



TRAITEMENT DU CHOC CARDIOGENIQUE D'ORIGINE TOXIQUE

Hafedh Thabet

Service des Urgences- Consultations externes- Unité Antipoison
Centre Mahmoud Yaacoub d'Assistance Médicale Urgente- Tunis.

Introduction

- Les choc cardiogéniques toxiques représentent une cause relativement rare de choc cardiogénique/SCA
- Mortalité lourde pouvant dépasser les 50%
- Etiologies Réversibles
- Avènement de nouvelles thérapeutiques
- Instauration précoce améliore le pronostic

Épidémiologie grand Tunis

517 Hospitalisations en réanimation, mortalité moyenne 1.7%

	n	%
Hypotension	55	10.6
Etat de choc	26	5
État de choc vasoplégique	14	2.7
Etat de choc cardiogénique	9	1.7
État de choc septique	3	0.5

Thèse Dr BLEL Y : Prise en charge des intoxications aiguës au CAMU: Étude épidémiologique, clinique, toxicologique, thérapeutique et facteurs pronostiques. (A propos de 2166 cas)

Épidémiologie (Paris, Hôpital Lariboisière)

- **Défaillance circulatoire toxique en réa : 5%** des intoxications
- Médicaments responsables: dans l'ordre, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, stabilisants de membrane, autres toxiques, digitaliques, colchicine
- Le recours à l'assistance circulatoire : 20% des chocs avec atteinte cardiogénique
- Mortalité: 30% après mise en place de l'ECMO

DIAGNOSTIC

Levy et al. *Annals of Intensive Care* (2015) 5:17
DOI 10.1186/s13613-015-0052-1

 Annals of Intensive Care
a SpringerOpen Journal

REVIEW

Open Access



Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock

Bruno Levy^{1*}, Olivier Bastien², Karim Benjelid³, Alain Cariou⁴, Tahar Chouihed⁵, Alain Combes⁶, Alexandre Mebazaa⁷, Bruno Megarbane⁸, Patrick Plaisance⁹, Alexandre Ouattara¹⁰, Christian Splauding¹¹, Jean-Louis Teboul¹², Fabrice Vanhuyse¹³, Thierry Boulain¹⁴ and Kaldoun Kuteifan¹⁵

Area 11: management of cardiac drug toxicity leading to cardiogenic shock

DIAGNOSTIC

1- La connaissance du/des mécanisme(s) en cause (hypovolémie, vasodilatation, altération de la contractilité) est essentielle pour adapter le traitement. Il faut faire une échocardiographie en urgence puis mesurer de façon continue le débit cardiaque et la SVO_2 . (Accord fort)

Mécanismes du choc (1)

Atteinte cardiaque :

A - Altération de la fonction systolique

1- Effet inotrope négatif

- Stabilisants de membrane
- Bêta-bloquants
- Inhibiteurs calciques
- Cyanure
- CO

2 - Altération de la géométrie de contraction

- Stabilisants de membrane QRS $> 0,16$ s
- Troubles du rythme ventriculaire

Mécanismes du Choc 2

Atteinte cardiaque

B- Altération de la fonction diastolique

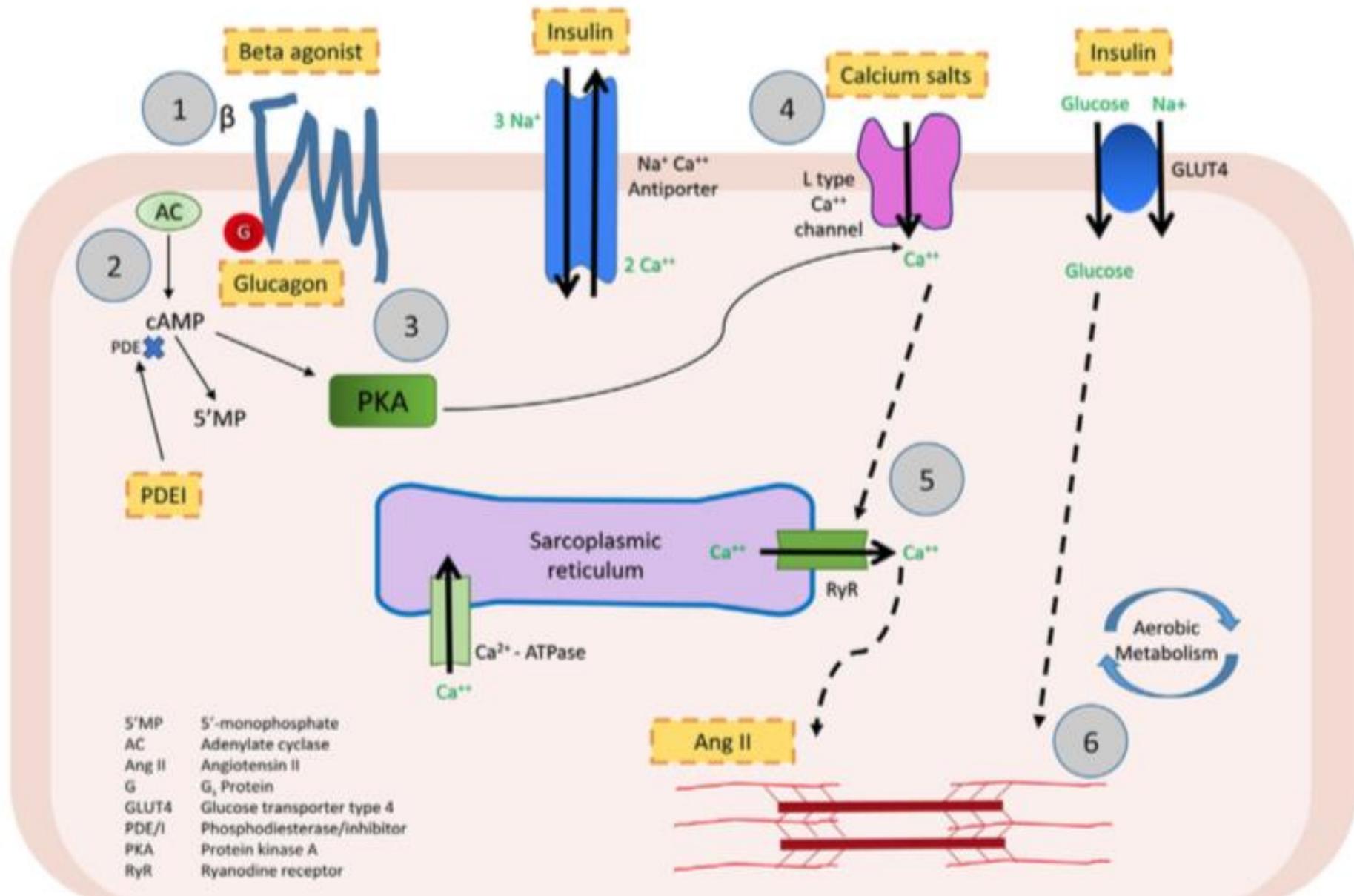
- Digitaliques (rares)

C- Myocardites et cardiomyopathies toxiques

- CO
- Cocaïne
- Ethylène glycol
- Organophosphorés
- Colchicine

Approche générale

- **Assistance respiratoire**
- **Remplissage vasculaire** (mécanismes intriqués avec composante hypovolémique, vasoplégie..) 10 à 20ml /Kg de cristalloïdes
- **Alcalinisation** (toxiques donnant un ESM)
 - Bicarbonate molaire : 250 ml avec 2 g de KCl
 - Collapsus + QRS > 0,12 s
 - À renouveler 3 fois/j si nécessaire
- **Drogues vasoactives**
 - Noradérenaline
 - Adrénaline
 - Dobutamine
 - Vasopressine
 - Glucagon



5'MP 5'-monophosphate
 AC Adenylate cyclase
 Ang II Angiotensin II
 G G_s Protein
 GLUT4 Glucose transporter type 4
 PDE/i Phosphodiesterase/inhibitor
 PKA Protein kinase A
 RyR Ryanodine receptor

Posologie des drogues

- Chocs sévères : 2 ou 3 drogues

Selon les molécules incriminées et le tableau hémodynamique:

Norepinephrine: 0,21 à 60 microgr/kg/min

Epinephrine: 0,02 à 2,6 microgr/kg/min

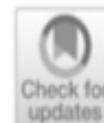
Dobutamine: 55 microg/ kg/min

Vasopressin : 0,04 UI/min

Basic. Clin. Pharma.Tox, 2022: 1-16

Glucagon

- Antidote classique des intoxications par les bêtabloquants?
- Pas de supériorité par rapport aux drogues inotropes et/ ou vasoactives classiques
- Meilleure activité de High dose Insuline/ Glucagon
- Problème de disponibilité , de coût, de stockage.
- Posologie : Bolus 5 à 10mg IV, puis 1 à 3mg/H



Ventilation strategies in cardiogenic shock: insights from the FRENSHOCK observational registry

Kim Volle¹ · Hamid Merdji² · Vincent Bataille³ · Nicolas Lamblin⁴ · François Roubille⁵ · Bruno Levy⁶ ·
Sebastien Champion⁷ · Pascal Lim⁸ · Francis Schneider⁹ · Vincent Labbe¹⁰ · Hadi Khachab¹¹ · Jeremy Bourenne¹² ·
Marie-France Seronde¹³ · Guillaume Schurtz⁴ · Brahim Harbaoui¹⁴ · Gerald Vanzetto¹⁵ · Charlotte Quentin¹⁶ ·
Nicolas Combaret¹⁷ · Benjamin Marchandot¹⁸ · Benoit Lattuca¹⁹ · Caroline Biendel¹ · Guillaume Leurent²⁰ ·
Laurent Bonello²¹ · Edouard Gerbaud^{22,23} · Etienne Puymirat^{24,25} · Eric Bonnefoy²⁶ · Nadia Aissaoui²⁷ ·
Clément Delmas^{1,28,29,30} on behalf of FRENSHOCK Investigator

Received: 6 February 2024 / Accepted: 20 September 2024

© The Author(s) 2024

Frenshock Registry

- N= 772, 49 centres
- Trois groupes

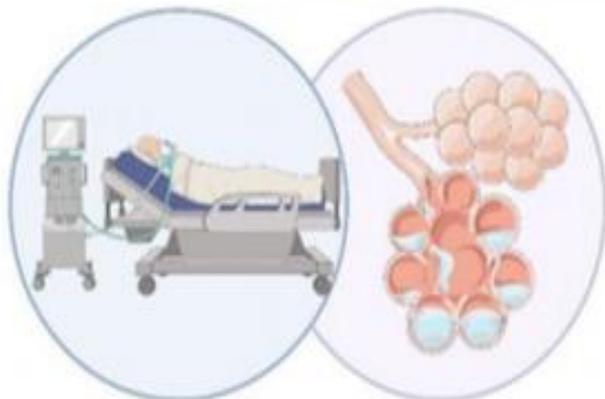
G1 :Pas de ventilation : 46,7%

G2:VNI: 15,4%

G3 MV: 37,9% (lactate augmenté++ , fortes doses de drogues vasoactives, assistance circulatoire)

- Pas de différence de mortalité entre G1 et G2

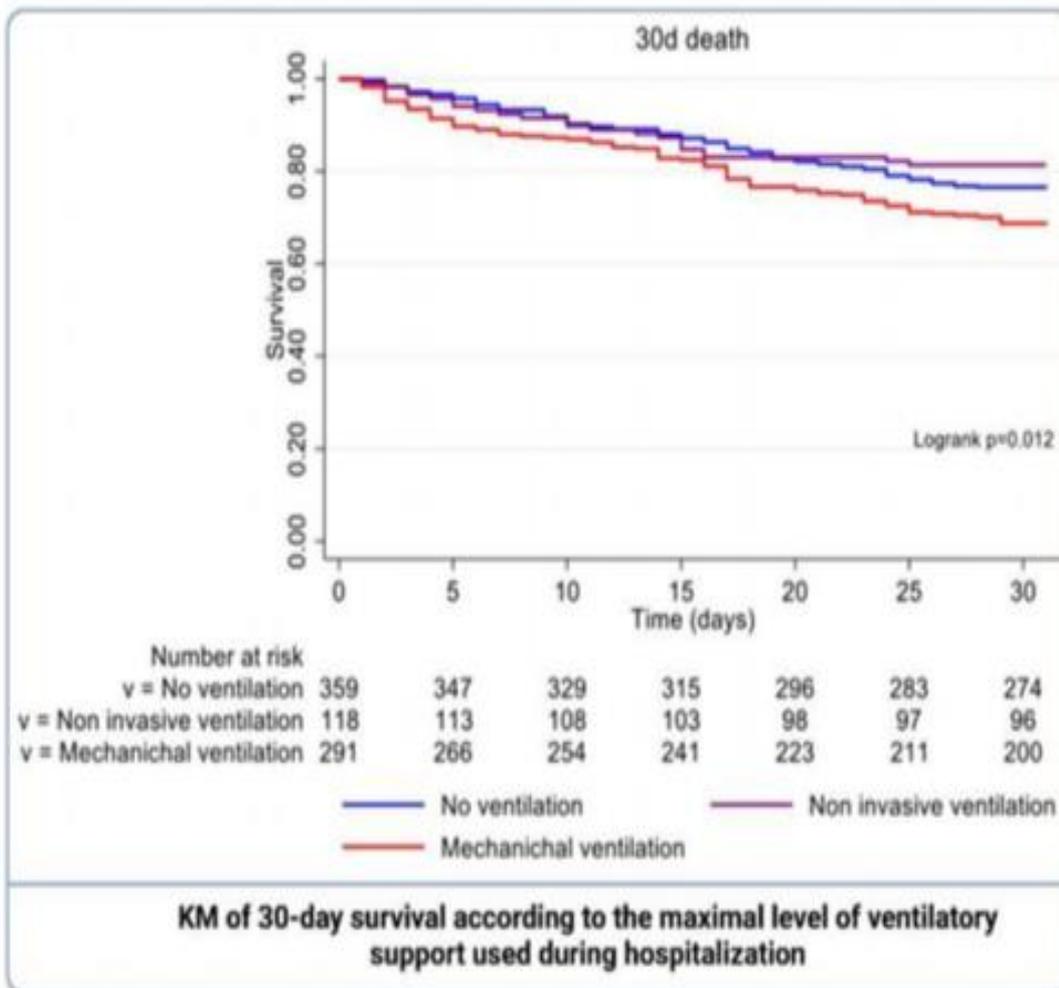
Short and mid-term prognosis according to ventilation strategies in unselected patients with cardiogenic shock



- 49 centers



- 768 Cardiogenic shock:
 - 359 (46.7%) without ventilation
 - 118 (15.4%) with NIV only
 - 291 (37.9%) with MV
- More severe CS in patient under MV
- No difference in mortality between NIV patients and patients without ventilation

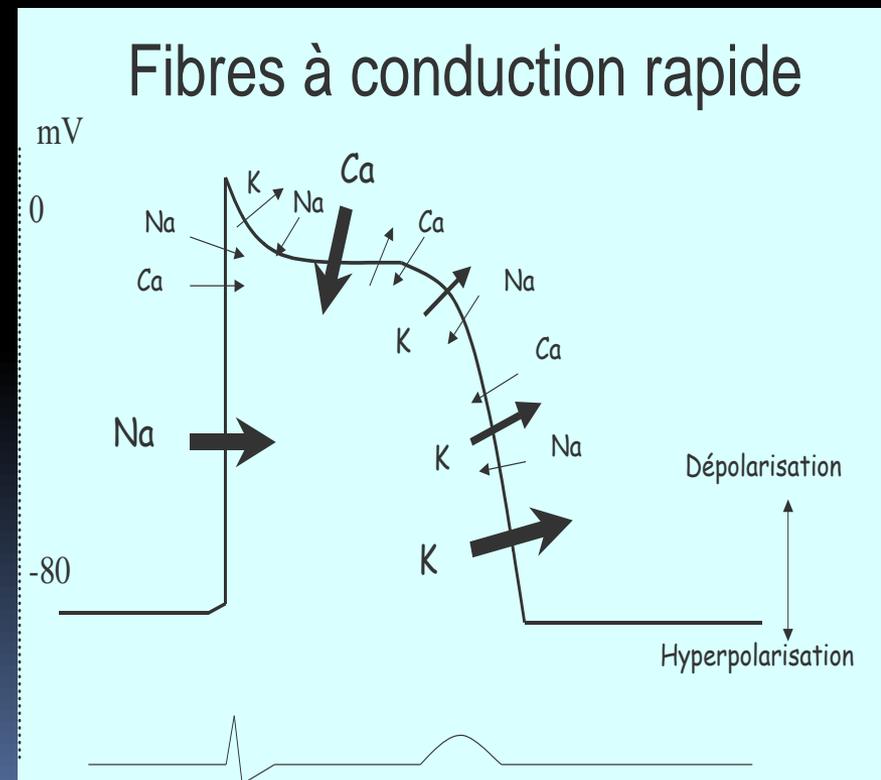


Toxiques ayant un effet stabilisant de membrane ESM

1- Stabilisation électrique de la membrane cellulaire et donc inhibition du potentiel d'action.

- Molécules lipophiles au sein de la couche bi-lipidique
- Effet sur les cellules myocardiques mais aussi neurologiques.
- Activité pharmacologique:
 - des anesthésiques
 - des tranquillisants
 - et des anti-arythmiques.

2- Blocage du canal sodique



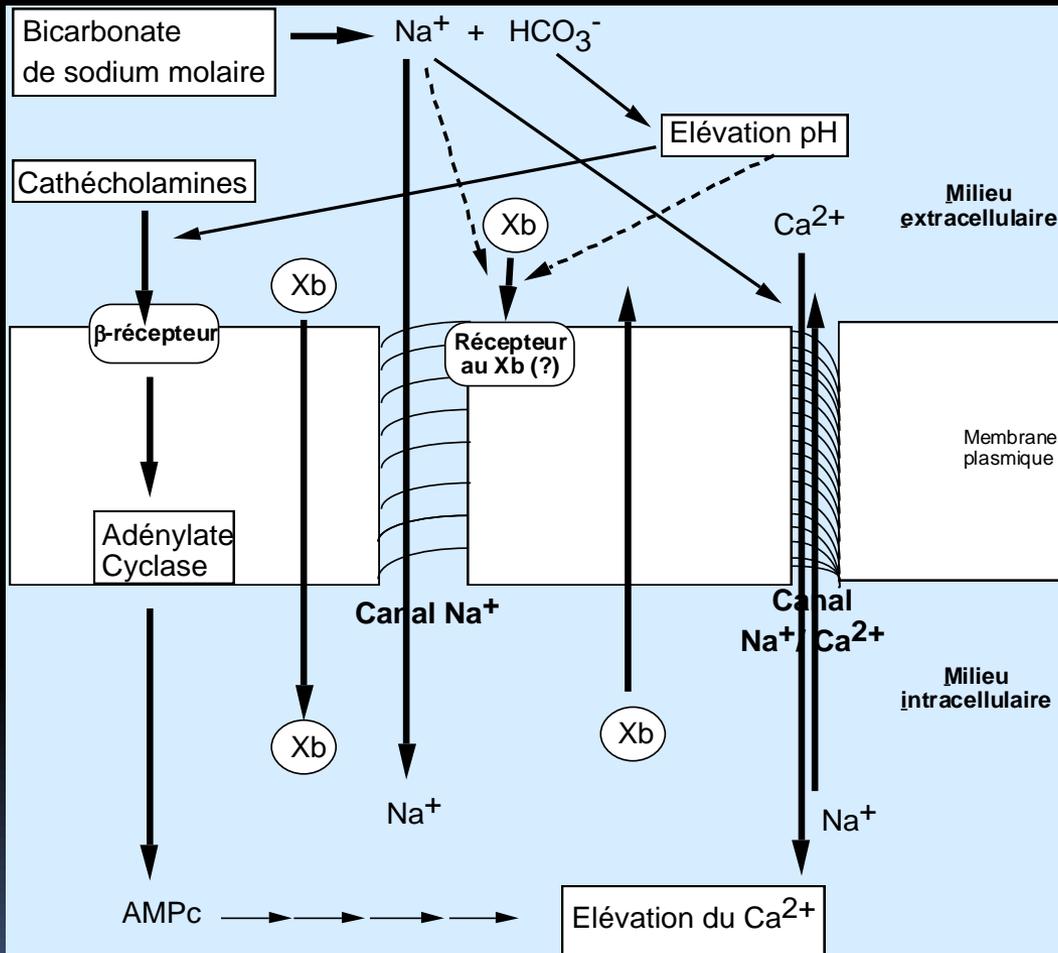
Intoxications avec ESM: Gravité ++

Toxique	N	Mortalité
Chloroquine	63	27%
Antidépresseurs	40	28%
b-bloquants	23	22%
Flécaïne	8	50%
Cocaïne	3	33%
Total	137	28%

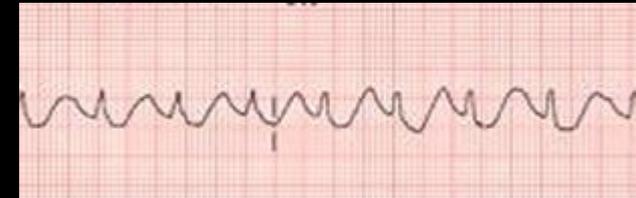
Mégarbane B. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003

- Mode de décès:**
- Fibrillation ventriculaire
 - Asystole
 - Choc réfractaire
 - Anoxie cérébrale
 - Complications de réanimation

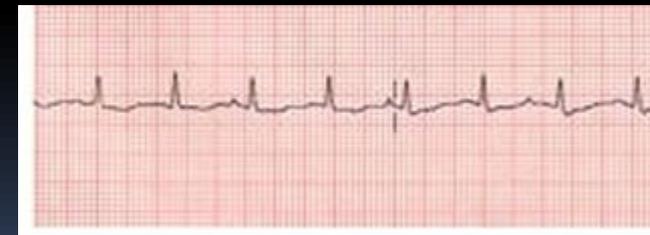
Traitement spécifique lors de l'intoxication par un médicament ESM



Avant alcalinisation



Après alcalinisation



Bicarbonate 8.4% : 250-750ml/j



Intoxications par les Bêtabloquants et les Inhibiteurs calciques

Stages of treatment for beta-blocker and calcium channel blocker poisoning

Stage 1:	Stage 2:	Stage 3:
Initial Stabilization	Vasoactive Infusions	Shock Refractory to HDI & 3 or More Vasopressors/Inotropes
<ul style="list-style-type: none">● GI decontamination (if appropriate)● Judicious IV fluid resuscitation● IV calcium● Atropine● Glucagon (in select beta-blocker cases only)	<ul style="list-style-type: none">● High-dose insulin● Other inotropes● Vasopressors	<ul style="list-style-type: none">● Methylene blue● Intravenous lipid emulsion● Pacemaker● ECMO or other mechanical devices



Points à discuter

- Insuline euglycémique (ou hyperinsulinemia-euglycemia therapy: HIET)
 - Émulsions lipidiques
 - Assistance Circulatoire
- 

Insuline Euglycémique

Effet sur le métabolisme énergétique du myocarde

Métabolisme des lipides:

- Inhibition de la lipolyse
- Inhibition de l'oxydation des AG au niveau des mitochondries du myocarde

Métabolisme des glucides

- stimule la capture du glucose circulant par le myocarde
 - Stimulation de la glycolyse au niveau des cellules myocardiques
- 
- Détourner le métabolisme énergétique du myocarde vers glycolyse au lieu de la β oxydation des AG

Insuline Euglycémique

Effet inotrope positif

- Effet indépendamment de l'AMP cyclique.
- Attribuable à trois composantes :
 - Le switch métabolique avec oxydation préférentielle du glucose aux dépens des AGL, avec une meilleure efficacité métabolique épargnant de l'oxygène ;
 - La vasodilatation systémique à hautes doses (stimulation de la eNOs) ;
 - Des effets calcium-dépendants, à savoir :
 - Une majoration de l'entrée du flux calcique
 - Une augmentation du courant calcique et de la concentration en calcium intrasarcoplasmique,
 - une sensibilisation des myofilaments au calcium,
 - Augmentation de l'activité de la pompe réticulum sarcoplasmique Ca^{2+} ATPase (SERCA2a).



Insuline Euglycémique

- Sur le plan théorique: toute intoxication ou surdosage par une substance ayant une toxicité cardiaque et compliqué par un état de choc cardiogénique toxique documenté par une étude hémodynamique non invasive (échographie cardiaque) ou invasive (cathétérisme cardiaque droit)
 - Cette thérapeutique doit être administrée **précocement** dès l'installation du choc cardiogénique où elle est la plus efficace et avant la survenue d'un choc réfractaire où les chances de succès diminuent franchement
- 

Insuline Euglycémique : En pratique

- **Intoxications par les inhibiteurs calciques:** Bolus de 1U/kg en cinq minutes (après charge glucosée de 25 g et correction ionique) suivi d'une infusion continue de 0,5 à 1,0 U/kg /h selon la réponse clinique, majorée si nécessaire à 1,5 à 2,0 U/kg /h; avec en parallèle une perfusion de glucose à 4,2—4,9 mg/kg/minute (soit 0,25 à 0,30 g/kg /h, soit 0,9 mL/kg /h de Glucosé à 30%) visant à maintenir une glycémie entre 1,10—1,50 g/L.
- Apport potassique : Objectif , une kaliémie entre 3,8 et 4,0 mmol/L. Surveillance rapprochée de l'ionogramme sanguin est indispensable (toutes les 4 à 6 h).
- l'effet hémodynamique est observé après 30 minutes La durée du traitement est de 6 à 48 heures, maximum 96 heures
- **Intoxications aux bêta bloquants:** Des doses plus importantes d'insuline se sont avérées nécessaires (10 à 22 U/kg /h)

EMULSIONS LIPIDIQUES



Les émulsions lipidiques

Mécanisme d'action :

-Incomplètement connu

-Plusieurs hypothèses probablement associées ont été avancées:

1. La théorie du siphon lipidique

2. Le bénéfice métabolique

3. L'action directe sur les canaux calciques

Théorie du Siphon Lipidique

Une émulsion lipidique extrait les substances liposolubles du plasma suivant un coefficient de partition (mesuré à 11,9 pour la bupivacaïne)



Séquestration des substances liposolubles dans une phase lipidique



accélération de l'élimination

Mécanisme vérifié sur des études expérimentales pour les anesthésiques locaux (bupivacaïne)

Bénéfice métabolique

1^{ère} Hypothèse

- En conditions aérobies, la mitochondrie fournit 90 % de l'énergie nécessaire à la contraction cardiaque grâce à la β -oxydation des AG
- L'émulsion lipidique agirait donc en fournissant au myocarde son substrat énergétique préférentiel= AG



Augmentation de la production d'ATP

bénéfice métabolique

2^{ème} Hypothèse

L émulsion lipidique entraîne une production accrue de α -kétocides et d'acide nitrique qui stimulent la production d'insuline



Action indirecte via les effets bénéfiques de l'insuline sur le myocarde

Action directe sur les canaux calciques

- **L'administration d'acides gras** à chaîne longue tels que les acides oléique et linoléique (principaux constituants de l'Intralipide®) s'accompagne d'une activation des Canaux calciques
- **Effet précoce** : deux minutes pour l'acide oléique
- **Effet important**: (le courant calcique est multiplié par 7,8 avec 10 M d'acide oléique).
- Ce mécanisme expliquer au moins partiellement la rapidité d'action des solutions lipidiques dans les intoxications aux agents stabilisant de membrane



Produits utilisés:

- **Intralipide® 20%**: composé d'huile de soja purifié contenant 23,5 % d'acide oléique et 53 % d'acide linoléique
 - **Le Médialipide® 20%** composé à parts égales d'huile de soja (contenant 26 % d'acide oléique et 54 % d'acide linoléique) et de triglycérides à chaîne moyenne (contenant 54 % d'acide caprylique et 40 % d'acide caprique)
- 



Protocole

- **Bolus** de 100 ml (soit approximativement 1,5 ml/kg),
 - **Dose d'entretien** : entre 0,2 à 0,5 ml/kg/minute pendant au moins une heure
 - Reprendre la perfusion continue en cas de chute de la PA à l'arrêt de la perfusion
- 



Assistance Circulatoire

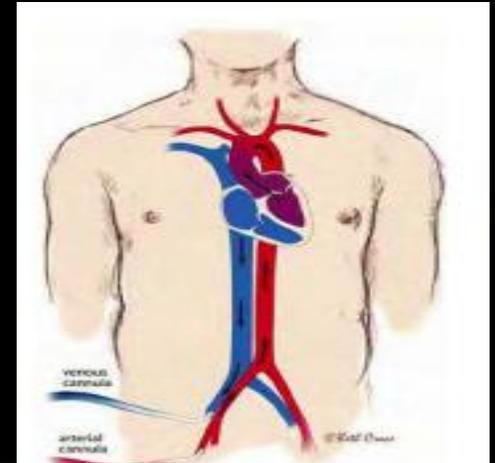
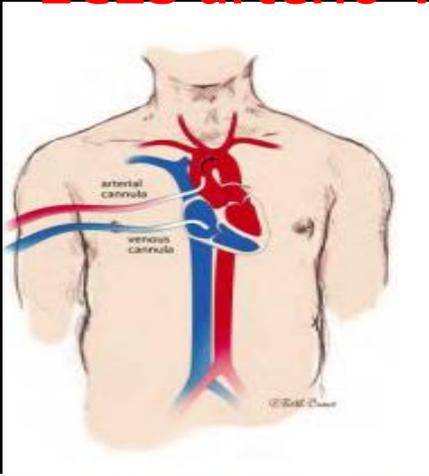
ECMO – ECLS

Principe

- Remplacement total ou partiel **TEMPORAIRE** de la pompe cardiaque et/ou de l'échangeur gazeux
 - Restaurer une perfusion et une oxygénation
 - Suppléance **externe**, de mise en place facile, pouvant faire face aux **situations d'urgence immédiate**
 - La machine se « déplace » vers le patient
- Suppléance de **COURTE DUREE** (qq jours à qq semaines)

ECMO

ECLS artério-veineuse

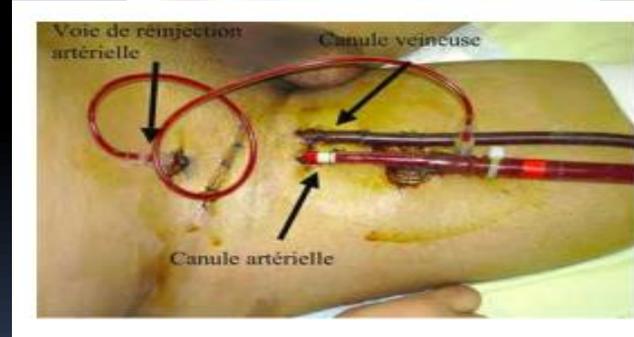


Suppléance
Respiratoire
&
Circulatoire

Choc
Cardiogénique +++



Centrale



Périphérique

Assistance circulatoire

- Indication en toxicologie:

Choc cardiogénique toxique réfractaire

Ne pas attendre l'installation d'un DMV

+++

Assistance circulatoire

MISE AU POINT

Assistance circulatoire périphérique au cours des intoxications aiguës par cardiotropes

Extracorporeal life support for acute poisonings with cardiotoxicants

B. Mégarbane*, N. Deye, F.J. Baud

Inserm U705, service de réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière, université Paris-Diderot, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

Reçu le 29 mars 2009 ; accepté le 9 mai 2009
Disponible sur Internet le 29 mai 2009

Indications :

- PA syst < 90 mmHg malgré un remplissage adéquat (au moins 1000 ml), la perfusion de bicarbonates molaires de sodium (au moins 375 ml)
- Perfusion continue d'adrénaline (au moins 3 mg/h)
- Présence d'une défaillance rénale définie par une oligurie ou une élévation de la créatininémie supérieure à 120 mol/l chez l'homme et supérieure à 90 mol/l chez la femme et/ou une défaillance respiratoire définie par un rapport
- PaO₂/FiO₂ < 150mmHg

Received: 10 August 2022

Revised: 27 September 2022

Accepted: 28 September 2022

DOI: 10.1111/bcpt.13804



MINI REVIEW

Extracorporeal life support in cardiotoxicant poisoning—A narrative review

Sebastian Voicu | Aymen M'Rad | Isabelle Malissin | Nicolas Deye |
Bruno Mégarbane 

Indications :

- 1 Persistance de l'état de choc malgré de fortes doses de drogues vasoactives,
2 Lactate > 5 mol/L, 3 FEVG < 40%
- **Survie** : peut atteindre 80%!

CCB-related shock (optimum cutoffs for all parameters not determined):

- Cardiac dysfunction on catecholamine treatment, LVEF $\leq 40\% - 50\%$
- High epinephrine + norepinephrine doses $\geq 3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- Blood lactate concentration $\geq 8 \text{ mmol}/\text{L}$

BB-related shock (optimum cutoffs for all parameters not determined):

- Cardiac dysfunction on catecholamine treatment, LVEF $\leq 40\% - 50\%$
- High epinephrine + norepinephrine + isoproterenol doses $\geq 4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- Blood lactate concentration $\geq 5 \text{ mmol}/\text{L}$

SCB-related shock (optimum cut-offs for all parameters not determined):

- Cardiac dysfunction on catecholamine treatment, LVEF $\leq 35\%$
- Epinephrine + norepinephrine doses $\geq 1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- Lactate concentration $\geq 5 \text{ mmol}/\text{L}$
- QRS duration $\geq 0.15 \text{ s}$

Assistance circulatoire et arrêt cardiaque réfractaire

Refractory cardiac arrest: all types of toxicants

- ECLS decision preferably after relatively short durations of CPR (30 min or less) to optimize survival
- Do not refute based exclusively CPR duration, survival after 180 min is still possible

Conclusions

- Choc cardiogénique toxique : Amélioration de la mortalité:

APPROCHE SPECIFIQUE

OPTIMISATION DE LA PRISE EN CHARGE

- Sous monitoring hémodynamique , pas de limites pour la posologie des drogues/inotropes vasoactives
- Introduction précoce de **HDI ++**
- Assistance circulatoire VA/ ECMO en attendant la clearance des produits et la récupération d'une fonction cardiaque : Survie de 80%