

Intoxications médicamenteuses

B. Mégarbane

Réanimation Médicale et Toxicologique, Inserm U705, Hôpital Lariboisière, Paris
bruno.megarbane@lrb.aphp.fr

POINTS ESSENTIELS

- La prise en charge d'une intoxication est essentiellement symptomatique et repose sur l'approche clinique (toxidromes). Le bilan biologique prime toujours sur l'analyse toxicologique
- Le syndrome sérotoninergique, effet secondaire indésirable ou conséquence d'une intoxication par un produit prosérotoninergique doit être évoqué devant l'association d'au moins trois des signes suivants : hypomanie ou confusion, agitation, myoclonies, hyperréflexie, mydriase, hypersudation, frissons, tremblements, diarrhées, incoordination et/ou hyperthermie, en l'absence de l'introduction ou de la modification récente d'un traitement neuroleptique.
- Les relations pharmacocinétiques / pharmacodynamiques permettent de mieux comprendre la variabilité interindividuelle de la réponse à un toxique et de reconnaître une situation de vulnérabilité particulière. Elles éclairent également la réponse aux traitements administrés.
- De nouveaux antidotes sont en cours d'investigation. Nous citerons la cyproheptadine (pour le syndrome sérotoninergique), les émulsions lipidiques (pour les intoxications par cardiotropes) et l'insuline euglycémique (pour les intoxications par inhibiteurs calciques).
- La survenue d'un état de choc est une complication redoutable. La connaissance du mécanisme en cause (hypovolémie, vasodilatation, altération de la contractilité) est fondamentale pour un traitement adapté. Elle justifie la réalisation d'explorations hémodynamiques invasives ou non. En cas d'échec des thérapeutiques pharmacologiques conventionnelles, en cas d'arrêt circulatoire persistant ou de choc réfractaire, le recours à une assistance circulatoire doit être discuté.

INTRODUCTION

Les intoxications médicamenteuses, accidentelles ou volontaires, représentent l'un des motifs les plus fréquents d'admission aux urgences et en réanimation. Les expositions déclarées aux centres antipoisons américains sont les suivantes chez l'adulte [1]: analgésiques (17,2%), produits sédatifs (14,7%), antidépresseurs (8,2%) et cardiotropes (6,7%). Les substances à l'origine des décès toxiques déclarés aux centres antipoisons sont les suivants : sédatifs (14,8%), opioïdes (12,7%), paracétamol (12,3%), antidépresseurs (7,8%) et cardiotropes (7,5%). En France, 19 des 20 principes médicamenteux les plus souvent incriminés dans des intoxications déclarées au centre antipoison de Paris, sont des produits psychotropes.

Une intoxication médicamenteuse est grave en cas de nécessité d'une surveillance rapprochée, devant la quantité importante de substance à laquelle le sujet a été exposé ; des symptômes présentés (coma, convulsions, détresse respiratoire, hypoventilation alvéolaire, instabilité hémodynamique ou troubles du rythme ou de conduction cardiaque) ; ou du terrain sous-jacent (lourdes comorbidités, âge très avancé ou nourrisson). Les intoxications graves par médicaments doivent être admises en réanimation. En 2006, un texte de recommandations formalisées d'experts sur les intoxications médicamenteuses graves en réanimation a été publié par la Société de Réanimation de Langue Française [2]. Au cours de cette présentation, nous traiterons de quelques nouveautés concernant la prise en charge des intoxications médicamenteuses.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE PRISE EN CHARGE D'UNE INTOXICATION MÉDICAMENTEUSE

Le diagnostic en toxicologie médicale est basé sur l'anamnèse et l'approche clinique orientée par les toxidromes. L'examen clinique doit être systématique, rigoureux et évalué de façon dynamique. Il associe la réalisation systématique d'un électrocardiogramme. Lorsqu'un prélèvement sanguin est demandé, le bilan biologique prime sur l'analyse toxicologique. L'évaluation du pronostic tient compte des caractéristiques du toxique, de la dose supposée ingérée, de la formulation (libération prolongée), du terrain, du délai entre ingestion et prise en charge, de l'apparition retardée de symptômes (métabolisme activateur) et de la survenue de complications.

L'origine toxique d'un coma peut être évoquée devant l'absence de signe de focalisation (tonus, réflexes, motricité, pupilles). Les signes associés permettent d'évoquer une classe pharmacologique. Le score de Glasgow est utilisé pour apprécier la profondeur du coma toxique et son évolution. Il apporte une aide à la décision d'intubation, qui ne doit pas, cependant, reposer sur ce seul score. Il n'est pas adapté à l'évaluation d'une encéphalopathie toxique, car il mésestime la gravité de l'intoxication dans cette situation. La survenue d'un état de choc est une complication redoutable. La connaissance du mécanisme en cause (hypovolémie, vasodilatation, altération de la contractilité) est fondamentale pour un traitement adapté. Elle justifie la réalisation d'explorations hémodynamiques invasives ou non.

La prise en charge d'une intoxication est surtout basée sur les traitements symptomatiques et dans certains cas sur les antidotes. En présence de signes de gravité, elle ne doit pas être retardée par la réalisation ni d'examens complémentaires ni d'un traitement évacuateur et/ou épurateur. L'administration d'une dose unique de charbon activé ne doit pas être systématique et doit être discutée dans une perspective risque/bénéfice. Elle peut être envisagée lorsqu'elle suit depuis moins d'une heure l'ingestion de quantités toxiques d'une substance carbo-adsorbable. Passé ce délai, aucune donnée ne permet de confirmer ni d'infirmer son efficacité. Le lavage gastrique ne se discute qu'en cas d'ingestion depuis moins d'une heure d'une quantité de toxique non carbo-adsorbable (notamment le lithium et le fer) susceptible d'engager le pronostic vital.

La place dans l'arsenal thérapeutique de certains antidotes s'est précisée : glucagon (en 2^e intention des intoxications par bêtabloquants), insuline euglycémique (pour les intoxications par inhibiteurs calciques), sels de sodium hypertoniques (au cours des intoxications par inhibiteurs des canaux sodiques), Fab anti-digoxine (avec le schéma optimal d'administration molaire ou semi-molaire selon les conditions d'intoxication) [3], naloxone (avec le type de réponse attendue pour chaque opioïde et notamment pour la buprénorphine), L-carnithine (pour les intoxications par acide valproïque) et octréotide (au cours des intoxications par sulfamides hypoglycémisants réfractaires au resucrage). De nouveaux antidotes ont également été proposés, mais leur efficacité et place restent encore très débattues: cyproheptadine (syndrome sérotoninergique avec hyperthermie maligne liée aux inhibiteurs de recapture de la sérotonine), émulsions lipidiques (par extension pour les intoxications

par cardiotropes, à partir de l'expérience bien établie pour les anesthésiques locaux) [4] ou vasopressine, terlipressine, 4-aminopyridine et 2,4-diaminopyridine (pour les intoxications par inhibiteurs calciques).

LE SYNDROME SÉROTONINERGIQUE

Le tableau clinique associe [5] : i) des troubles neurologiques avec une agitation, une confusion, des hallucinations, des myoclonies, des tremblements, un syndrome pyramidal, des spasmes, des convulsions, un coma ; ii) des troubles neurovégétatifs à type de mydriase, sueurs, tachycardie, tachypnée, hyperthermie, frissons, hypotension artérielle, diarrhées, arrêt respiratoire ; iii) des anomalies biologiques telles une hyperglycémie, une hyperleucocytose, une hypokaliémie, une hypocalcémie, une coagulation intravasculaire disséminée, une acidose lactique et une rhabdomyolyse. Les critères diagnostiques sont définis selon Sternbach par la présence d'au moins 3 des signes cliniques ci-dessus et des circonstances de prise médicamenteuse compatibles [6]. Ce syndrome, de plus en plus fréquent, mais est sous-estimé en raison de la banalité des signes observés, peut engager le pronostic vital. Il correspond soit à un effet secondaire indésirable soit résulte d'une intoxication par un produit prosérotoninergique. Plusieurs diagnostics différentiels sont possibles (**Figure 2**). Ce syndrome correspond à une augmentation de l'activité sérotoninergique cérébrale, en rapport avec différents médicaments comme les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, le lithium, les antidépresseurs tricycliques, l'ecstasy et le L-tryptophane. Les récepteurs 5-HT_{1A}, voir 5-HT₂ y semblent impliqués. La prise en charge thérapeutique est symptomatique après arrêt du médicament en cause, avec refroidissement en cas d'hyperthermie. Dans les formes sévères, le recours à l'assistance respiratoire et à la curarisation, en réanimation, est indiqué. Aucun traitement spécifique n'a fait la preuve de son efficacité sur le syndrome sérotoninergique. L'intérêt de la cyproheptadine voire du dantrolène est suggéré.

NOUVEAUTÉS MÉCANISTIQUES CONCERNANT LES INTOXICATIONS PAR PSYCHOTROPES

Le score de Glasgow, utilisé pour apprécier la profondeur du coma, apporte une aide à la décision d'intubation qui ne repose cependant pas sur ce seul score. Certains psychotropes peuvent entraîner d'autres complications (effet stabilisant de membrane des antidépresseurs tricycliques, syndrome sérotoninergique des inhibiteurs de recapture de la sérotonine). Les complications respiratoires du coma sont multifactorielles. Le rôle des interactions médicamenteuses mérite d'être souligné, comme pour l'association buprénorphine / benzodiazépine où l'opioïde diminue les capacités de réponse des centres respiratoires à l'augmentation des résistances des voies aériennes supérieures induites par la benzodiazépine. L'absence de réversion par la naloxone et l'intérêt potentiel du flumazénil conforte cette synergie pharmacodynamique [7]. Des investigations sont en cours pour éclairer le mécanisme de vulnérabilité individuelle aux intoxications, comme pour la codéine [8,9].

Les relations pharmacocinétiques – pharmacodynamiques (PK-PD) décrivent chez un même individu la relation quantitative entre les effets dépendants du temps et les concentrations dépendantes du temps d'un toxique [10]. Au cours du coma toxique, la relation PK/PD entre profondeur du coma (score de Glasgow, E avec $E_{max}=15$, $E_0=3$) et concentrations du psychotrope (C) est décrite par un modèle sigmoïdal $E = E_{max} \cdot C^n / [C_{50}^n + C^n] + E_0$ (n: coefficient de Hill et C_{50} : concentration donnant 50% de l'effet maximal E_{max}) (**Figure 1**). En phase précoce, il existe un plateau tel qu'une baisse très significative de la concentration n'est associée à aucune modification clinique de l'état de conscience, traduisant un phénomène de saturation des cibles. Par la suite, le réveil est plus ou moins rapide, comme l'indique le coefficient de Hill pour une faible diminution des concentrations du psychotrope,

lorsque celle-ci s'approche de la C_{50} . La brutalité du réveil pour certains psychotropes (éthanol, gamma-hydroxybutyrate) après une faible diminution de concentration explique le risque élevé d'auto-extubation en réanimation. Ces études PK/PD peuvent aider à comprendre la variabilité individuelle des l'intoxication et à en proposer un mécanisme. La C_{50} permet de quantifier la concentration seuil de toxicité. Ainsi, un phénomène de tolérance pharmacodynamique peut se manifester par une diminution de la C_{50} .

L'ASSISTANCE CIRCULATOIRE COMME TRAITEMENT D'EXCEPTION DES INTOXICATIONS PAR CARDIOTROPES

Malgré les progrès réalisés en réanimation médicale, la défaillance circulatoire d'origine toxique reste une cause importante de décès [11]. 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 auriculo-ventriculaire, 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 accompagnée d'un arrêt cardiaque prolongé. Cependant, le niveau de preuve de son efficacité reste encore faible, basé sur des petites séries et des cas cliniques. 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 médico-chirurgicales multidisciplinaires entraînées.

Les modalités et indications de l'assistance circulatoire doivent encore être précisées au cours des intoxications par cardiotropes (**Figures 3, 4 et 5**). L'assistance périphérique 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. 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. Au cours des intoxications avec effet stabilisant de membrane, nous avons montré que le choc cardiogénique réfractaire aux thérapeutiques médicales est défini par une pression artérielle systolique <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 >3 mg/h, alors qu'il existe une défaillance respiratoire (rapport $PaO_2/FiO_2 <150$ 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 $>90\%$. 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 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 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. 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**).

CONCLUSION

Le pronostic des patients intoxiqués a bénéficié des progrès de la réanimation. La connaissance des toxidromes et des facteurs pronostiques spécifiques est essentielle. Il existe encore de multiples champs d'investigation, tels la compréhension de la dépression respiratoire et des corrélations entre effets et concentrations des toxiques. Dans le domaine des cardiotoxiques, l'assistance circulatoire représente un espoir thérapeutique pour les patients en état de choc réfractaire 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.

Références

- 1- Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2009 ; 47 : 911-1084.
- 2- 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. *Réanimation* 2006 ; 15 : 332-42.
- 3- Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, Taboulet P, Guerrier G, Adnet F, et al. Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 3014-8.
- 4- Cave G, Harvey M, Graudins A. Review article: Intravenous lipid emulsion as antidote: A summary of published human experience. *Emerg Med Australas* 2011 ; 23 : 123-41.
- 5- Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1112-20.
- 6- Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 705-13.
- 7- Mégarbane B, Buisine A, Jacobs F, Résière D, Chevillard L, Vicaut E, et al. Prospective comparative assessment of buprenorphine overdose with heroin and methadone: clinical characteristics and response to antidotal treatment. *J Subst Abuse Treat* 2010 ; 38 : 403-7.
- 8- Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2827-31.
- 9- Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006 ; 368 : 704.
- 10- Baud FJ. Pharmacokinetic – pharmacodynamic relationships. How are they useful in human toxicology ? *Toxicol Lett* 1998 ; 102-103 : 643-8.

11- Baud FJ, Mégarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: Aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. Crit Care 2007 ;11 : 207.

Tableau 1. - Diagnostic différentiel entre syndrome sérotoninergique, syndrome anticholinergique, syndrome malin des neuroleptiques et hyperthermie maligne

	Syndrome sérotoninergique	Syndrome anticholinergique	Syndrome malin NL	Hyperthermie maligne
Toxique	Prosérotoninergique	Anticholinergique	Agoniste dopaminergique	Anesthésique inhalé
Délai	< 12h	< 12h	1 à 3 jours	30 min – 24 h
Signes vitaux	+++	+	+++	++++
Pupilles	Mydriase	Mydriase	N	N
Muqueuses	Sialorrhée	Sécheresse	Sialorrhée	N
Peau	Diaphorèse	Erythème sec	Diaphorèse	Diaphorèse
Bruits digestifs	↑	↓	N ou ↓	↓
Tonus	↑, Mbres inf	↑, N	↑↑	<i>Rigor mortis</i>
ROT	Hyperréflexie, clonus	N	Bradyréflexie	Hyporéflexie
Vigilance	Coma, agitation	Délire, agitation	Stupeur, mutisme coma	Agitation coma

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 <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/heure).
 - 4- Présence d'une défaillance rénale définie par une oligurie ou une élévation de la créatininémie >120 µmol/l chez l'homme et >90 µmol/l chez la femme et/ou une défaillance respiratoire définie par un rapport PaO₂/FiO₂ <150 mmHg.
-

Tableau 3. - Doses ingérées devant faire craindre à une phase précoce l'apparition de troubles cardio-vasculaires graves susceptibles de nécessiter une assistance circulatoire périphérique.

Acébutolol	> 1,5 g
Ajmaline	> 2 g
Amitriptyline	> 2 g
Aprindine	> 1 g
Carbamazépine	> 10 g
Chloroquine	> 4 g
Cibenzoline	> 2 g
Clomipramine	> 2 g
Dextropropoxyphène	> 0,5 g
Disopyramide	> 2,5 g
Dosulépine	> 1,25 g
Encaïnade	> 3 g
Flécaïnade	> 1,5 g
Imipramine	> 2 g
Lidocaine	> 1 g
Maprotiline	> 3 g
Mexilétine	> 4 g
Prajmaline	> 0,5 g
Procaïnamide	> 5 g
Propafénone	> 2 g
Propranolol	> 2 g
Quinidine	> 2,5 g
Quinine	> 1,5 g
Thioridazine	> 1,5 g
Tocaïnade	inconnue

Figure 1 – Modèle sigmoïdal pour les relations pharmacocinétiques – pharmacodynamiques en toxicologie médicale

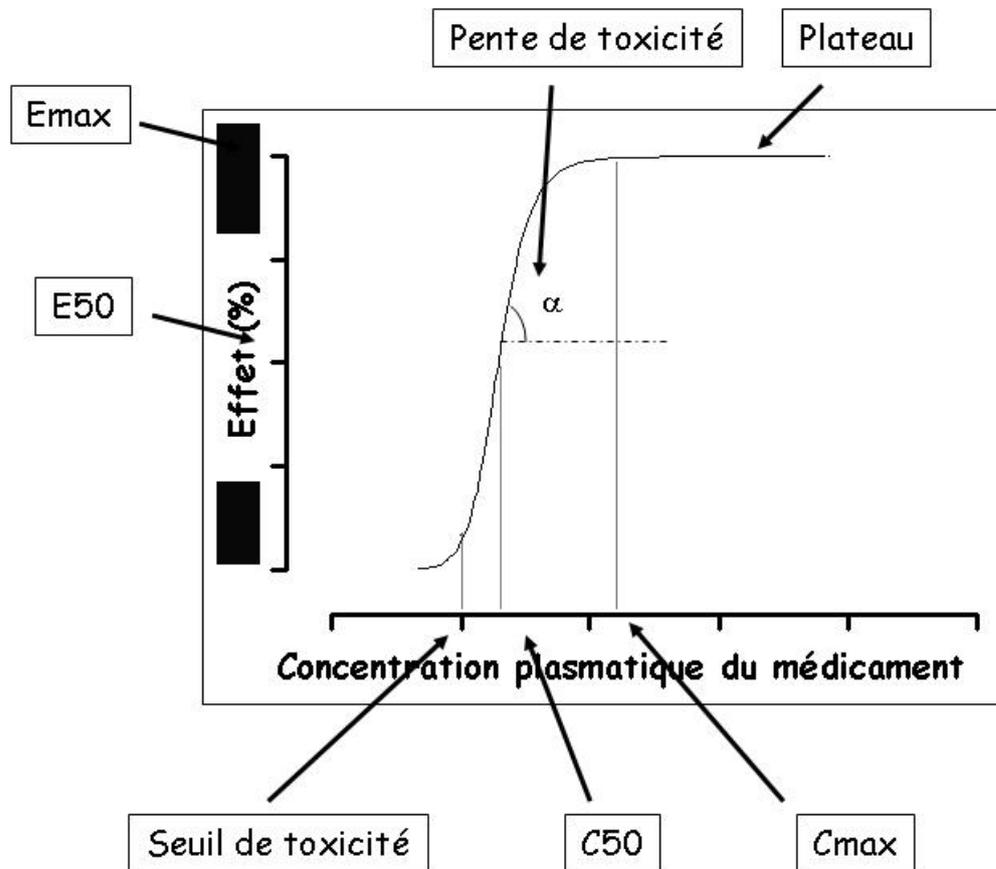


Figure 2. Algorithme de prise en charge des intoxications avec effet stabilisant de membrane.
 Légende : PAS : pression artérielle systolique.

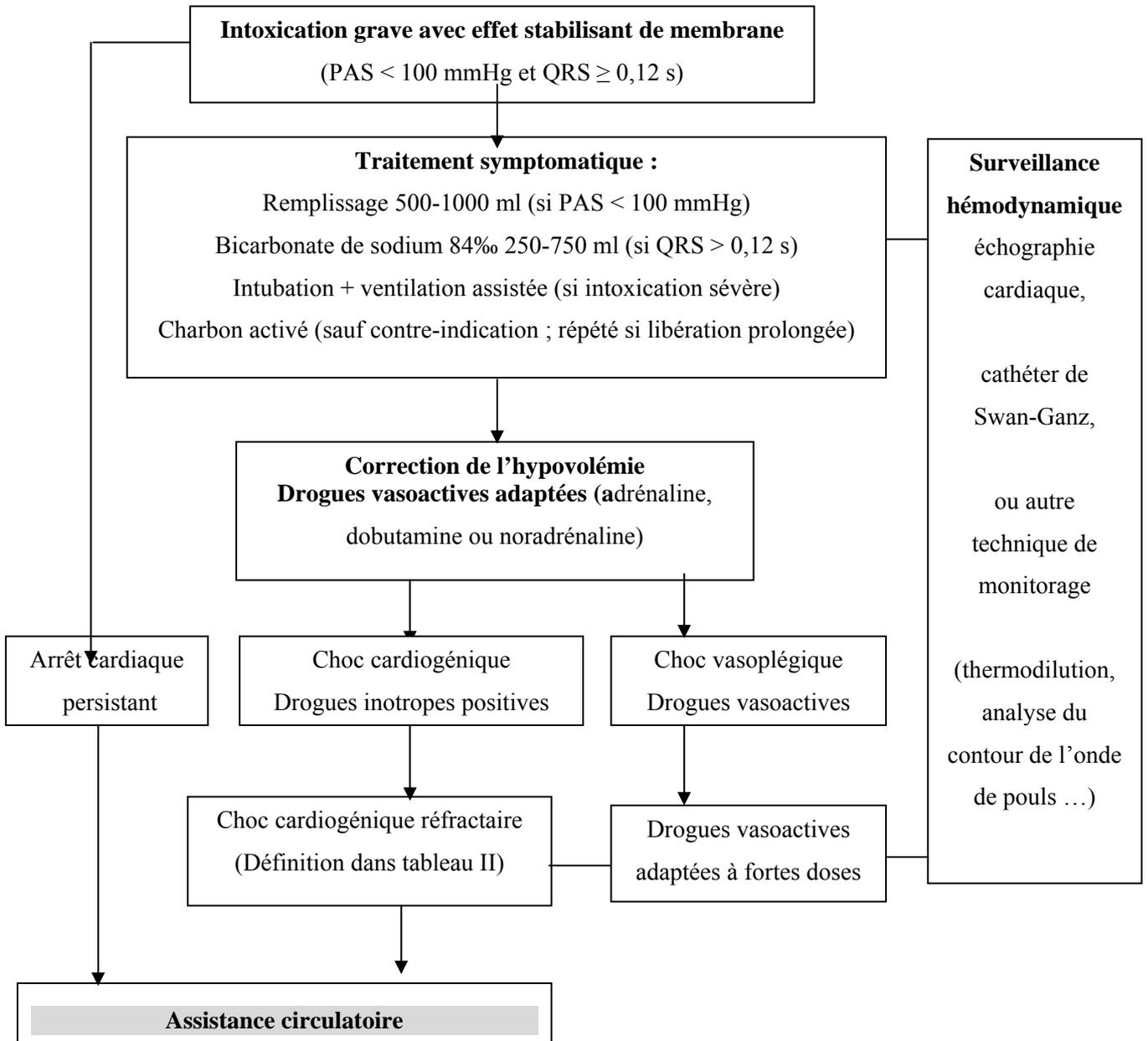


Figure 3. Algorithme de prise en charge des intoxications par inhibiteurs calciques.
Légende : FC : fréquence cardiaque, PAS : pression artérielle systolique.

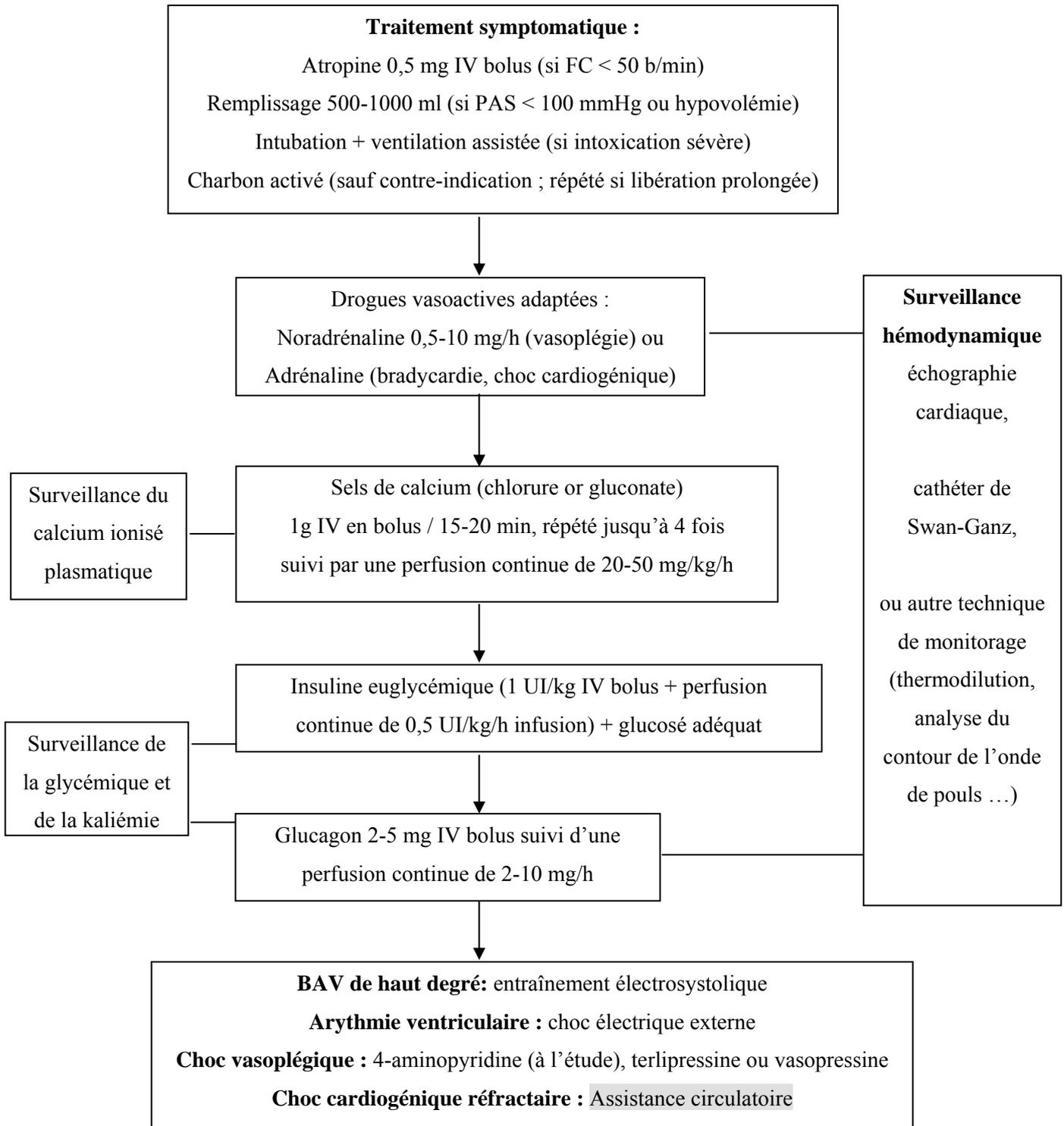


Figure 4. Algorithme de prise en charge des intoxications par bêtabloquant.
 Légende : FC : fréquence cardiaque, PAS : pression artérielle systolique.

