

L'effet stabilisant de membrane : quelles conséquences et quels traitements ?

C. BRASSE¹, P. LETOCART¹, P. RODRIGUEZ²,
J. TABARLY², S. ENA¹, A. DELAHAYE¹

1. Introduction

Les intoxications médicamenteuses aiguës, accidentelles ou volontaires, restent l'un des premiers motifs de consultation aux services d'accueil des urgences mais aussi d'hospitalisation en réanimation, surtout chez les patients de moins de 30 ans (1). Bien que leur mortalité globale avérée reste faible (moins de 1 %), on reconnaît une loi des extrêmes avec, selon les études, 15 à 20 % de décès en réanimation, lors d'intoxication par médicaments cardiotropes. La notion de médicament cardiotoxique dépasse la simple définition pharmacologique des cardiotropes. En effet, bon nombre de médicaments sont connus pour leur tropisme cardio-circulatoire sans pour autant appartenir au groupe pharmacologique des médicaments cardio-vasculaires.

La défaillance cardio-circulatoire aiguë toxique représente la première cause de gravité et de mortalité des intoxications médicamenteuses, une méconnaissance physiopathologique des modes de défaillance risque de conduire à des échecs thérapeutiques (2). L'effet stabilisant de membrane (ESM), responsable de troubles cardio-vasculaires sévères, est à lui seul à l'origine d'une surmortalité confirmée (3, 4).

1. Service de réanimation polyvalente, Pôle de médecine d'urgence, CH Rodez, avenue de l'Hôpital, 12027 Rodez cedex 9.

2. Service d'accueil des urgences, Pôle de médecine d'urgence, CH Rodez, avenue de l'Hôpital, 12027 Rodez cedex 9.

Correspondance : Arnaud Delahaye, Réanimation polyvalente, Centre hospitalier de Rodez, avenue de l'hôpital, 12027 Rodez cedex 9. Tél. : 05 65 55 25 40. Fax : 05 65 55 25 59.

E-mail : a.delahaye@ch-rodez.fr

2. Qu'est-ce que l'effet stabilisant de membrane ?

2.1. Notions d'électrophysiologie cellulaire (figure 1a)

Lorsque les cellules sont excitées par un stimulus (électrique, mécanique ou chimique), elles répondent par un potentiel d'action (PA) qui traduit des variations du potentiel membranaire (E_m) en fonction du temps. On caractérise les phases suivantes au cours du PA :

- Phase 0 : dépolarisation tendant à annuler, voire inverser, la polarisation membranaire.
- Phase 1 : re-polarisation initiale rapide mais incomplète et brève.
- Phase 2 ou plateau : phase de dépolarisation plus ou moins maintenue.
- Phase 3 : re-polarisation terminale lente, ramenant l' E_m à sa valeur de repos.

Ces variations d' E_m sont dues à des courants ioniques transmembranaires passifs, secondaires à des différences de concentration d'ion de part et d'autre de la membrane et à la perméabilité de la membrane à l'ion considéré (notion de conductance). Les variations de conductance dépendent de l'ouverture et de la fermeture des canaux membranaires spécifiques pour un ion donné, en fonction de l' E_m , et obéissant à la loi du tout ou rien.

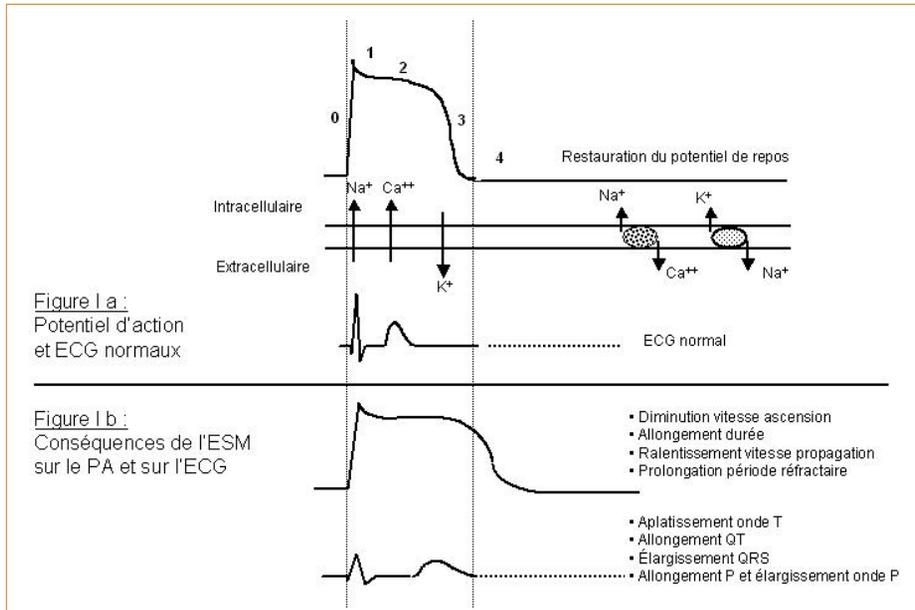
Le PA sodique (Na^+) ou dit de réponse rapide se caractérise par les séquences et mouvements ioniques suivants :

- ouverture des canaux Na^+ ;
- entrée passive rapide de Na^+ , responsable de la phase 0 du PA, avec grande amplitude et ascension rapide ;
- ouverture des canaux calciques (Ca^{++}) lents responsables d'un courant calcique dépolarisant qui s'active durant le plateau du PA ;
- la terminaison du PA, encore appelée re-polarisation, est due à la conjonction de l'inactivation des canaux calciques lents et à l'activation de plusieurs courants potassiques (K^+) sortants ;
- la partie terminale du PA est également sous le contrôle de mécanismes inverses restaurant les concentrations ioniques extra et intracellulaires normales (échangeur Na^+-Ca^{++} et Na^+-K^+).

2.2. Physiopathologie de l'ESM (figure 1b)

Certaines substances lipophiles interagissent de façon non spécifique avec les lipoprotéines de la bicouche phospholipidique des membranes cellulaires et perturbent leurs propriétés électrophysiologiques (3). Cette propriété dite anesthésique locale, ou « *quinidine-like* », est une propriété pharmacologique utilisée en thérapie quotidienne avec des produits anesthésiques, sédatifs ou encore anti-arythmiques. En toxicologie clinique, on lui préfère le nom d'effet stabilisant de membrane.

Figure 1 – Conséquences de l'effet stabilisant de membrane (ESM) sur le potentiel d'action et sur l'ECG



En présence d'un toxique à ESM, ce sont principalement les canaux sodiques qui sont bloqués, inhibant l'entrée rapide de sodium dans la cellule à la phase 0 du PA. Les conséquences en sont :

- une diminution de la vitesse d'ascension du PA ;
- un allongement de sa durée ;
- un ralentissement de sa vitesse de propagation ;
- une prolongation des périodes réfractaires.

Globalement, la conduction et l'automatisme sont diminués et le seuil d'excitabilité augmenté.

3. Conséquences cliniques

L'ESM concerne toutes les cellules excitables pour qui le PA joue un rôle fonctionnel important, comme les cellules du tissu contractile ou conducteur myocardique mais également les cellules du système nerveux central.

3.1. Retentissement neurologique

L'atteinte neurologique est plus ou moins marquée selon les classes médicamenteuses impliquées au cours de l'intoxication. Le patient peut ne présenter aucun

symptôme neurologique ou, le plus fréquemment, un trouble de la vigilance avec confusion ou obnubilation. Les formes les plus graves d'ESM sont représentées par un coma volontiers convulsif.

3.2. Retentissement respiratoire

La détresse respiratoire en toxicologie clinique est le plus souvent non spécifique et secondaire à un phénomène d'inhalation, ce d'autant plus qu'il existe des troubles de la vigilance.

Un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) peut apparaître dans les heures qui suivent une intoxication grave à ESM (5).

3.3. Retentissement métabolique

L'anomalie la plus fréquente est une hypokaliémie de transfert. Elle est précoce et transitoire. La présence et la profondeur d'une acidose métabolique, caractérisent la gravité de la défaillance cardio-circulatoire.

3.4. Retentissement cardio-vasculaire

La dépression cardio-circulatoire est mixte. Elle résulte d'effets cardiaques directs de l'ESM sur les cellules myocardiques contractiles et conductrices mais aussi d'effets indirects sur les cellules musculaires lisses vasculaires. Il en découle un effet chronotrope, dromotrope et inotrope négatif, un effet bathmotrope positif et une vasodilatation artérielle.

Les anomalies électrocardiographiques précèdent l'apparition d'une défaillance cardio-circulatoire (2, 6, 7). Sur l'électrocardiogramme (ECG) on retrouve, par ordre chronologique d'apparition (figure 2) :

- un aplatissement diffus des ondes T ;
- un allongement de l'espace QT ;
- un élargissement des complexes QRS ;
- un allongement de l'espace PR avec élargissement des ondes P.

Le ralentissement de la conduction entraîne des blocs de conduction auriculo-ventriculaire de haut degré avec pour évolution ultime une bradycardie à complexes larges, suivie d'asystolie réfractaire, ou de troubles du rythme ventriculaires sévères (torsades de pointes, tachycardie et fibrillation ventriculaires).

4. Pour quels toxiques faut-il envisager un effet stabilisant de membrane ?

L'effet stabilisant de membrane n'est pas l'apanage des anti-arythmiques (tableau 1). De nombreuses molécules, largement prescrites, entraînent aussi un ESM : à l'heure actuelle les antidépresseurs polycycliques sont les produits

Figure 2 –

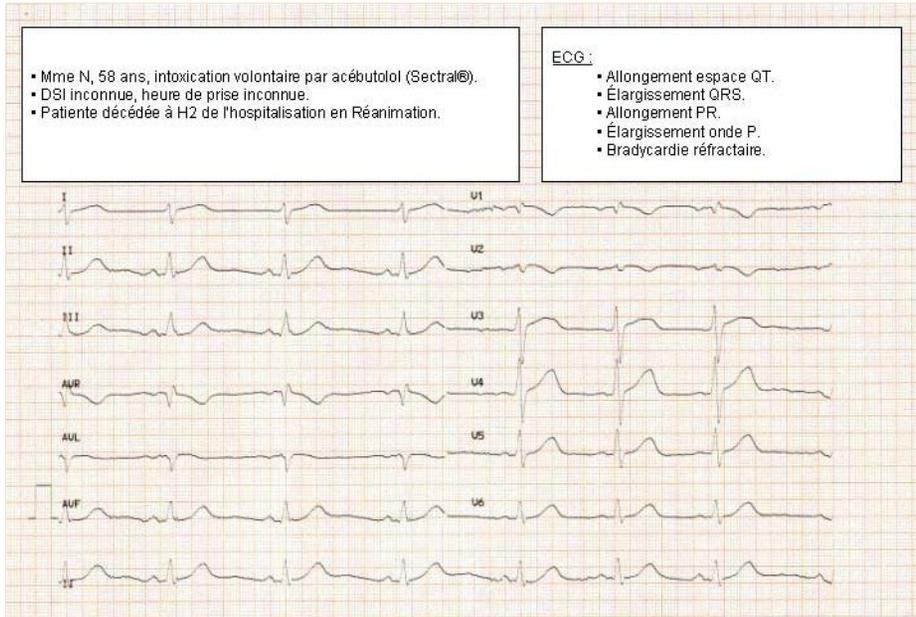


Tableau 1 – Toxiques à effet stabilisant de membrane

Classes pharmacologiques	Produits
Antiarythmiques de la classe I de Vaughan-Williams	IA : quinidine, procainamide, disopyramide IB : lidocaïne, mexilétine, phénytoïne IC : flécaïnide, propafénone, cibenzoline
Bêtabloquants	Propranolol, acébutolol, nadoxolol, pindolol, penbutolol, labétolol, métoprolol, oxprénolol
Antidépresseurs polycycliques	Amitriptyline, imipramine, clomipramine, dosulépine, maprotiline...
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	Venlafaxine, citalopram
Inhibiteurs de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline	Bupropion
Antiépileptiques	Carbamazépine
Neuroleptiques	Phénothiazines (thioridazine notamment)
Antalgiques	Dextropropoxyphène
Antipaludéens	Chloroquine, quinine
Récréatifs	Cocaïne

toxiques les plus fréquemment rencontrés, suivent la chloroquine, certains bêta-bloquants, les anti-arythmiques de classe I, le dextropropoxyphène, la cocaïne, la carbamazépine et les phénothiazines.

Plus récemment, d'autres classes pharmacologiques d'antidépresseurs (venlafaxine, citalopram et bupropion) ont été incriminées pour être responsables d'états de choc cardiogéniques ou de troubles de la conduction intraventriculaire rapportés à un ESM (9-11).

5. Comment rechercher l'effet stabilisant de membrane au quotidien

Dans tout contexte toxicologique, les antécédents, les traitements antérieurs, l'anamnèse, l'interrogatoire du patient ou de son entourage, la recherche minutieuse d'emballages déconditionnés retrouvés près de la victime sont des éléments fiables pour confirmer l'intoxication et les produits de l'intoxication.

L'examen clinique doit rechercher des éléments d'orientation en faveur d'un toxidrome ajouté qui caractérise une classe pharmacologique suspectée (anticholinergique et antidépresseurs polycycliques, adrénérique et cocaïne, bradycardie et bêtabloquants...).

Les délais d'apparition d'un ESM varient en fonction du toxique, de sa formulation galénique, de la dose et des associations. Par ailleurs, la toxicité des médicaments à ESM est souvent liée à la dose ingérée. Selon certaines équipes de réanimation (12), il est possible de dresser un tableau récapitulatif des doses suspectées ingérées qui doivent faire craindre l'apparition précoce d'une défaillance cardio-circulatoire grave (tableau 2).

En situation d'urgence, l'analyse toxicologique quantitative des médicaments à ESM (molécules mères et métabolites) n'a pas d'intérêt. Les délais nécessaires aux dosages et la faible corrélation entre les taux plasmatiques et les complications limitent la rentabilité de ces dosages coûteux. Les dépistages qualitatifs, réalisables pour certaines molécules, sont de faibles spécificité et sensibilité, et n'apportent, dans une grande majorité des situations toxicologiques, aucune valeur ajoutée pour la prise en charge des effets toxiques présentés par l'intoxiqué.

Comme la situation clinique peut rapidement se détériorer et mettre en jeu le pronostic vital, au quotidien nous cherchons toujours des tests diagnostiques et pronostiques fiables permettant d'influencer et d'orienter la prise en charge. Les anomalies électrocardiographiques évolutives semblent remplir ce rôle. L'ECG, rapidement réalisé au chevet du patient, doit être répété à la recherche de modifications qui signent l'ESM (cf. plus haut). Au cours des intoxications par antidépresseurs tricycliques, l'élargissement des QRS, mesuré en DII, est prédictif de la survenue de crises convulsives et/ou d'arythmies ventriculaires (7, 13, 14). Pour des QRS de durée ≤ 100 ms, le risque de crises convulsives et/ou d'arythmies ventriculaires reste faible. Pour des durées de QRS entre 100-160 ms, le risque

Tableau 2 – DSI susceptibles d’être à l’origine d’une défaillance cardio-circulatoire grave (12)

Acébutolol	> 1,5 g	Imipramine	≥ 2 g
Ajmaline	> 2 g	Lidocaïne	> 1 g
Amitriptyline	> 2 g	Maprotiline	≥ 3 g
Aprindine	> 1 g	Mexilétine	> 4 g
Carbamazépine	> 10 g	Prajmaline	> 0,5 g
Chloroquine	≥ 4 g	Procaïnamide	> 5 g
Cibenzoline	> 2 g	Propafénone	> 2 g
Clomipramine	≥ 2 g	Propanolol	> 2 g
Dextropropoxyphène	> 0,5 g	Quinidine	> 2,5 g
Disopyramide	> 2,5 g	Quinine	> 1,5 g
Dosulépine	> 1,25 g	Thioridazine	> 1,5 g
Encaïnide	> 3 g	Tocaïnide	inconnu
Flécaïnide	> 1,5 g		

de convulsions devient significatif (30 % des cas), alors que celui de trouble du rythme ventriculaire reste faible (10 %). Par contre, pour des QRS de durée ≥ 160 ms, les troubles du rythme ventriculaire sont fréquents (50 % des cas).

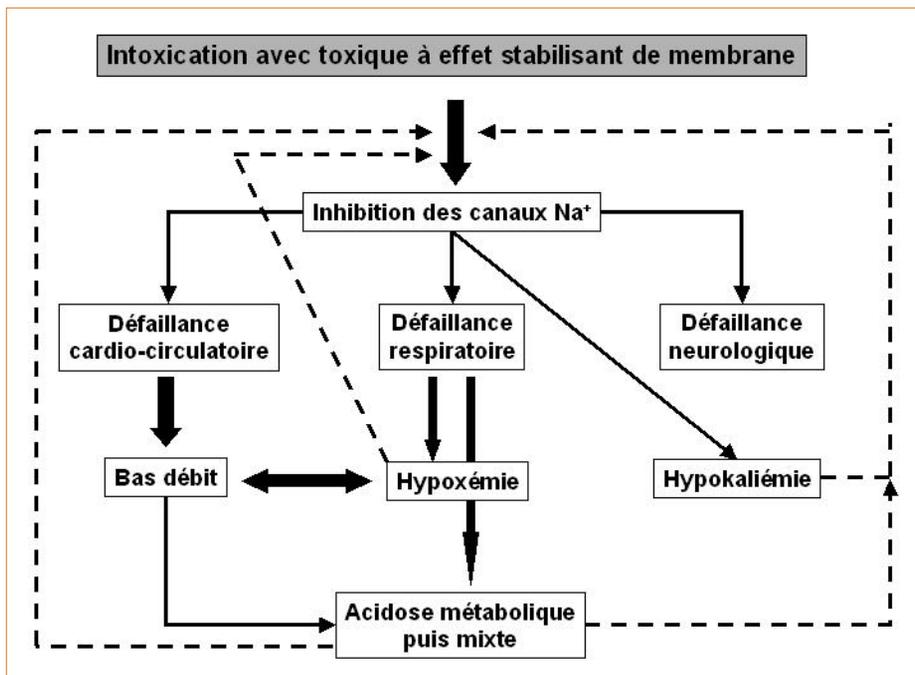
Certains auteurs ont proposé d’autres indices prédictifs ECG, comme la déviation axiale droite des 40 dernières millisecondes (T40-ms) du QRS, supérieure ou égale à 120°, ou une mesure de l’amplitude de l’onde R, supérieure ou égale à 3 mm en aVR, ainsi que le rapport R/S en aVR : mais ces paramètres sont toutefois moins aisés à déterminer que l’élargissement des QRS en médecine d’urgence (15, 16).

6. Quels principes de prise en charge conventionnelle ?

Pour une grande majorité des patients intoxiqués par des produits pouvant donner un ESM, la prise en charge se limite aux mesures symptomatiques. Si le syndrome toxique est avéré, sa prise en charge doit être mixte, symptomatique et spécifique, car l’ensemble des défaillances engendrées tend à aggraver l’ESM pour aboutir à un cercle vicieux (figure 3).

La grande difficulté du choix de la prise en charge et de l’orientation des patients réside, en partie, dans le polymorphisme des toxiques pouvant donner un ESM.

Figure 3 – Intoxication avec toxique à effet stabilisant de membrane



Par exemple, l'absence de défaillance neurologique peut paraître déroutante, car faussement rassurante, alors que des mesures de « réanimation » devraient déjà être débutées. L'exploitation des données circonstancielles (DSI, heure supposée d'ingestion, constantes vitales...) rapportées par l'entourage ou les secours non médicalisés, doit aider un médecin régulateur du SAMU à proposer l'envoi d'un SMUR, pour réaliser un ECG, confirmer l'ESM, apporter un traitement le plus précoce possible et orienter le patient vers un service de réanimation.

Seules les spécificités thérapeutiques liées à l'ESM sont abordées ici, sans détailler et discuter la prise en charge spécifique antidotique pour chacun des toxiques.

6.1. Contrôler l'oxygénation

L'hypoxémie participe à la dégradation hémodynamique, qui elle-même entretient l'hypoxie tissulaire et l'acidose métabolique. Le contrôle de l'oxygénation doit débuter précocement par une oxygénothérapie, même en l'absence de troubles respiratoires. En cas de défaillance ventilatoire, associée ou non à des troubles de la vigilance (coma ou convulsions) ou une défaillance hémodynamique, la ventilation invasive doit être d'indication large.

Par ailleurs, la ré-oxygénation systémique et donc myocardique participe au contrôle des troubles du rythme paroxystiques.

6.2. Contrôler l'état acido-basique

L'apport d'oxygène et le contrôle hémodynamique sont essentiels au maintien de l'équilibre acido-basique. De même, la ventilation tend à lutter contre l'installation d'une acidose respiratoire lors d'épuisement ventilatoire et/ou de troubles neurologiques.

Le contrôle acido-basique est un élément ajouté important pour ne pas favoriser les troubles du rythme paroxystiques mais aussi pour améliorer la réponse aux catécholamines.

Par ailleurs, l'hyperventilation alvéolaire et le maintien d'une alcalose respiratoire, participe à lutter contre l'effet stabilisant de membrane (17).

Il est à noter qu'une acidémie augmente la fraction libre de toxiques comme les antidépresseurs tricycliques majorant ainsi leur toxicité.

6.3. Contrôler l'état hémodynamique

Le premier des principes est de lutter contre l'hypovolémie. L'expansion volémique par cristaalloïdes ou colloïdes doit être le traitement initial du collapsus cardio-tensionnel. De même, les sels molaires de sodium, utilisés comme traitement spécifique de l'effet stabilisant de membrane (cf. ci-dessous), participent à ce remplissage vasculaire et au contrôle de l'hypotension artérielle.

En cas d'inefficacité et de non contrôle de l'état de choc, l'adjonction de catécholamine s'impose. Bien que le toxique incriminé participe au choix de l'effet recherché (vasoconstriction ou cardiotonique), lors de l'ESM, l'état de choc est mixte et laisse privilégier, en médecine d'urgence, l'adrénaline pour ses vertus bêta- et alpha-mimétiques. En réanimation et seulement après mise en évidence d'un profil hémodynamique spécifique, le choix des catécholamines sera réajusté.

Si devant un coma, l'indication d'une intubation trachéale ne se discute pas, il doit en être de même devant l'apparition d'une défaillance hémodynamique non contrôlée.

Le contrôle hémodynamique concourt à limiter l'apparition de troubles du rythme, à diminuer l'acidose métabolique, à favoriser le métabolisme et l'élimination des toxiques.

Concernant l'entraînement électro-systolique externe ou interne, il est habituellement inefficace face à un cœur incompetent par baisse de l'inotropisme et du dromotropisme.

6.4. Contrôler l'état neurologique

Les troubles de la vigilance ainsi que les crises comitiales participent à l'entretien de l'hypoxie et de l'acidose (respiratoire puis métabolique). Devant un coma, des crises sérielles ou un état de mal épileptique, la ventilation invasive doit être

rapidement entreprise, permettant d'améliorer l'oxygénation, la ventilation mais aussi d'introduire une sédation à visée anti-épileptique. L'induction pour l'intubation en séquence rapide (ISR) reste classique, associant l'éthomidate à la succinylcholine. Les antiépileptiques retard de type phénytoïne, phosphénytoïne et acide valproïque sont proscrits pour leurs répercussions cardio-vasculaires. Concernant le phénobarbital et le penthotal, la limite reste la tolérance hémodynamique à forte dose. L'analgésie-sédation de choix en continu associe le midazolam et un dérivé morphinique, elle permet un contrôle des crises convulsives et la compliance à la ventilation.

6.5. Prévention et/ou traitement des troubles du rythme ventriculaires

Les troubles du rythme ventriculaires mal tolérés doivent être traités par choc électrique externe. L'ensemble des médicaments anti-arythmiques (classes I à IV de Vaughan-Williams) doit être proscrit car ils majorent l'ESM et/ou la défaillance cardio-circulatoire.

Le sulfate de magnésium à forte dose aide à prévenir les récurrences mais ne traite pas les tachycardies ou fibrillations ventriculaires et les torsades de pointe.

6.6. Contrôler l'inhibition des canaux rapides sodiques

Même si toutes les mesures sus-citées participent au contrôle de l'effet stabilisant de membrane, il existe un traitement spécifique de l'ESM. Le rôle des sels salés, bicarbonate de sodium, molaire n'est plus à démontrer (6). L'apport massif de sodium favorise le passage transmembranaire de sodium par loi d'action de masse et l'hyperpolarisation de la membrane par phénomène d'alcalinisation. En présence d'une intoxication, avérée ou non, avec un toxique à ESM, associé à un élargissement des QRS supérieur à 12 msec, il convient d'administrer 250 mL de bicarbonate de sodium molaire (84 %), en 30 minutes, additionné de 2 g de chlorure de potassium dans le flacon pour ne pas majorer l'hypokaliémie de transfert cette fois-ci secondaire à l'alcalinisation. L'opération est effectuée sous enregistrement électrocardiographique qui doit montrer un affinement des QRS. En l'absence d'efficacité, on peut répéter l'administration de « bicar », rapidement limitée par la forte surcharge hydro-sodée.

6.7. Les perturbations métaboliques

L'hypokaliémie de transfert est initialement respectée. Elle disparaît avec l'amélioration de l'ESM.

7. Quels principes de prises en charge exceptionnelle ?

L'agression cardiaque toxique est fonctionnelle, et est de principe transitoire et réversible. La réponse rationnelle et adaptée à l'incompétence cardio-circulatoire toxique est l'assistance cardiaque transitoire (12, 17). Elle permet de suppléer la

fonction pompe en assurant une perfusion systémique et une oxygénation tissulaire pendant toute la période critique (2, 12, 18).

Plusieurs méthodes d'assistance cardio-circulatoire sont disponibles (12, 18). La contre-pulsion diastolique par ballonnet intra-aortique pourrait permettre de passer un cap, peut-être dans des situations pré-critiques, mais elle n'est pas réalisable en cas d'arrêt cardiaque persistant, de troubles du rythme sévères incontrôlables et de pression artérielle inférieure à 40 mmHg. La circulation extracorporelle conventionnelle par sternotomie et canulation atriale et aortique, est une technique très invasive et uniquement réalisable au bloc. Elle ne peut pas non plus être pratiquée conjointement au massage cardiaque externe en cas d'arrêt cardiaque persistant. L'assistance circulatoire périphérique, par canulation artério-veineuse fémorale, associant une pompe centrifuge et un oxygénateur à membrane peut être initiée dans toutes les situations extrêmes. Cette technique, de choix, peut être mise en place au lit du malade en salle d'urgence, en réanimation ou au bloc en moins d'une heure, dans une structure médico-chirurgicale expérimentée (12, 18).

À l'heure actuelle, la grande difficulté est de définir la place exacte de l'assistance circulatoire dans la prise en charge des patients. Cette technique d'exception, car peut-être trop rarement proposée, améliore le pronostic des patients qui seraient décédés dans les 24 premières heures d'hospitalisation. Certes invasive et non dénuée d'effets secondaires, l'assistance circulatoire doit être mise en place suffisamment tôt pour limiter les risques de décès secondaires aux séquelles d'une défaillance hémodynamique prolongée. Les travaux effectués par l'équipe de réanimation médicale et toxicologique de l'hôpital Lariboisière à Paris, dans la continuité d'autres travaux, ont permis de définir 2 situations cliniques pour lesquelles l'assistance circulatoire périphérique doit être envisagée (12).

L'état de choc cardiogénique réfractaire, authentifié par une exploration hémodynamique (échocardiographique ou par cathétérisme droit) et défini par la persistance d'une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg avec oligoanurie malgré un traitement médical conventionnel dans les heures qui précèdent. Cette prise en charge optimale associe :

- un remplissage vasculaire $\geq 1\ 000$ mL (cristalloïde ou colloïdes) ;
- une perfusion d'au moins 375 mL de bicarbonate de sodium à 84 % ;
- la perfusion continue d'adrénaline à plus de 3 mg/h.

L'arrêt cardiaque persistant à l'admission en réanimation. L'assistance circulatoire peut être envisagée à la condition que cet arrêt cardiaque soit survenu devant témoin secouriste, médicalisé ou non, ayant entrepris sans délai une resuscitation. Cette situation extrême met en valeur toute la pertinence d'une réanimation cardio-pulmonaire « agressive » débutée en pré-hospitalier et poursuivie jusqu'à la mise en place de l'assistance circulatoire.

La reconnaissance précoce des situations cliniques « à risque » doit permettre aux médecins (SAMU, SMUR, SAU et réanimation), d'engager un réseau de soin qui se doit d'orienter les patients vers des services spécialisés, pouvant proposer une assistance circulatoire sans attendre. Comme le soulignent les équipes aguerries à cette pratique, l'organisation locale ou régionale d'un réseau médico-chirurgical doit être préalablement établie.

8. Conclusion

L'effet stabilisant de membrane, à l'origine d'une défaillance cardio-circulatoire, peut rapidement mettre en jeu le pronostic vital. La précocité de prise en charge dépend de la rapidité de reconnaissance des éléments, cliniques et électrocardiographiques, diagnostiques et pronostiques de l'ESM. La prise en charge initiale est à la fois symptomatique et spécifique mais peut être mise en échec. À l'heure actuelle et en l'absence de progrès pharmacologiques notables, l'assistance circulatoire périphérique doit être proposée dans les situations d'arrêt cardiaque persistant ou d'état de choc cardiogénique réfractaire. Cette thérapie, qui ne doit plus être exceptionnelle, nécessite la mise en place d'un réseau de soin médico-chirurgical préalablement établi.

Références bibliographiques

1. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz, et al. 2003 annual report of the american association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med*, 2004 ; 22 : 335-404.
2. Bosquet C, Jaeger A. Thérapeutiques d'exception au cours des défaillances circulatoires et respiratoires d'origine toxique. *Réanimation*, 2001 ; 10 : 402-11.
3. Henry JA, Cassidy SL. Membrane stabilising activity: a major cause of fatal poisoning. *Lancet*, 1986 ; 1 : 1414-7.
4. Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from overdose of antidepressants. *Br Med J*, 1995 ; 310 : 221-4.
5. Hultén B-Å, Adams R, Askenasi R, et al. Predicting severity of tricyclic antidepressant overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1992 ; 30 : 161-70.
6. Jaeger A, Sauder P. Intoxications par les anti-arythmiques de la classe I. In : Baud F, Eds. *Réanimation des intoxications aiguës*. Paris, Masson 1995 : 120-30.
7. Hultén BA, Adams R, Askenasi R, et al. Predicting severity of tricyclic antidepressant overdose. *Clin Toxicol*, 1992 ; 30 : 161-70.
8. Clemessy JL, Lapostolle F, Borron SW, Baud FJ. Intoxication aiguë à la chloroquine. *Presse Med*, 1996 ; 25 : 1435-9.
9. Mégarbane B, Bloch V, Deye N, Baud FJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of cardiac toxicity in venlafaxine overdose. *Intensive Care Med*, 2007 ; 33 : 195-6.
10. Engebretsen KM, Harris CR, Wood JE. Cardiotoxicity and late onset seizures with citalopram overdose. *J Emerg Med*, 2003 ; 25 : 163-6.

11. Curry SC, Kashani JS, LoVecchio F, Holubek W. Intraventricular conduction delay after bupropion overdose. *J Emerg Med*, 2005 ; 29 : 299-305.
12. Baud FJ, Mégarbane B, Leprince P, Guerrier G, Deye N, Résière D, et al. Assistance circulatoire périphérique des intoxications par médicaments cardiotropes : un traitement validé trop rarement proposé. In : SFMU/Samu de France, Eds. Urgences 2005 : Enseignement supérieur médecins. Paris, Éditions scientifiques L & C 2005 : 57-71.
13. Boehnert MT, Levejoy FH. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressant. *N Engl J Med*, 1985 ; 313 : 474-9.
14. Taboulet P, Michard F, Muszynski J, et al. Cardiovascular repercussions of seizures during cyclic antidepressant poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1995 ; 33 : 205-11.
15. Wolfe TR, Caravati EM, Rollins DE. Terminal 40-ms frontal plane QRS axis as a marker for tricyclic antidepressant overdose. *Ann Emerg Med*, 1989 ; 18 : 348-51.
16. Harrigan RA, Brady WJ. ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion. *Am J Emerg Med* 1999 Jul ; 17 (4) : 387-93.
17. Albertson TE, Dawson A, De Latorre F, et al. TOX-ACLS : toxicologic-oriented advanced cardiac life support. *Ann Emerg Med* 2001 ; 37 suppl (4) : S78-S90.
18. Baud FJ, Mégarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Crit Care* 2007 ; 11 : 207-14.

