

---

# Intoxications par médicaments cardiotropes

---



## Chapitre 38 Intoxications par médicaments cardiotropes

- A. Antiarythmiques de classe I
- II. Bêtabloquants (antiarythmiques de classe II)
- III. Antiarythmiques de classe IV
- IV. Digitaliques

---

Item 332. Principales intoxications aiguës

---

### Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une intoxication par les psychotropes, les médicaments cardiotropes, le CO, l'alcool. (Connaître l'épidémiologie des intoxications chez l'enfant.)
  - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge préhospitalière et hospitalière.
-

Les intoxications par antiarythmiques (AAR) et digitaliques se caractérisent par leur gravité, liée à la survenue rapide de **troubles cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital**. La mortalité peut atteindre 20 % des sujets présentant ce type d'intoxication. Ces médicaments ont un index thérapeutique étroit et les doses toxiques ne sont souvent que légèrement supérieures aux doses thérapeutiques journalières. Les facteurs aggravants sont l'hypoxémie, l'acidose, une dyskaliémie, une cardiopathie préexistante et l'ingestion de plusieurs cardiotropes. Ces intoxications nécessitent une prise en charge rapide en milieu de réanimation, parfois très intensive, avec monitoring cardiorespiratoire rapproché.

## I Antiarythmiques de classe I

### A Mécanisme de toxicité

Les antiarythmiques de classe I (AAR I) sont des bloqueurs des canaux sodés rapides et exercent un effet stabilisant de membrane. Ils ralentissent la conduction intracardiaque et la contractilité (effets inotrope, bathmotrope, chronotrope et dromotrope négatifs). En allongeant la période réfractaire, ils favorisent les dysrythmies par phénomène de réentrée.

### B Molécules et doses toxiques

Cette classe comporte trois sous-classes :

- AAR Ia (quinidine-like) avec la quinidine, la disopyramide, la cibenzoline ;
- AAR Ib (lidocaïne-like) avec la lidocaïne, la mexilétine ;
- AAR Ic avec la propafénone, la flécaïne.

La dose toxique se situe dès trois fois la dose thérapeutique journalière.

D'autres toxiques ont aussi un effet stabilisant de membrane : les antidépresseurs polycycliques, la chloroquine, certains bêtabloquants et la cocaïne.

### C Symptômes

Les symptômes apparaissent rapidement, entre 30 minutes et 2 heures suivant l'ingestion, l'absorption digestive étant rapide pour tous ces médicaments. Ils comportent :

- une hypotension, un état de choc à dominante cardiogénique ;
- un arrêt circulatoire le plus souvent par dissociation électromécanique ;
- des troubles du rythme : bradycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire.

D'autres atteintes, comme un coma ou des convulsions, peuvent être notées selon les molécules. La détresse respiratoire est secondaire à des convulsions ou à une défaillance circulatoire.

Les signes électrocardiographiques sont précoces et associent :

- des troubles de l'automatisme et de la conduction. L'aspect le plus caractéristique est le bloc intraventriculaire avec élargissement des complexes QRS ;
- des troubles de l'excitabilité avec extrasystoles ventriculaires, torsades de pointe, tachycardie et fibrillation ventriculaire.

L'hyperkaliémie aggrave la défaillance cardiaque et les troubles de la conduction, alors que l'hypokaliémie favorise la survenue de torsades de pointe.

## D Traitement

Ses particularités sont :

- la correction de la défaillance circulatoire par catécholamines (adrénaline ou noradrénaline) ;
- la correction des troubles de la conduction par le bicarbonate de sodium molaire 8,4 % (250 ml avec 2 g de KCl en 20 minutes), à répéter si besoin (dose maximale de 750 ml) ;
- la correction des troubles de l'excitabilité : choc électrique externe si tachycardie ou fibrillation ventriculaire, sulfate de magnésium et isoprotérénol si torsades de pointe. Tous les antiarythmiques sont contre-indiqués ;
- l'assistance circulatoire périphérique (*extracorporeal membrane oxygenation* ou ECMO) et les émulsions lipidiques (Intralipid®) en cas d'arrêt cardiaque ou d'état de choc réfractaire.

## II Bêtabloquants (antiarythmiques de classe II)

### A Mécanisme de toxicité

Les bêtabloquants antagonisent l'effet des catécholamines au niveau des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, en exerçant au niveau cardiaque des effets inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope négatifs. Les autres propriétés, variables selon les molécules, sont la cardiosélectivité (bétaxolol, bisoprolol) – mais qui disparaît à dose toxique –, l'activité sympathomimétique intrinsèque (oxprénolol, pindolol), l'activité stabilisante de membrane (acébutolol, alprénolol, propranolol) et un effet bloquant des canaux potassiques (sotalol).

### B Doses toxiques

Les doses toxiques par rapport aux doses thérapeutiques sont plus élevées que pour les AAR I et varient selon les molécules. Leur résorption digestive très bonne (surtout pour les molécules lipophiles) et leur distribution tissulaire rapide rendent compte de la survenue précoce des symptômes.

### C Symptômes

Les manifestations cardiovasculaires comportent une bradycardie sinusale, une hypotension et plus rarement un bloc auriculoventriculaire (BAV) complet. Des troubles de la conduction intraventriculaire et un choc cardiogénique sévère sont observés avec les bêtabloquants ayant un effet stabilisant de membrane. Le sotalol entraîne un allongement important de l'espace QT avec dysrythmies, extrasystoles ventriculaires et torsades de pointe. Les autres effets sont des convulsions (rares) et la dépression respiratoire en cas de défaillance cardiovasculaire.

## D Traitement

Le traitement comprend :

- la correction du collapsus par dobutamine, associée si besoin à la noradrénaline, voire par adrénaline ;
- la correction d'un BAV par isoprotérénol, l'entraînement électrosystolique n'étant efficace que si l'inotropisme est conservé ;
- le bicarbonate de sodium molaire en cas de troubles de la conduction intraventriculaire ;
- l'isoprotérénol en cas de dysrythmies ventriculaires dues au sotalol.

Le glucagon améliore la dépression myocardique en augmentant la contractilité par activation de l'adénylate cyclase membranaire. Antidote de seconde ligne, il est utilisé en bolus intraveineux de 5 à 10 mg, puis en infusion continue de 2 à 5 mg par heure ; cependant, son efficacité est très inconstante.

L'assistance circulatoire périphérique (ECMO) peut être requise en cas d'arrêt cardiaque ou d'état de choc réfractaire.

### III Antiarythmiques de classe IV

#### A Mécanismes de toxicité

Ce sont des bloqueurs des canaux calciques lents (inhibiteurs calciques). Ils diminuent l'automatisme sinusal (bathmotrope négatif), la contractilité (inotrope négatif), et entraînent une vasodilatation artérielle. On distingue deux classes selon leurs tissus cibles préférentiels et donc la toxicité résultante :

- les dihydropyridines au tropisme vasculaire (amlodipine, nifédipine, nicardipine) : risque de vasoplégie avec tachycardie et augmentation de l'inotropisme cardiaque secondaire ;
- les non-dihydropyridines au tropisme cardiaque (diltiazem et vérapamil) : risque de cardiotoxicité directe avec bradycardie, troubles de conduction auriculoventriculaire et baisse de l'inotropisme en sus de la vasoplégie.

À doses toxiques, cette spécificité tend à disparaître.

#### B Doses toxiques

Elles sont environ de deux fois les doses thérapeutiques maximales journalières.

#### C Symptômes

Ils apparaissent rapidement dans les 2 heures suivant l'ingestion mais plus tardivement (4<sup>e</sup> heure) pour les formes à libération prolongée. Les symptômes sont un collapsus, un état de choc (dû à une vasodilatation intense et/ou une défaillance myocardique), une bradycardie, voire un arrêt circulatoire. Les signes électrocardiographiques les plus fréquents sont une bradycardie sinusale, un BAV de tout degré, avec un rythme d'échappement jonctionnel. L'**hyperglycémie** est un signe constant au cours des intoxications graves avec une bonne valeur pronostique.

#### D Traitement

Il comporte principalement les alphamimétiques (noradrénaline) en cas de choc vasoplégique, associés à des bêtamimétiques (adrénaline) en cas de défaillance cardiaque. Les sels de calcium n'ont qu'une efficacité limitée. L'insuline **euglycémique** (fortes doses d'insuline associées à la perfusion de glucose hypertonique et de potassium), considérée comme un antidote, est efficace en raison de l'insulinopénie (blocage de la sécrétion pancréatique d'insuline par l'inhibiteur calcique) et de l'insulinorésistance systémique. L'assistance circulatoire périphérique (ECMO) peut être requise en cas d'arrêt cardiaque ou d'état de choc réfractaire.

### IV Digitaliques

#### A Mécanismes de toxicité

Les digitaliques inhibent spécifiquement la Na/K-ATPase membranaire, avec pour conséquence un effet inotrope positif et une diminution de la conduction auriculoventriculaire.

#### B Doses toxiques

Le seul digitalique désormais commercialisé est la **digoxine**. Son élimination est rénale (85 %), sa demi-vie plasmatique est de 48 heures et la durée de ses effets est de 2 jours. Les intoxications sont surtout liées au surdosage chez un sujet âgé (suite à une déshydratation, un sepsis ou un néphrotoxique) et beaucoup plus rarement à une ingestion massive. Une dose de 5 à 10 mg en prise unique est potentiellement létale.

#### C Symptômes

Ils peuvent être :

- digestifs : nausées, vomissements, présents dans 80 % des cas ;
- neurosensoriels : vision floue, scotomes, anomalies de la vision des couleurs, confusion ;
- cardiaques : ce sont les **troubles du rythme** qui font la gravité de l'intoxication. Ils incluent bradycardie, BAV de tous degrés, extrasystoles ventriculaires et fibrillation ventriculaire.

#### D Critères de gravité

Les facteurs de mauvais pronostic sont une cardiopathie préexistante, une bradycardie < 40 cycles/min, un BAV complet et une hyperkaliémie > 4,5 mmol/l. La survenue de dysrythmies ventriculaires ou d'un état de choc menace immédiatement le pronostic vital. Dans l'intoxication chronique (surdosage), l'hypokaliémie favorise les dysrythmies ventriculaires.

#### E Traitement

L'immunothérapie par **fragments Fab antidigoxine** (DigiFab®) a transformé le pronostic et représente le traitement de première ligne. Elle est indiquée en présence de facteurs de mauvais pronostic (dose équimolaire) ou de signes de gravité immédiate (dose semi-molaire). La dose à administrer peut être calculée en fonction des concentrations plasmatiques (en cas de surdosage) ou de la quantité ingérée (en cas d'ingestion massive). Lorsque les fragments Fab ne sont pas disponibles, on peut recourir à l'atropine en cas de bradycardie, la lidocaïne en cas d'arythmies ventriculaires et éventuellement à un entraînement électrosystolique en cas de BAV.

#### Points clés

- Les intoxications par AAR et digitaliques sont graves avec la survenue rapide de troubles cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital. La mortalité peut atteindre 20 % des sujets présentant ce type d'intoxication.
- Les AAR de la classe I (bloqueurs des canaux sodés avec effet stabilisant de membrane) induisent des chocs cardiogéniques, des arrêts circulatoires,

des troubles du rythme ventriculaire, des troubles de la conduction ventriculaire (élargissement des complexes QRS). Le traitement comporte le bicarbonate molaire de sodium en cas de bloc intraventriculaire et les catécholamines en cas de choc.

- Les AAR de la classe II (bêtabloquants) induisent des hypotensions, des bradycardies sinusales et des blocs auriculoventriculaires. Le traitement comporte les catécholamines bêtamimétiques (isoprotérénol ou dobutamine) voire le glucagon (effet inconstant).
- Les AAR de la classe IV (bloqueurs des canaux calciques) induisent des bradycardies et des chocs vasoplégiques ou cardiogéniques. Le traitement comporte les catécholamines alphasimétriques (noradrénaline) associés parfois aux catécholamines bêtamimétiques (adrénaline), les sels de calcium et l'insuline euglycémique.
- Les digitaliques induisent des blocs auriculoventriculaires et des dysrythmies ventriculaires sévères. L'hyperkaliémie est un facteur de mauvais pronostic. L'immunothérapie par anticorps antidigitaliques est le traitement de choix.
- Les intoxications par cardiotropes nécessitent une prise en charge précoce, un monitoring hémodynamique et un traitement adapté en fonction des toxiques et des symptômes. En cas d'échec du traitement médical, une assistance circulatoire périphérique est indiquée.