

Bruno MEGARBANE, Frédéric J. BAUD

Intoxication par inhibiteur calcique : Une intoxication sévère avec des traitements spécifiques en cours de développement

La prescription des inhibiteurs calciques est croissante dans des indications aussi variées que l'hypertension artérielle, l'insuffisance coronaire les troubles du rythme et le syndrome de Raynaud. Cependant, les intoxications aiguës sont encore rares, même si elles représentent désormais aux Etats-Unis la première cause (30%) de mort par cardiotoxiques (soit 75 décès et 384 intoxications graves sur 10500 expositions en 2005 [1]). Malgré les progrès de la réanimation et l'identification de nouvelles thérapeutiques pharmacologiques spécifiques, cette intoxication reste encore associée à un pronostic sévère, avec une mortalité élevée. L'objectif de cette revue est de décrire le tableau clinique d'intoxication par inhibiteur calcique ainsi que les propositions thérapeutiques qu'il faut savoir discuter en raison de la gravité des manifestations cardiovasculaires.



Bruno MEGARBANE

PHARMACOLOGIE

Les inhibiteurs calciques sont des anti-arythmiques de classe 4 de Vaughan-Williams, avec des propriétés anti-angineuses, anti-hypertensives et inotropes négatives [2]. Il existe 5 classes pharmacologiques d'inhibiteurs calciques : les dérivés phénylalkylamine (vérapamil), les dihydropyridines (nifédipine et amlodipine), les benzothiazépines (diltiazem), les diphénylpipérazines (mibéfradil) et les diarylamino-propylamine (bépridil) (Figure 1). Toutes ces

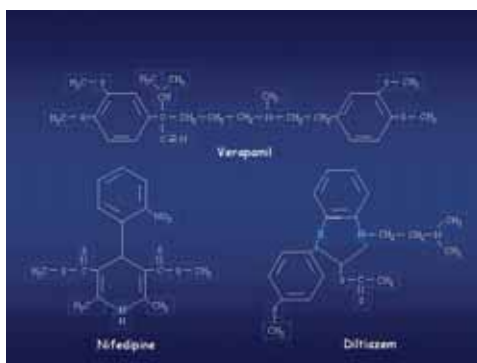


Figure 1. Structure moléculaire de différents inhibiteurs calciques.

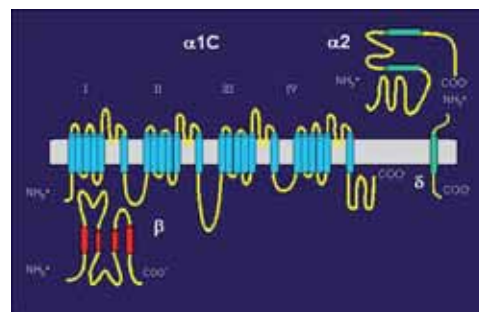


Figure 2. Structure moléculaire d'un canal calcique L. Il existe 5 différents types de canaux calciques voltage dépendant appelés L, T, P, Q et N. Les inhibiteurs calciques ne bloquent que les canaux de type L. Ces canaux sont localisés sur le cœur, les muscles lisse des vaisseaux et les cellules bêta du pancréas.

Mots clés

Intoxication, inhibiteur calcique, vérapamil, antidote, assistance circulatoire.

Poisoning, calcium-channel blocker, verapamil, antidote, extracorporeal life support.

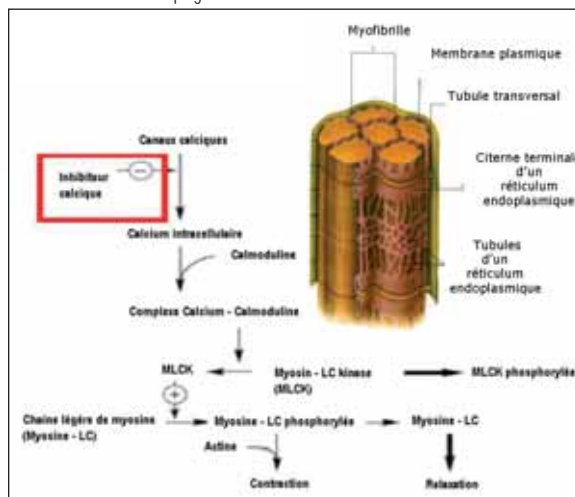
Résumé

Les intoxications par inhibiteurs calciques, et notamment par le vérapamil, gardent un pronostic réservé. Les conséquences à redouter sont l'apparition d'un état de choc et des troubles de la conduction cardiaque. En réanimation, l'étude hémodynamique est utile pour comprendre le mécanisme du choc et adapter le traitement. Un remplissage prudent peut être nécessaire. Ladrénaline est la catécholamine de choix en cas de bradycardie et de choc cardiogénique ; la noradrénaline en cas de vasodilatation prédominante. L'effet

molécules bloquent les canaux calciques lents L-voltage dépendants indispensables à la genèse et à la conduction du potentiel d'action dans le tissu contractile cardiaque et les cellules musculaires lisses vasculaires. Ces canaux sont formés de 5 sous-unités glycoprotéiques membranaires, alpha-1 (déterminant le canal voltage dépendant) et 2, bêta, gamma et delta (Figure 2). Ils permettent aux cellules musculaires de maintenir un gradient de concentration en calcium de part et d'autre de leur membrane plasmique. Le calcium ionisé, séquestré dans le réticulum sarcoplasmique, est libéré dans le cytoplasme après activation électrique des canaux calciques. La phosphorylation des canaux par des kinases dépendan-

tes de l'AMP cyclique entraîne une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire de $<10^{-7}$ mol/l à $>10^{-6}$ mol/l. Le calcium intracellulaire libéré des citernes sarcoplasmique est utilisé pour former des ponts entre l'actine et la myosine et permettre ainsi le couplage contraction musculaire à l'excitation cellulaire (Figure 3).

Figure 3. Couplage grâce à l'augmentation intra-cytoplasmique du calcium ionisé entre l'activation du canal calcique et la contraction musculaire secondaire à la formation de ponts moléculaires entre l'actine et la myosine. Les inhibiteurs calciques en surdose réduisent l'efficacité de ce couplage.



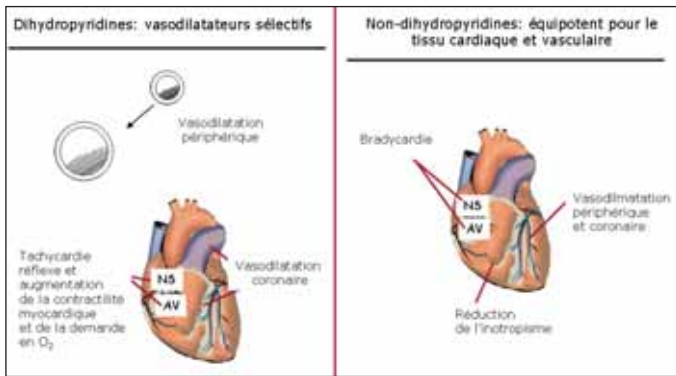


Figure 4. Le tropisme cardiovasculaire (myocarde versus vaisseaux) de l'inhibiteur calcique est fonction de sa structure moléculaire. NS : Nœud sinusal. AV : tissu de conduction auriculo-ventriculaire.

La pharmacodynamie des inhibiteurs calciques dépend de leur structure moléculaire et de la localisation préférentielle des canaux calciques qu'ils bloquent [2]. Certains inhibiteurs ont un tropisme

vasculaire prédominant (nifédipine ou nicaldipine) et d'autres un tropisme cardiaque (diltiazem ou verapamil) (Figure 4). Ceci rend compte d'indications et d'effets secondaires cardiovasculaires

Les caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs calciques sont importantes à considérer pour optimiser le traitement (Tableau 3). L'effet de premier passage hépatique est important mais variable selon la molécule. Les volumes de distribution sont importants >2l/kg, sauf pour la nicaldipine (0,6 à 1,4l/kg). Les demi-vies s'allongent en cas de surdosage, après saturation du métabolisme par les cytochromes P450. Le verapamil et le diltiazem ont des métabolites actifs, respectivement le norverapamil et le diacétyl-diltiazem. Les dosages sanguins ne sont pas de routine mais peuvent s'avérer intéressants. Il faut tenir compte des concentrations des métabolites actifs pour corréler les dosages aux effets cliniques. Ainsi, nous avons pu montrer que la concentration de verapamil à l'admission avait une valeur pronostique intéressante au cours des intoxications aiguës.

Différences des effets cardiovasculaires attendus selon la nature de l'inhibiteur calcique			
Effets	Vérapamil	Diltiazem	Nifédipine
Vasodilatation périphérique	↑	↑	↑↑
Vasodilatation coronaire	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Précharge	0	0	0
Postcharge	↓↓	↓↓	↓↓
Contractilité	↓↓	0 / ↓	↑ / ↓
Fréquence cardiaque	0 / ↓	↓	↑ / 0
Conduction auriculo-ventriculaire	↓↓	↓	0

Tableau 1.

différents (Tableau 1 et 2) : les dihydropyridines augmentent la fréquence cardiaque alors que le verapamil et le diltiazem la diminuent. L'atteinte des structures de conduction du cœur explique la bradycardie et l'apparition de blocs de conduction sino-auriculaire, intraventriculaire et surtout auriculo-ventriculaire. Cependant, aux doses toxiques, la différence de sélectivité tissulaire s'atténue largement. Tous les inhibiteurs calciques peuvent alors être à l'origine d'une vasodilatation périphérique et d'un effet inotrope négatif responsable d'un choc cardiogénique.

Tableau 2.

Différences selon la nature de l'inhibiteur calcique des effets secondaires attendus en cas de surdosage			
	Diltiazem	Vérapamil	Dihydropyridine
Tout type d'effets secondaires	0 - 3 %	10 - 14%	9 - 39%
Hypotension	++	++	+++
Céphalées	0	+	+++
Œdème périphérique	++	++	+++
Constipation	0	++	0
Réduction de l'inotropisme	0	+	0
Bloc auriculo-ventriculaire	+	++	0
Prudence avec les β-bloquants	+	++	0

TABLEAU CLINIQUE

Les symptômes cliniques apparaissent rapidement après l'ingestion [3]. Aux faibles doses ingérées, il s'en suit uniquement une majoration des effets secondaires habituels de chacun des inhibiteurs calciques (Tableau 2). La manifestation principale est l'hypotension qui résulte d'une baisse de la contractilité myocardique ou d'une vasodilatation artérielle [2-4]. La bradycardie et les troubles de la conduction sont variables et fonction de l'inhibiteur calcique en cause. Les troubles de conduction sont fréquents à tous les étages (Figure 5). L'étude hémodynamique est utile à la compréhension du méca-

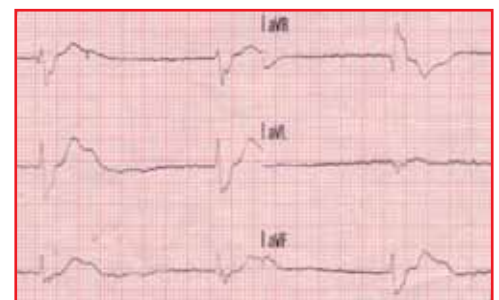


Figure 5. Intoxication grave par le verapamil, responsable d'une bradycardie majeure par bloc auriculoventriculaire de haut degré.

nisme du collapsus et à l'adaptation du traitement (Figure 6). Le tableau évolue vers un état de choc, avec apparition de manifestations extra-cardiaques traduisant l'hypoperfusion tissulaire : troubles de conscience, convulsions, détresse respiratoire, acidose métabolique lactique, insuffisance rénale aiguë oligurique, ischémie mésentérique et coagulation intravasculaire disséminée. Des cas d'œdème non-cardiogénique ont été décrits avec le verapamil et l'amlodipine, à distance (48-72 h) de la phase hémodynamique initiale (Figure 7). Les mécanismes suspectés à l'origine d'une augmentation de la perméabilité capillaire pulmonaire sont la vasodilatation pré-capillaire avec augmentation de la pression trans-capillaire et la production in situ de médiateurs pro-inflammatoires. Un arrêt cardiaque peut survenir dans 20% des cas. L'hyperglycémie observée est une conséquence de la

diminution de sécrétion d'insuline par les cellules bêta de Langherans du pancréas et d'un état de résistance périphérique à l'insuline. Il en résulte un certain degré d'acidocétose qui se surajoute à l'hyperlactatémie pour aggraver l'acidose. Toutes ces anomalies métaboliques contribuent enfin directement à accroître la toxicité cardiaque des inhibiteurs calciques.

FACTEURS PRONOSTIQUES

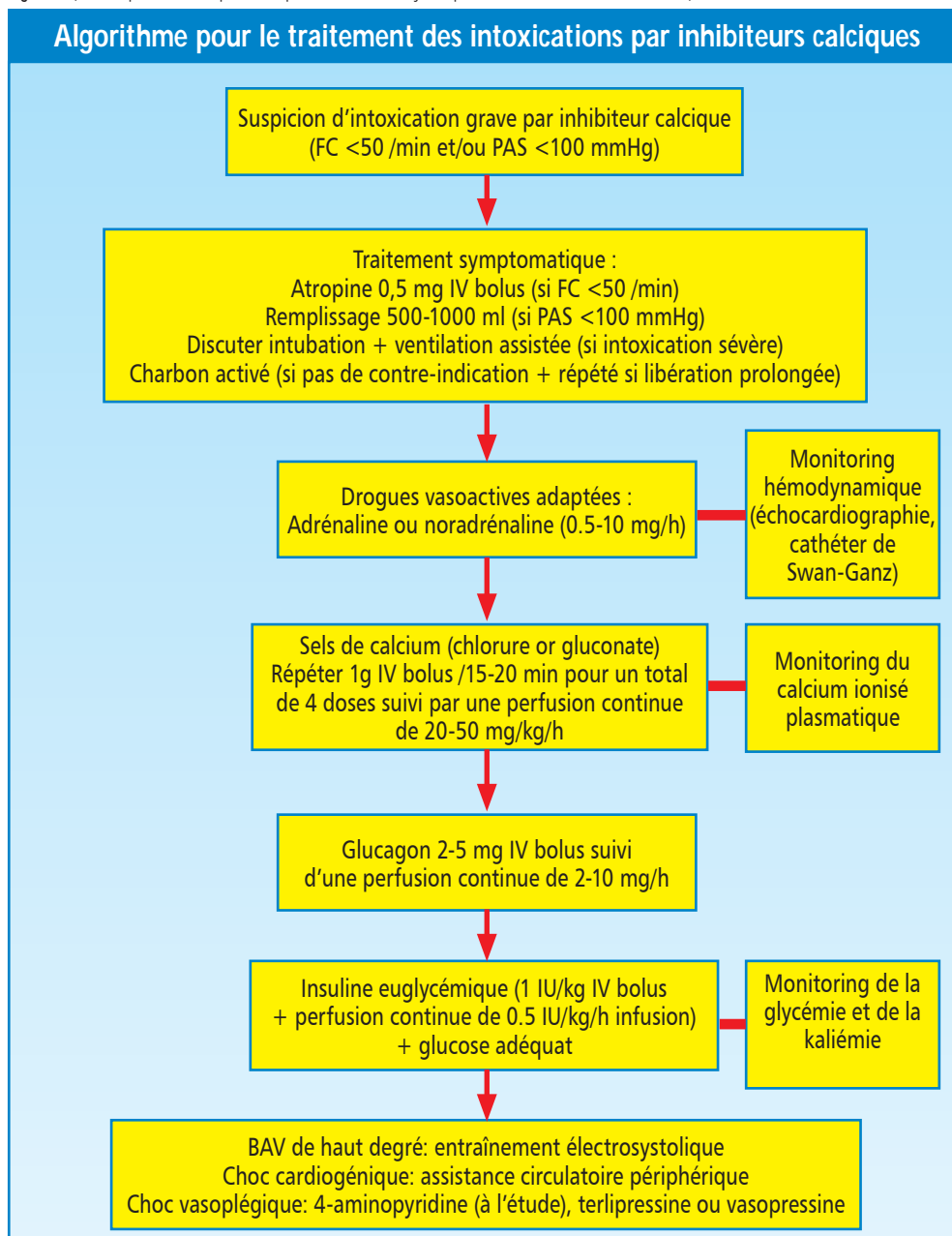
À ce jour, les facteurs pronostiques de cette intoxication ne sont pas connus [2-4]. De nombreux facteurs sont capables de modifier la symptomatologie, comme l'existence d'une cardiopathie sous-jacente ou la co-ingestion d'un autre cardiotrope. Les facteurs à rechercher pour apprécier le pronostic d'un patient sont la dose supposée ingérée, la nature de l'inhibiteur calcique (*sévérité plus*

Caractéristiques pharmacocinétiques des différents inhibiteurs calciques. Ceux-ci sont susceptibles d'être modifiés en cas d'ingestion massive.

Agent	Absorption digestive %	Biodisponibilité (%)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Demi-vie d'élimination (h)
Vérapamil	>90	10-35	83-92	2.8-6.3
Diltiazem	>90	41-67	77-80	3.5-7
Nifédipine	>90	45-86	92-98	1.9-5.8
Nicardipine	100	35	>95	2-4
Isradipine	>90	15-24	>95	8-9
Féلودipine	100	20	>99	11-16
Amlodipine	>90	64-90	97-99	30-50

Tableau 3.

Figure 6. (FC : fréquence cardiaque, PAS : pression artérielle systolique, BAV : bloc auriculo-ventriculaire).



Résumé (suite)

du calcium intraveineux est inconstant. Différents antidotes ont été proposés et font l'objet d'une évaluation clinique : insuline euglycémique, glucagon, dérivés de la vasopressine, inhibiteurs des phosphodiesterases et aminopyridines. L'assistance circulatoire doit être proposée en cas de choc réfractaire au traitement médical conventionnel.

Calcium-channel blocker including verapamil poisonings may be life-threatening. Complications include cardiovascular failure and cardiac conduction disturbances. In the intensive care unit, cardiovascular monitoring is essential to understand the mechanism of the shock and to adapt the therapy. Fluids may be necessary. Epinephrine is the catecholamine of choice in case of cardiac failure and norepinephrine in case of vasodilatation. The interest of intravenous infusion of calcium is limited. Various antidotes have been proposed and are still under clinical evaluation: glucose/insulin, vasopressin analogues, phosphodiesterase inhibitors, as well as aminopyridines. Extracorporeal life support should be discussed if cardiac failure is refractory to conventional pharmacological agents.

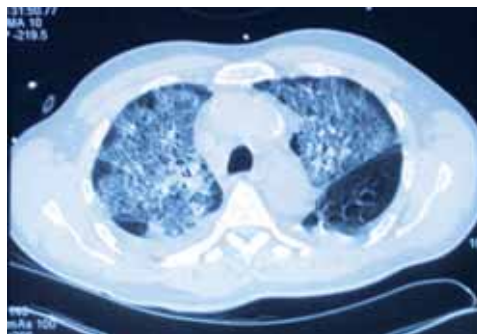


Figure 7. Images alvéolaires bilatérales à H72 d'une intoxication par vérapamil en rapport avec un œdème pulmonaire non-cardiogénique. L'échographie cardiaque montrait une fonction ventriculaire gauche systolique normale.

ces toxiques et de leur forte fixation aux protéines plasmatiques [2,4,5].

Les traitements symptomatiques sont déterminants pour permettre la survie du patient intoxiqué [2-5,7]. L'intubation trachéale doit être précoce en cas de choc, de coma ou de convulsions. En l'absence de co-ingestion de psychotropes, la présence d'un trouble de vigilance est synonyme de bas débit cérébral. La décision d'intubation est donc basée sur les critères de gravité du collapsus et non sur le seul score de Glasgow. Le remplissage vasculaire par cristalloïdes ou colloïdes est le traitement initial de l'hypotension. 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) (Figure 6) [7,8]. L'entraînement électrocardiographique n'a d'intérêt que pour traiter un bloc de conduction auriculo-ventriculaire de haut degré, en l'absence de troubles sévères de la contractilité [5,7,8]. En cas de troubles du rythme ventriculaire, les anti-arythmiques sont à proscrire car ils majorent les signes d'intoxication [5]. La mauvaise tolérance hémodynamique d'un trouble du rythme ventriculaire doit conduire à des chocs électriques externes. Dans notre expérience, le sulfate de magnésium peut être utile pour prévenir les récurrences.

Des thérapeutiques spécifiques font actuellement l'objet d'évaluation (Figure 8) [2,4]. Les sels de

Bibliographie

1. - Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC, Wruk KM. - 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. - Clin Toxicol (Phila) 2006; 44:803-932.
2. - Salhanick SD, Shannon MW. - Management of calcium channel antagonist overdose. - Drug Saf 2003; 26:65-79.
3. - Harris NS. - Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 24-2006. A 40-year-old woman with hypotension after an overdose of amlodipine. - N Engl J Med 2006; 355:602-11.
4. - Kerns W 2nd. - Management of beta-adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity. - Emerg Med Clin North Am 2007; 25:309-31.
5. - 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.
6. - Olson KR, Erdman AR, Woolf AD, Scharman EJ, Christianson G, Caravati EM, Wax PM, Booze LL, Manoguerra AS, Keyes DC, Chyka PA, Troutman WG; American Association of Poison Control Centers. - Calcium channel blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. - Clin Toxicol (Phila) 2005; 43:797-822.

marquée pour le vérapamil, puis pour le diltiazem puis pour la nifédipine), les anomalies de conduction à l'ECG, l'importance de la dysfonction ventriculaire gauche (*sévérité plus marquée si choc cardiogénique que vasoplégique*), la nécessité de recourir rapidement aux catécholamines (*surtout à l'adrénaline*), ainsi que l'apparition de signes d'hypoperfusion hépatique ou rénale qui compromettent le métabolisme et l'élimination du toxique. En raison d'un risque élevé de morbi-mortalité, l'admission pour surveillance en réanimation doit être large, et notamment si la dose supposée ingérée est élevée ou dès la présence d'une hypotension, d'une bradycardie significative ou d'anomalies à l'ECG [5]. Des critères très stricts ont été définis pour autoriser un suivi ambulatoire des patients exposés mais non intoxiqués [6].

TRAITEMENT

La décontamination digestive n'a d'intérêt que pour les patients vus dans les 2 heures après ingestion, en l'absence de contre-indications et notamment de trouble de vigilance sauf intubation [5]. L'administration de charbon activé à doses répétées (50 g à l'admission puis 25 g/8h) est utile en cas d'ingestion d'un nombre élevé de comprimés à libération prolongée. L'épuration extra-rénale est inutile, en raison du volume de distribution en général important de

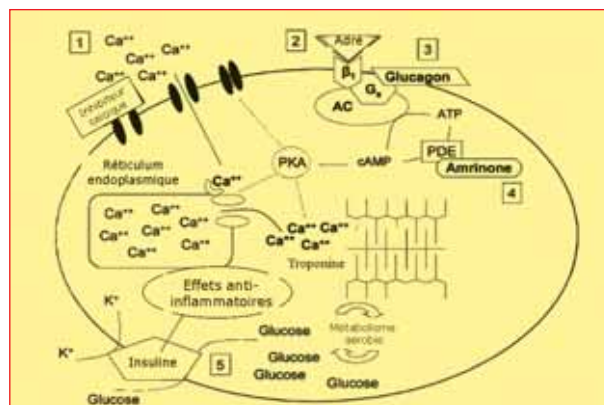


Figure 8. Mécanisme d'action des antidotes proposés pour le traitement des intoxications par inhibiteur calcique. AC : adénylate cyclase ; PDE : phosphodiésterase ; cAMP : adénosine monophosphate cyclique ; PKA : phosphokinase A ; B1 : récepteur bêta1-adrénergique ; Adré : adrénaline. Figure. Syndrome de détresse respiratoire aiguë due à une atteinte parenchymateuse pulmonaire toxique en rapport direct avec le vérapamil ingéré en doses massives.

calcium (*gluconate et chlorure*) intraveineux ont été proposés, notamment en cas de collapsus réfractaire aux catécholamines [9]; mais leur efficacité clinique reste inconstante malgré l'élévation de la calcémie. Le schéma posologique recommandé est l'injection de 1 g en IV lente/15-20 min pour un maximum de 4 bolus suivi par une perfusion continue IV de 20-25 mg/kg/h en cas d'efficacité [2]. Le gluconate (dose de charge est de 5 à 10 mg en IV directe en 1 à 2 minutes suivie d'une perfusion continue à la seringue électrique de 1 à 5 mg/h) a été proposé comme traitement d'appoint, sans que son efficacité n'ait été réellement prouvée [10]. Il agit en stimulant l'adénylate

« un traitement essentiellement symptomatique »

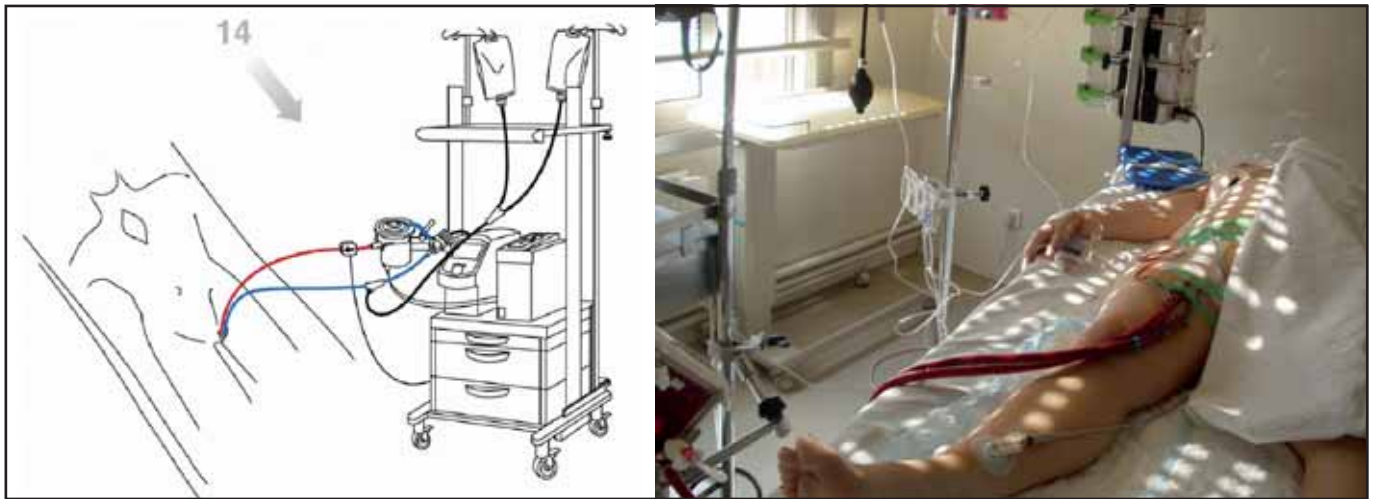


Figure 9. Assistance circulatoire périphérique en Réanimation Médicale et Toxicologique, à l'Hôpital Lariboisière de Paris, pour une intoxication par inhibiteur calcique.

cyclase par son propre récepteur, en complément de l'action des catécholamines par l'intermédiaire des récepteurs bêta-adrénergiques (Figure 8). Ses effets sur la pression artérielle apparaissent avec un délai de 1-5 min, sont maximum de 5-15 min et durent 20-30 min après une dose unique. Il s'agit cependant d'un traitement coûteux et les quantités requises peuvent limiter son utilisation du fait de stocks hospitaliers limités.

L'insuline euglycémique associée de fortes doses d'insuline (1 UI/kg en dose de charge IV suivie de 0,5 UI/kg/h en perfusion IV continue) et du glucosé hypertonique adapté à la surveillance rapprochée de la glycémie [11]. Dans plusieurs cas cliniques publiés d'intoxications graves et réfractaires, ce traitement s'est révélé

■
« assistance
circulatoire si arrêt
cardiaque réanimé
sans retard »
■

efficace pour réduire voire permettre l'arrêt des catécholamines. La perfusion d'insuline permet de compenser le déficit de sécrétion pancréatique d'insuline endogène, bloquée par les inhibiteurs calciques, d'améliorer les propriétés contractiles des cellules myocardiques et des cellules musculaires lisses vasculaires, en majorant l'entrée intracellulaire du glucose. 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 au cœur une surconsommation inutile en oxygène. Néanmoins, aucune étude prospective randomisée n'a réellement évalué son efficacité [11]. Ainsi, dans notre expérience, ce traitement n'est pas constamment actif, même si sa tolérance semble bonne, sous réserve d'un monitoring rapproché de la glycémie et de la kaliémie [12].

Les inhibiteurs des phosphodiesterases (*amrinone*, *énoximone* ou *milrinone*) peuvent être utilisés [13], mais leur efficacité, liée à l'augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire, n'a pas été définitivement démontrée (Figure 8). Leur utilisation doit être néanmoins prudente en raison de la vasoplégie qu'ils peuvent entraîner. La vasopressine [14] et la terlipressine [15] ont ainsi été proposés dans des cas de vasoplégie réfractaire à la noradrénaline; il faut

néanmoins être prudent chez des sujets polyvasculaires en raison du risque d'ischémie mésentérique ou d'ischémie des membres inférieurs. La 3,4-diaminopyridine [16] et la 4-aminopyridine [17] augmentent le flux de calcium intracellulaire (Figure 8), mais pourraient être responsable de convulsions à fortes doses. Leurs effets bénéfiques ont été décrits dans des modèles expérimentaux, mais leur utilisation clinique reste encore limitée. C'est également le cas des intralipides qui sont actuellement proposés dans le traitement des accidents cardiovasculaires suite à l'injection intraveineuse de produits anesthésiques avec effet stabilisant de membrane au bloc opératoire. Aucune évaluation clinique humaine de leur intérêt suggéré dans des modèles expérimentaux d'intoxication

par inhibiteur calcique n'a été faite [18]. C'est pourquoi, en l'absence de traitement pharmacologique d'efficacité certaine, nous pensons que l'assistance circulatoire doit être proposée en cas de choc réfractaire au traitement médical [8].

L'ASSISTANCE CIRCULATOIRE

Les modalités et indications de l'assistance circulatoire doivent encore être précisées au cours des intoxications par inhibiteurs calciques [8]. Plusieurs observations ont été publiées mais l'intérêt définitif de cette thérapeutique d'exception doit encore être démontré (*niveau de preuve C*). L'assistance périphérique par pompe centrifuge à débit continu par canulation chirurgicale fémorale est la meilleure solution. Elle doit être proposée chez tout patient intoxiqué et présentant un arrêt cardiaque persistant, à condition que cet arrêt soit survenu devant témoin et réanimé sans retard. Au cours des intoxications par inhibiteurs calciques répondant mal aux catécholamines, à l'insuline euglycémique et aux autres antidotes, il paraît légitime de discuter l'assistance circulatoire périphérique, en présence d'un choc cardiogénique ou d'une arythmie ventriculaire sévère (Figure 6) [5,8]. Il n'existe pas de seuil établi pour définir un état de choc réfractaire aux catécholamines. Nous avons suggéré que la

Bibliographie (suite)

7. - Albertson TE, Dowson A, de Latorre F, Hoffman RS, Hollander JE, Jaeger A, Kems WR 2nd, Martin TG, Ross MP; American Heart Association; International Liaison Committee on Resuscitation. - TOX-ACLS : toxicologic-oriented advanced cardiac life support. - *Ann Emerg Med* 2001 ; 37:578-90.
8. - Baud FJ, Mégarbane B, Deye N, Leprince P. - Clinical review: Aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. - *Crit Care* 2007; 11:207.
9. - Lam YM, Tse HF, Lau CP. - Continuous calcium chloride infusion for massive nifedipine overdose. - *Chest* 2001; 119: 1280-2.
10. - Bailey B. - Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. - *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41:595-602.
11. - 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.



Pompe centrifuge Medtronic Bio-Pump® Plus.
Crédit Photo: Medtronic, Inc.

présence d'une hypotension artérielle malgré une perfusion de catécholamines (*adrénaline + noradrénaline*) > 8 mg/h en présence d'une insuffisance rénale (*ou oligurie*), d'une hypoxémie majeure et d'un élargissement même modéré des QRS à l'ECG est prédictive du décès avec une probabilité élevée $\geq 90\%$. Enfin, il faut considérer l'intérêt d'une assistance respiratoire concomitante (*ECMO*), dans l'éventualité d'un syndrome de détresse respiratoire (*SDRA*) sévère lié à l'œdème lésionnel toxique caractéristique des intoxications sévères par inhibiteurs calciques et notamment par le vérapamil (*Figure 7*).

MODALITÉS PRATIQUES :

Le dispositif d'assistance circulatoire associe une pompe centrifuge, un oxygénateur, deux lignes artérielle et veineuse et parfois un échangeur thermique (*Figure 9*). Les canules sont des canules armées (*pour éviter les coudures*) et revêtus d'héparine covalente permettant de diminuer les doses d'anticoagulant nécessaires. La pompe (*Jostra®, Medos® ou Medtronic®*) est une pompe centrifuge non occlusive à pressions limitées. L'oxygénateur est à membrane avec fibres creuses. L'échangeur thermique permet de contrôler la température sanguine. Le système réalise une circulation extracorporelle (*CEC*) close, sans interface air/sang et donc sans réservoir sanguin. Il s'oppose à la CEC conventionnelle en particulier par la voie d'abord périphérique, fémorale le plus souvent, parfois cervicale réservée notamment au milieu pédiatrique. Les canules, armées de préférence, 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 cardio-circulatoire. De plus, l'abord chirurgical permet de limiter les complications vasculaires telles qu'une dissection artérielle et d'assurer un meilleur 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. Dans des mains expérimentées, ce système peut être mis en place en <1 h.

Les canules artérielle et veineuse (*existe en différentes tailles*) sont choisies en fonction de la morphologie du patient. Le sang est pompé par la canule veineuse, plus longue dont l'extrémité distale se trouve dans l'oreillette droite. Après oxygénation, il est restitué par une canule artérielle plus courte. L'ECLS ne nécessite pas le transport du patient au bloc opératoire et est donc accessible au lit du malade. 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.

Une anticoagulation par héparine est prescrite pour obtenir un taux de céphaline activée (*TCA*) aux environ de 2 fois le témoin. 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 (*5-10 µg/kg/min de dobutamine*) pour favoriser la persistance d'une activité cardiaque permettant la décharge du ventricule gauche. Des transfusions globulaires, plaquettaires et de plasma frais congelé sont en général nécessaires, guidées par les saignements et la les facteurs plasmatiques d'hémostase.

Le monitoring hémodynamique repose sur l'utilisation conjointe du cathétérisme cardiaque droit et de l'échocardiographie transœsophagienne, au mieux biquotidienne. La première mesure la pression artérielle pulmonaire occlusive (*PAPo*) qui persiste même en dissociation électromécanique complète et témoigne de la décharge du ventricule gauche. La seconde fournit des renseignements sur le bon positionnement des canules, l'adéquation de la volémie, la survenue d'éventuelles complications et guide le sevrage de l'assistance. Le débit cardiaque mesuré par thermodilution est ininterprétable. Dans la mesure du possible, la surveillance de la saturation veineuse en oxygène (*StO₂*) en continu est un bon témoin de l'adéquation entre les apports et les besoins en O₂ et donc indirectement du débit cardiaque. Elle permet de plus, en l'absence de SpO₂ (*du fait de l'absence d'un débit pulsé suffisant*), un contrôle du bon fonctionnement de l'oxygénateur. Le contrôle et le maintien d'une anticoagulation efficace sont capitaux pour la prévention des risques thromboembolique et hémorragique. Le sevrage de l'assistance peut être envisagé lorsque l'index cardiaque propre du patient est >2,5 l/min/m². L'électroencéphalogramme et, pour certains centres, le Doppler transcranien sont des indicateurs appréciables de l'état neurologique. Ce dernier possède la particularité de montrer la persistance d'une autorégulation et d'un flux pulsatile cérébral en cas d'intégrité du cerveau même en l'absence de pulsatilité cardiaque. Néanmoins, la meilleure évaluation reste le réveil du patient qui est possible dès la stabilisation du débit d'assistance.

CONCLUSIONS

Les intoxications par inhibiteurs calciques sont toujours aussi graves et préoccupantes. Bien que les mécanismes de toxicité sont mieux connus, la prise en charge reste difficile dans les cas les plus sévères et nécessite une admission en milieu spécialisé. Elle peut faire appel à des thérapeutiques pharmacologiques spécifiques ou à des traitements d'exception comme l'assistance cardiaque périphérique dont les indications, les modalités de réalisation et le bénéfice final sont en cours d'investigation. ■

Bruno MEGARBANE, Frédéric J. BAUD
Réanimation Médicale et Toxicologique
Hôpital Lariboisière - Université Paris VII,
2 Rue Ambroise Paré, 75010 Paris
Courriel : bruno-megarbane@wanadoo.fr

Bibliographie (suite)

12. - 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 (in press).
13. - 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.
14. - Kanagarajan K, Marraffa JM, Bouchard NC, Krishnan P, Hoffman RS, Stork CM. - The use of vasopressin in the setting of recalcitrant hypotension due to calcium channel blocker overdose. - *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45:56-9.
15. - Leone M, Charvet A, Delmas A, Albanese J, Martin C, Boyle WA. - Terlipressin: a new therapeutic for calcium-channel blockers overdose. - *J Crit Care* 2005; 20: 114-5.
16. - 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.
17. - ter Wee PM, Kremer Hovinga TK, Uges DR, van der Geest S. - 4-Aminopyridine and haemodialysis in the treatment of verapamil intoxication. - *Hum Toxicol* 1985; 4:327-9.
18. - Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G. - Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. - *Acad Emerg Med*. 2006 Feb;13(2):134-9.

Cet article a été soumis au comité de lecture d'Urgence Pratique et validé.