



## Chapitre 73

# Antidotes et intoxications aux cardiotropes

A. DELAHAYE, J. CALMELS, C. BRASSE, P. LETOCART

### Points essentiels

- Des antidotes sont disponibles lors d'une intoxication par médicaments cardiotoxiques.
- Une approche physiopathologique est indispensable pour la prise en charge des intoxications par médicaments cardiotoxiques.
- Les mécanismes d'action, même hypothétiques, des antidotes doivent être connus.
- Toute défaillance cardio-circulatoire nécessite une évaluation hémodynamique.
- Sauf exception, les stratégies antidotiques ne sont pas exclusives d'un cardiotoxique.
- Des algorithmes antidotiques sont proposés.

Les antidotes sont des substances, médicamenteuses ou pas, dont l'action spécifique doit être établie chez l'animal et chez l'homme. Elles sont capables : soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets au niveau de récepteurs ou de cibles spécifiques. Leur utilisation améliore le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication (1). La connaissance des mécanismes d'action des antidotes permet de distinguer plusieurs classes : la classe des antidotes modifiant la cinétique du toxique (action toxicocinétique), et celle des antidotes modifiant les effets du toxique (action toxicodynamique).

Service de Réanimation et Surveillance Continue – Hôpital Jacques Puel  
Avenue de l'Hôpital, 12000 Rodez.  
Correspondance : Arnaud Delahaye – Tél. : 05 65 55 25 40  
E-mail : a.delahaye@ch-rodez.fr

Les antidotes à action toxicocinétique :

Ils agissent selon cinq mécanismes d'action.

- redistribution extracellulaire du toxique ;
- promotion de l'élimination sous forme inchangée ;
- blocage d'un métabolisme activateur ;
- promotion d'un métabolisme inactivateur ;
- diminution de la biodisponibilité.

Les antidotes à action toxicodynamique :

Ils agissent selon trois mécanismes d'action

- antagonisme, compétitif ou non ;
- court-circuit de la liaison toxique-récepteur ;
- correction des effets périphériques du toxique.

Dans le cadre des intoxications aux cardiotropes, plusieurs antidotes peuvent être utilisés simultanément. Par ailleurs, de nouveaux antidotes sont utilisés sans que les mécanismes d'action soient parfaitement connus. Nous détaillerons les antidotes les plus courants en rappelant leurs mécanismes d'action, les effets attendus et les limites de leur utilisation.

## 1. Les antidotes à action toxicocinétique

Ces antidotes diminuent la gravité potentielle d'une intoxication, mais ils sont sans effet sur la gravité de l'intoxication à un instant donné.

### 1.1. Diminution de la biodisponibilité

La décontamination digestive doit privilégier l'utilisation du **charbon activé** (CA). Il doit être administré précocement, dans les deux heures qui suivent l'intoxication par ingestion de produit médicamenteux carbo-absorbable. Le CA diminue la disponibilité des toxiques par adsorption et prévient leur absorption. Une dose unique de CA est habituelle : 50 g *per os* chez l'adulte, 1 g/kg chez l'enfant – maximum 50 g. Chez les patients avec troubles de la conscience, même léger (score de Glasgow < 13), et dont la protection des voies aériennes supérieures n'est pas assurée, le CA est contre-indiqué. Des doses répétées de CA peuvent être proposées : lors d'intoxications par médicament à libération prolongée (Lp), ou dans le cadre du principe physiologique d'une « dialyse digestive » pour les médicaments à cycle entéro-hépatique. Dans ce cas on administre 50 g chez l'adulte ou 1 g/kg chez l'enfant, toutes les 4 heures.

## 1.2. Redistribution extracellulaire du toxique

**L'immunothérapie par anticorps (2)** d'origine ovine, fragments Fab (*ab* : *antigen binding*), a bouleversé la prise en charge et le pronostic des intoxications aiguës par les digitaliques. Chaque fragment Fab se lie à une molécule de digitalique. Cette liaison de haute affinité est réversible. Elle implique la fraction génine du digitalique, partie cardiologiquement active, qui se fixe normalement sur les récepteurs ATPase membranaires. Cette fraction étant masquée, la liaison ne se fait pas. De plus, en raison de l'effondrement de la concentration plasmatique en digitaliques libres, les digitaliques libres intracellulaires et ceux fixés sur les récepteurs sont déplacés par loi d'action de masse et le site ATPase membranaire est réactivé. Enfin, un effet toxicocinétique est associé puisque la demi-vie du complexe Fab-digitalique est de 10 à 20 heures plus courte que celle de la digoxine (39 heures). Historiquement la stratégie développée pour l'utilisation des anticorps antidigitaliques était « curative » (ou équimolaire) : elle visait une neutralisation de toutes les molécules de digitaliques présentes dans l'organisme pour des patients avec signes de gravité majeurs et risque vital immédiat. Cette stratégie était efficace, mais elle laissait persister une mortalité résiduelle importante, secondaire aux complications d'un arrêt cardiaque, d'un trouble du rythme ventriculaire et/ou d'une bradycardie extrême. Progressivement s'est développée une stratégie prophylactique (ou semi-molaire) pour instaurer un traitement en présence de facteurs de mauvais pronostic, afin d'éviter les complications mettant en jeu le pronostic vital.

### Indications pour un traitement Fab curatif (1 seul facteur) :

- Tachycardie ou fibrillation ventriculaires.
- Bradycardie < 40/min réfractaire à l'atropine (1 mg IVD).
- Kaliémie > 5 mmol/l.L
- Choc cardiogénique.
- (Infarctus mésentérique).

### Indications pour un traitement Fab prophylactique (3 facteurs associés) :

- Sexe masculin.
- Âge > 55 ans.
- Cardiopathie préexistante.
- BAV II ou III (résistant à l'atropine).
- Bradycardie < 60/min après atropine (1 mg IVD).
- Kaliémie > 4,5 mmol/l.

La quantité (Q) de Fab antidigitalique à administrer est calculée différemment selon que la dose suspectée ingérée (DSI) est connue ou que la concentration plasmatique (C) en digitalique est obtenue.

Les anticorps antidigitaliques sont administrés après dilution dans du sérum salé à 0,9 % et perfusé en 15 à 30 minutes, sauf en cas d'arrêt cardiaque imminent nécessitant une injection directe. L'effet du traitement par anticorps est rapide. Les signes associés, digestifs par exemple, s'amendent avec la symptomatologie cardio-vasculaire en quelques minutes. La tolérance est bonne. Quelques réactions allergiques ont été rapportées.

### Quantité Q de Fab en mg :

Si la DSI est connue :

- $Q \text{ (mg)} = \text{quantité ingérée (mg)} \times \text{biodisponibilité.}$
- Biodisponibilité : de la digoxine 0,6 ; de la digitoxine 1.

Si la concentration plasmatique (C) est connue :

- $Q \text{ (mg)} = C \text{ (ng/mL)} \times \text{volume de distribution} \times \text{poids du patient (kg)} \times 103.$
- Volume de distribution de la digoxine (5,6 L/kg), de la digitoxine (56 L/kg).

## 2. Antidotes à action toxicodynamique

Ces antidotes ont pour but de diminuer la gravité d'une intoxication aiguë à un instant donné. En revanche, ils ne diminuent pas la durée de l'intoxication.

### 2.1. Antagonisme compétitif

L'**atropine** augmente la fréquence cardiaque (FC) par action sur les récepteurs anti-cholinergiques muscariniques, effet ne faisant pas intervenir les récepteurs bêta. Son effet chronotrope positif peut être accompagné d'un effet inconstant sur la pression artérielle, mais son efficacité est de courte durée. Des injections répétées peuvent induire une encéphalopathie atropinique, mais surtout avoir des effets anticholinergiques périphériques (rétention d'urine...). Sa principale indication est la bradycardie sans ou avec défaillance hémodynamique. L'objectif est de maintenir une FC stable à 60/min. L'administration est de 0,5 à 1 mg par voie intraveineuse en bolus. En cas de blocage adrénergique complet, l'atropine est souvent incapable de provoquer une accélération de la FC. *A contrario* l'accélération de la FC après dose unique d'atropine rend le diagnostic d'intoxication grave, par bêtabloqueurs, peu probable.

Les **catécholamines bêta-agonistes** (isoprénaline, dobutamine, adrénaline...) s'opposent de façon compétitive à l'effet antagoniste des récepteurs bêta, comme au cours des intoxications aux bêtabloquants. Elles sont le plus souvent efficaces, à des doses parfois très supérieures aux doses thérapeutiques usuelles. En particulier pour l'isoprénaline. Lors des intoxications aux bêtabloquants, l'adrénaline est la catécholamine de choix après échec de la dobutamine et du glucagon, surtout s'il existe une participation avec effet alpha-bloquant, comme pour certains bêtabloquants. L'isoprénaline est utilisée aux doses de 2 à 10  $\mu\text{g/kg/min}$  chez l'adulte, et 0,1 à 1,5  $\mu\text{g/kg/min}$  chez l'enfant. La thérapie est toujours initiée et poursuivie à la dose la plus faible efficace, car l'isoprénaline peut aggraver une hypotension artérielle préalable (effet vasodilatateur bêta 2) nécessitant l'adjonction d'un agent vasoconstricteur. L'isoprénaline est souvent inefficace lors des intoxications massives aux agents bêta-bloqueurs. En cas d'intoxication au sotalol, l'isoprénaline est utilisée en première intention, même en cas de bradycardie isolée sans hypotension, pour prévenir le risque de torsade de pointe. L'éphédrine n'est habituellement pas utilisée en toxicologie clinique. La dobutamine est utilisée en France : sa forte affinité pour les récepteurs bêta rend inhabituel le recours à de très fortes doses pour reverser les effets d'une intoxication aux bêtabloqueurs.

## 2.2. Court-circuit de la liaison toxique-récepteur

Bien qu'aucune étude clinique randomisée n'ait formellement établi son intérêt, le **glucagon** est l'antidote des intoxications aux bêtabloquants. Il est indiqué en cas de collapsus non corrigé par le remplissage. Il peut être éventuellement associé, lors d'une intoxication aux antagonistes calciques réfractaire aux thérapeutiques habituelles. Il présente un effet similaire aux catécholamines en activant l'adényl-cyclase membranaire, sans passer par les récepteurs bêta mais en utilisant un récepteur indépendant, augmentant ainsi l'AMPc intracellulaire. Son efficacité inotrope positive n'est donc normalement pas modifiée par un blocage des récepteurs bêta, améliorant ainsi la compétence cardiaque (inotropisme cardiaque). Son action chronotrope (FC) est plus modeste. Son efficacité globale est aléatoire. De plus, son coût élevé et l'épuisement possible rapide des stocks hospitaliers le place pour certains auteurs en seconde intention après essai de la dobutamine. Le glucagon (Glucagen™, Glucagen KIT™) est commercialisé sous forme de poudre lyophilisée à reconstituer. La dilution préconisée est de 1mg/mL. En cas d'hypotension, il est recommandé d'injecter, chez l'adulte, 5 à 10 mg en 1 dose bolus sur 1 à 2 minutes. L'efficacité est mesurée en moins de 10 minutes. Dans ce cas, le bolus doit être suivi d'une dose en débit continu maximum de 10 mg/h (IVSE). En l'absence d'efficacité du bolus, l'injection ne doit pas être poursuivie. Chez l'enfant la dose initiale est de 0,15 mg/kg, jusqu'à 10 mg, suivie d'une perfusion continue de 0,05 à 0,1 mg/kg/h (maximum 5 mg/h). Il ne semble pas y avoir de contre-indication à son utilisation au cours des intoxications aiguës symptomatiques par bêtabloquant. Nausées, vomissements sont les effets secondaires les plus fréquents. Les troubles de kaliémie et de la glycémie nécessitent rarement un traitement.

## 2.3. Corrections des effets périphériques du toxique

L'**entraînement électrosystolique externe** est théoriquement utilisable pour les bradycardies isolées toxiques sans incompétence cardiaque. L'indication est rare, et doit passer largement après l'utilisation des autres antidotes. L'efficacité est modeste, voire nulle, augmentant artificiellement la fréquence cardiaque sur un cœur incompétent, satisfaisant de façon erronée le clinicien.

L'administration de **sels de calcium** (gluconate ou chlorure) est toujours proposée en théorie lors des intoxications aux antagonistes calciques. Le bénéfice attendu est surtout une amélioration hémodynamique, avec une réponse plus partielle sur les troubles du rythme ou de la conduction. Au cours des intoxications aux antagonistes calciques l'inhibition d'entrée du calcium dans les cellules est liée à l'inhibition des canaux voltage-dépendant de type L. L'injection de fortes doses de sels de calcium semble provoquer l'entrée de calcium dans la cellule par d'autres mécanismes : l'action intracellulaire s'en trouve potentialisée, améliorant la compétence cardiaque. Les préparations à base de chlorure de calcium (à 10 %) sont plus efficaces que les préparations de gluconate de calcium.

**Chlorure de calcium à 10 % :**

- Adulte : 10 à 20 mL IVL 5 minutes, toutes les 10 minutes selon réponse hémodynamique, suivi de 0,4 mL/kg/h en perfusion continue.
- Enfant : 0,1 à 0,2 mL/kg IVL 5 minutes, toutes les 10 minutes selon réponse hémodynamique (max 4 doses), suivi de 0,4 mL/kg/h en perfusion continue.

**Gluconate de calcium 10 % :**

- Adulte : 30 à 60 mL IVL en 5 minutes, toutes les 10 minutes selon réponse hémodynamique, suivi de 1,2 mL/kg/h en perfusion continue.
- Enfant : 0,2 à 0,3 mL/kg IVL 5 minutes, toutes les 10 minutes selon réponse hémodynamique (max 4 doses), suivi de 1,2 mL/kg/h en perfusion continue.

La prise en charge d'un état de choc d'origine toxique nécessite à la phase initiale une réflexion physiopathologique considérant les toxiques incriminés, en parallèle à la sémiologie constatée : bradycardie, trouble conducteur ou rythmique, hypotension artérielle... Pour autant, la défaillance hémodynamique toxique nécessite, comme pour les autres étiologies, une considération des trois dimensions habituelles : volémie, vasoplégie et compétence cardiaque. Les limites « techniques » d'évaluation hémodynamique en médecine d'urgence font la part belle aux méthodes non invasives. L'échocardiographie transthoracique permet d'aborder les mécanismes de défaillance hémodynamique (remplissage, compétence cardiaque). La place des monitorings continus totalement non invasifs, de type bioréactance thoracique, demande à être validée. Dans un second temps, principalement en réanimation, l'évaluation hémodynamique avec mise en place de matériel invasif est fortement recommandée. Les objectifs principaux macroscopiques en toxicologie sont d'obtenir une fréquence 60/min et une PAM > 65 mmHg. Le **remplissage vasculaire** est habituel en toxicologie dès la prise en charge initiale, soit pour corriger une hypovolémie, soit pour participer au contrôle de la vasoplégie. Les produits cristalloïdes sont de première intention (500 à 1 000 ml). La compréhension physiopathologique de l'état de choc permet d'adapter au mieux le choix des catécholamines selon leurs propriétés intrinsèques (cf. **Tableau 1**). **L'adrénaline** augmente la production intracellulaire d'AMPC, et secondairement la perméabilité en calcium des canaux calciques lents. Elle s'oppose à la plupart des effets délétères rencontrés au cours des intoxications par cardiotropes : régression des troubles conductifs, accélération de la fréquence cardiaque, amélioration de l'inotropisme et augmentation de la pression artérielle. **La noradrénaline** est privilégiée en cas d'état de choc par vasodilatation prédominante.

Au cours de la prise en charge des intoxications aux agents à effet stabilisant de membrane, la perfusion de **bicarbonate de sodium molaire** (8,4 %), éventuellement de lactate, est recommandée face à une défaillance hémodynamique associée à un bloc de conduction ventriculaire (QRS > 0,12 sec sur l'ECG). Le(s) mécanisme(s) d'action reste(nt) discuté(s) : l'apport massif de sodium favoriserait son passage transmembranaire par loi d'action de masse ; l'alcalinisation favoriserait l'hyperpolarisation membranaire, la dissociation de certains toxiques et optimiserait l'efficacité des catécholamines. L'utilisation de bicarbonate de sodium molaire nécessite la perfusion de 2 mL/Kg en débit libre.

**Tableau 1** – Effets de la stimulation des récepteurs adrénergiques cœur/vaisseaux et effets des catécholamines sur les récepteurs.

	Alpha 1 (1) Activation phospholipase C	Alpha 2 (2) Inhibition adénylcyclase	Bêta 1 (1) Activation adénylcyclase	Bêta 2 (2) Activation adénylcyclase
Cœur	Inotrope + Chronotrope + ↗ arythmie	Pré-synaptique : ↘ libération de NA*	Inotrope + Chronotrope + Dromotrope + Bathmotrope +	Chronotrope + Présynaptique : ↗ libération de NA*
Vaisseaux	Vasoconstriction	Vasoconstriction (effet plus lent)		Vasodilatation
Dobutamine	++	∅	+++	++
Adrénaline	+++	+++	++	+++
NA	+++	+++	++	+
Isoprénaline	∅	∅	+++	+++

\* NA : noradrénaline

L'efficacité est mesurée sur l'affinement des QRS et l'amélioration hémodynamique. En l'absence de résultats l'injection peut être répétée. Le flacon de 250 mL de bicarbonate de sodium molaire doit être additionné de 1,5 g de chlorure de potassium et la kaliémie doit être étroitement surveillée.

L'efficacité de **l'insulinothérapie euglycémique** à forte dose s'explique principalement par une augmentation de l'inotropisme, secondaire à l'augmentation du transport intracellulaire du glucose et du calcium. Cet antidote est surtout proposé lors des intoxications graves aux antagonistes calciques et bêtabloquants, avec états de choc nécessitant des catécholamines après échec de l'injection de sels de calcium et de glucagon. L'efficacité de l'insuline forte dose est certaine, mais inconstante et imprévisible. La posologie en pratique clinique est de 1 U/Kg en bolus de 5 minutes suivi d'une perfusion continue IVSE de 0,5 U/Kg/h. L'apport de glucose (20 à 30 g/h), nécessitant un abord veineux central, doit permettre l'euglycémie et la kaliémie doit être étroitement monitorée. Le délai d'action est d'environ 30 minutes et l'efficacité est jugée sur la baisse puis l'arrêt des catécholamines.

Lors de la sensibilisation des récepteurs bêta, l'AMP cyclique (AMPC), second message intracellulaire, est métabolisée par une phosphodiesterase de type III dans le myocarde. L'inhibition de cette enzyme augmente la persistance de l'AMPC, et renforce ses effets inotropes positifs (avec effet vasodilatateur périphérique et bronchodilatateur). **Les inhibiteurs des phosphodiesterases** myocardiques type III (milrinone, énoximone...) ont théoriquement un effet

inotrope positif sans franc effet chronotrope positif. Leur utilisation n'est pas conseillée en routine, mais en association au traitement « conventionnel » ou au cours d'intoxications réfractaires après évaluation hémodynamique. La milrinone (Corotrope™ ; 10 mg/10 ml) s'utilise exclusivement par voie veineuse, après dilution dans du gluco-sé à 5 %. La courte demi-vie (1 h) nécessite une dose de charge (50 µg/kg) sur 10 minutes, puis un entretien en débit continu de 0,375 à 1 µg/kg/min selon la réponse hémodynamique. L'utilisation doit être de courte durée (48 heures). L'énoximone (Perfane™ ; 100 mg/20 ml) est débutée à la dose de 0,5 à 1 mg/kg sans dépasser la vitesse de 12,5 mg/min, puis poursuivie soit en bolus répétés de 0,5 mg toutes les 30 minutes (maximum 3 mg/kg) selon la réponse hémodynamique, soit en débit continu à 90 µg/kg/min.

Les indications de **l'assistance circulatoire** de type artérioveineuse périphérique méritent encore d'être mieux précisées. Elle doit être proposée chez les patients intoxiqués aux bêtabloquants présentant soit un arrêt cardiaque persistant survenu devant témoin et réanimé précocement, soit un choc cardiogénique réfractaire ou une arythmie ventriculaire maligne résistante aux thérapeutiques conventionnelles maximales. Dans le cas des intoxications par produits à effet stabilisant de membrane, les indications sont : état de choc cardiogénique réfractaire malgré une thérapeutique maximaliste incluant ventilation mécanique, perfusion de bicarbonate de sodium molaire, remplissage vasculaire, perfusion de catécholamine (adrénaline > 3 mg/h) ; associé à une hypoperfusion tissulaire (insuffisance rénale, hypoxémie majeure). L'accès à cette thérapeutique ne peut pas s'improviser et nécessite d'avoir établi préalablement un réseau de soin spécifique en relation avec les unités de proximité de chirurgie cardio-vasculaires et les services de réanimation associés.

### 3. Autres antidotes aux mécanismes d'action hypothétiques

#### 3.1. Émulsions lipidiques intraveineuses

Le(s) mécanisme(s) d'action des **émulsions lipidiques** reste(nt) hypothétique(s) : extraction hors des tissus d'une substance toxique hautement lipophile puis séquestration dans une phase lipidique, effet bénéfique métabolique par production d'ATP dans les myocytes, ou action directe des acides gras modulant le dysfonctionnement des canaux ioniques. L'efficacité de cet antidote est démontrée expérimentalement et en clinique pour des complications cardiovasculaires sévères dans les suites d'injection intra veineuse de certains produits d'anesthésie loco-régionale. Sa place reste encore à préciser lors des intoxications aux cardiotoxiques lipophiles à effet stabilisant de membrane, cardiotropes ou psychotropes. Ces solutions lipidiques à 20 % (Intralipide™, Medialipide™) sont injectées en bolus de 1,5 ml/kg puis à la dose de 0,2 à 0,5 ml/kg sur une heure.

## 4. Principaux algorithmes thérapeutiques d'intoxications aux cardiotropes

Figure 1 – Intoxications aiguës par bêtabloquants (3).

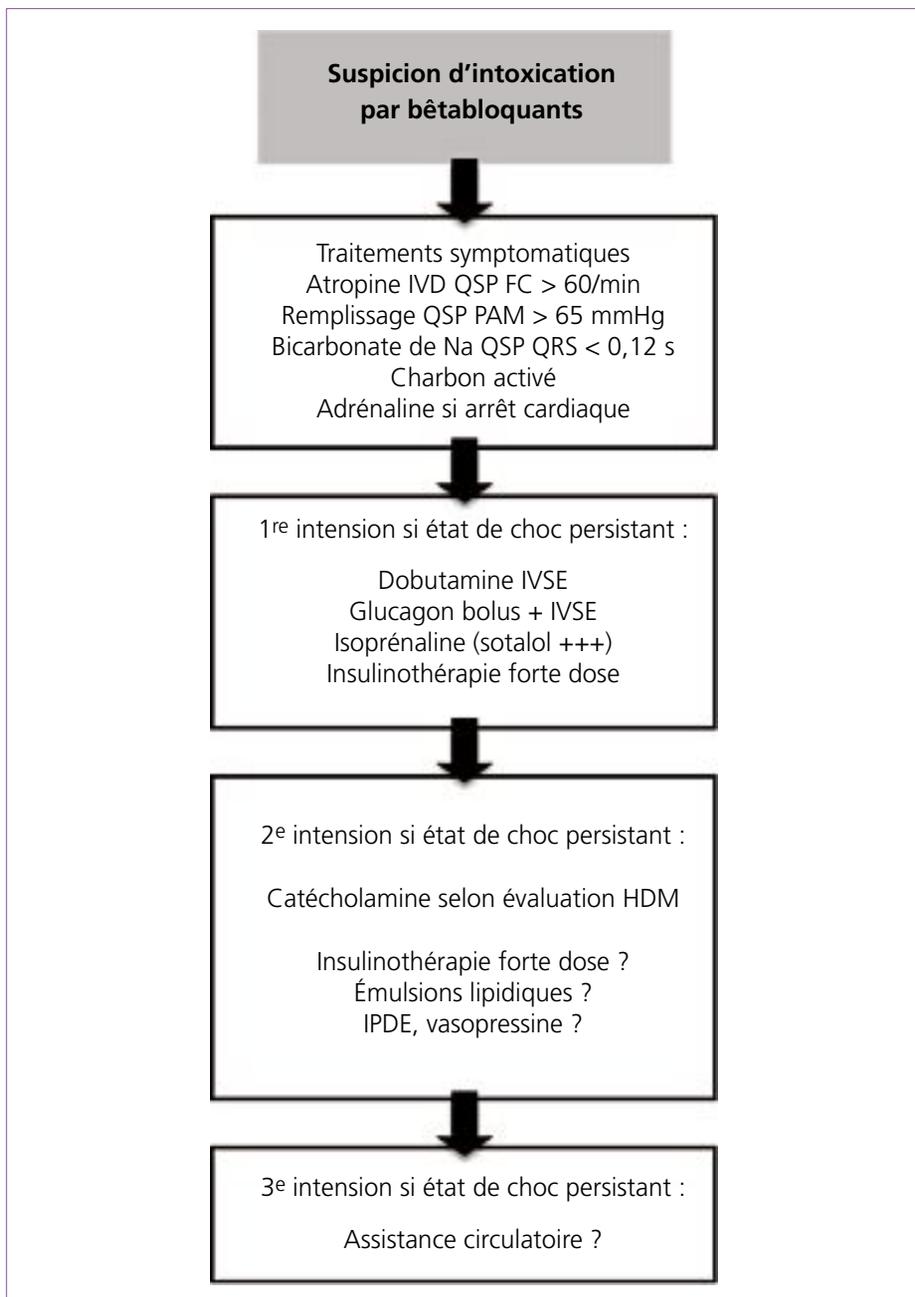


Figure 2 – Intoxications aiguës par inhibiteurs calciques (4).

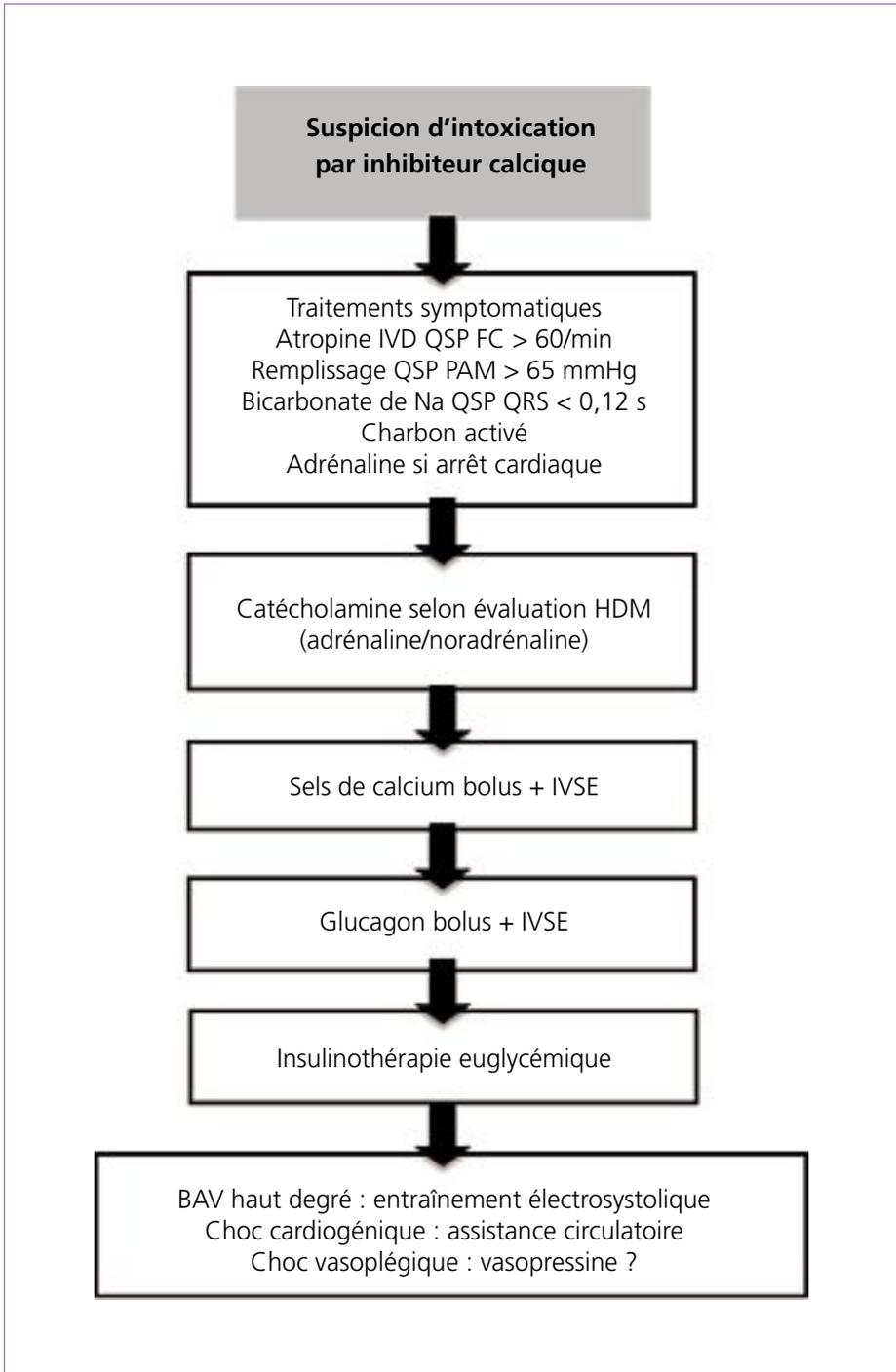
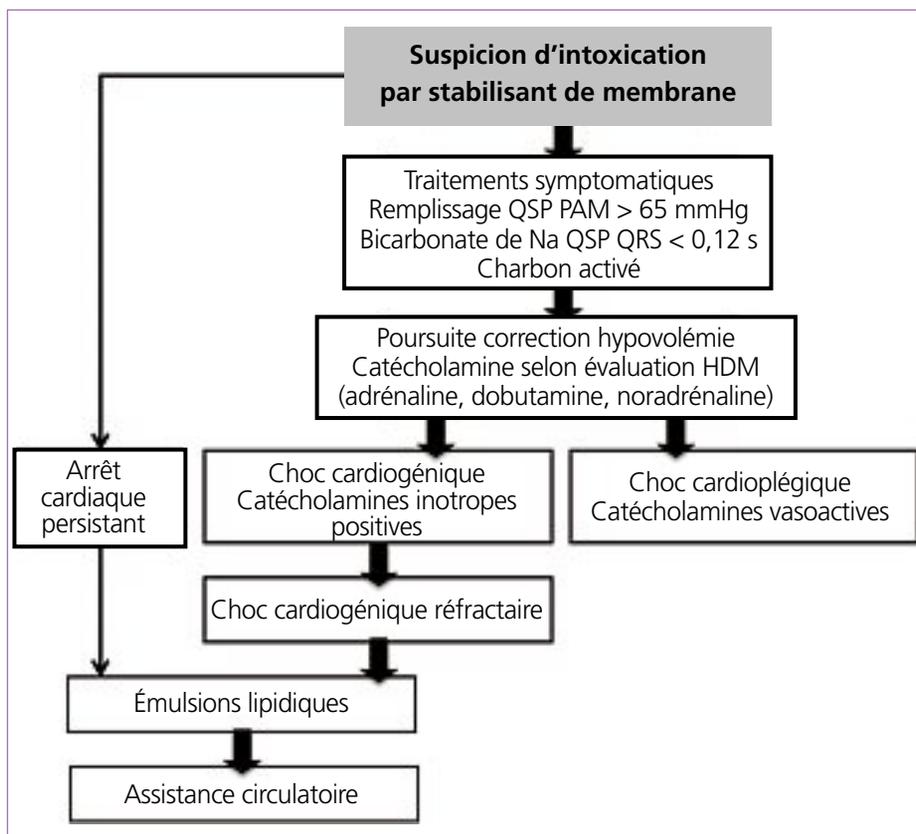


Figure 3 – Intoxications aiguës par stabilisants de membrane (5).



## 5. Conclusion

Les intoxications par cardiotropes sont courantes en médecine d'urgence et habituellement peu inquiétantes. Pour autant les situations les plus graves peuvent mettre en jeu rapidement le pronostic vital. Dès le pré-hospitalier de nombreux antidotes, ou apparentés, en lien direct avec toutes les mesures symptomatiques habituelles, permettent d'élaborer des algorithmes afin de maîtriser les défaillances cardio-circulatoires immédiates ou à venir. Une connaissance de la physiopathologie des cardiotoxiques et de l'arsenal thérapeutique est nécessaire pour améliorer le pronostic.

## 6. Références

1. Baud F.J. Choix des antidotes. In : Baud F.J., Barriot P., Riou B., eds. *Les antidotes*. Paris : Masson ; 1992 : 3-4.

2. Lapostolle F. (2013) Intoxications digitaliques. In : Baud F., Hantson P., Thabet H. Intoxications aiguës. Collection de la SRLF, Références en Réanimation. Springer, Paris, p. 149-59.
3. Deye N., Mégarbane B., Baud F.J. (2013) Intoxications aiguës par les bêtabloquants. In : F. Baud, P. Hantson, H. Thabet. Intoxications aiguës. Collection de la SRLF, Références en Réanimation. Springer, Paris, p. 117-32.
4. Sauder P., Martinet O., Delabranche X., Ganster F. (2013) Intoxications par inhibiteurs calciques. In : F. Baud, P. Hantson, H. Thabet. Intoxications aiguës. Collection de la SRLF, Références en Réanimation. Springer, Paris, p. 133-47.
5. Mégarbane B. (2013) Intoxications par les stabilisants de membrane. In : Baud F., Hantson P., Thabet H.. Intoxications aiguës. Collection de la SRLF, Références en Réanimation. Springer, Paris, p. 97-115.