80.
- [16] Henry JA, Cassidy SL. Membrane stabilising activity: a major cause of fatal poisoning. *Lancet* 1986;1:1414–7.
- [17] Seger DL. A critical reconsideration of the clinical effects and treatment recommendations for sodium channel blocking drug cardiotoxicity. *Toxicol Rev* 2006;25:283–96.
- [18] Kolecki PF, Curry SC. Poisoning by sodium channel blocking agents. *Crit Care Clin* 1997;13:829–48.
- [19] Goldgran-Toledano D, Sideris G, Kevorkian JP. Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:1591–2.
- [20] Monteban-Kooistra WE, van den Berg MP, Tulleken JE, Ligtenberg JJ, Meertens JH, Zijlstra JG. Brugada electrocardiographic pattern elicited by cyclic antidepressants overdose. *Intensive Care Med* 2006;32:281–5.
- [21] Bebartha VS, Summers S. Brugada electrocardiographic pattern induced by cocaine toxicity. *Ann Emerg Med* 2007;49:827–9.
- [22] Hasdemir C, Olukman M, Ulucan C, Roden DM. Brugada-type ECG pattern and extreme QRS complex widening with propafenone overdose. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:565–6.

- [23] Salhanick SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf* 2003;26:65–79.
- [24] Sami Karti S, Ulusoy H, Yandi M, Gündüz A, Koşucu M, Erol K, et al. Non-cardiogenic pulmonary oedema in the course of verapamil intoxication. *Emerg Med J* 2002;19:458–9.
- [25] Brass BJ, Winchester-Penny S, Lipper BL. Massive verapamil overdose complicated by noncardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 1996;14:459–61.
- [26] Love JN, Howell JM, Litovitz TL, Klein-Schwartz W. Acute beta blocker overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:275–81.
- [27] 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.
- [28] Riou B, Barriot P, Rimaïlo A, Baud FJ. Treatment of severe chloroquine poisoning. *N Engl J Med* 1988;318:1–6.
- [29] Taboulet P, Cariou A, Berdeaux A, Bismuth C. Pathophysiology and management of beta-blocker self poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:531–52.
- [30] Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;4:595–602.
- [31] Yuan TH, Kerns 2nd 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.
- [32] Levine M, Boyer EW, Pozner CN, Geib AJ, Thomsen T, Mick N, et al. Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil. *Crit Care Med* 2007;35:2071–5.
- [33] Mégarbane B, Karyo S, Baud FJ. The role of insulin and glucose (hyperinsulinaemia/euglycaemia) therapy in acute calcium channel antagonist and beta-blocker poisoning. *Toxicol Rev* 2004;23:215–22.
- [34] Lheureux PE, Zahir S, Gris M, Derrey AS, Penalzoa A. Bench-to-bedside review: hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers. *Crit Care* 2006;10:212.
- [35] Greene SL, Gawarammana I, Wood DM, Jones AL, Dargan PI. Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2007;33:2019–24.
- [36] Plewa MC, Martin TG, Menegazzi JJ, Seaberg DC, Wolfson AB. Hemodynamic effects of 3, 4-diaminopyridine in a swine model of verapamil toxicity. *Ann Emerg Med* 1994;23:499–507.
- [37] Wilffert B, Boskma RJ, van der Voort PH, Uges DR, van Roon EN, Brouwers JR. 4-Aminopyridine (fampridine) effectively treats amlodipine poisoning: a case report. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:655–7.
- [38] Barry JD, Durkovich D, Cantrell L, Richardson W, Tong T, Offerman S, et al. Vasopressin treatment of verapamil toxicity in the porcine model. *J Med Toxicol* 2005;1:3–10.
- [39] Zuidema X, Dünser MW, Wenzel V, Rozendaal FW, de Jager CP. Terlipressin as an adjunct vasopressor in refractory hypotension after tricyclic antidepressant intoxication. *Resuscitation* 2007;72:319–23.
- [40] Manoach SM, Hamilton RJ. Amrinone and verapamil overdose study design. *Acad Emerg Med* 1997;4:839–40.
- [41] Graudins A, Najafi J. Rur-SC.M.P., Treatment of experimental verapamil poisoning with levosimendan utilizing a rodent model of drug toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46:50–6.
- [42] Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008;51:412–5.
- [43] Mégarbane B, Leprince P, Deye N, Resiere D, Guerrier G, Rettab S, et al. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2007;33:758–64.
- [44] Lapostolle F, Mégarbane B. Intoxication par les cardiotropes : mécanismes de toxicité cardiaque, implications thérapeutiques et approche toxicodynamique des thérapeutiques toxicologiques. Urgences toxicologiques, Société française de médecine d'urgence. Édition Elsevier; 2008.
- [45] Massetti M, Bruno P, Babatasi G, Neri E, Khayat A. Cardiopulmonary bypass and severe drug intoxication. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:424–5.