

Présentation clinique des principales intoxications et approche par les toxidromes*

Clinical presentation of the main poisonings and toxidrome-based approach

B. Mégarbane

Reçu le 20 novembre 2011 ; accepté le 26 novembre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Les intoxications aiguës représentent un motif fréquent d'admission aux urgences et en réanimation. Le diagnostic en toxicologie médicale est basé sur l'anamnèse et l'approche clinique centrée sur la recherche de toxidromes. L'examen clinique doit être systématique, évalué plusieurs fois et consigné par écrit. Un bilan biologique simple et un électrocardiogramme le complètent systématiquement pour toute intoxication grave admise en réanimation. Même sans valeur prédictive formelle, l'approche clinique permet de poser le diagnostic positif et d'écarter les diagnostics différentiels. Elle permet de décider des traitements symptomatiques et antidotiques d'urgence. L'examen physique du patient peut être aussi complété par un test pharmacodynamique à l'aide d'antidotes spécifiques (naloxone pour les opioïdes et flumazénil pour les benzodiazépines et apparentés). Ainsi, l'approche clinique prime sur l'analyse toxicologique, qui permet uniquement a posteriori de confirmer l'étiologie toxique initialement suspectée. *Pour citer cette revue : Réanimation 21 (2012).*

Mots clés Intoxication · Syndrome toxique · Syndrome anticholinergique · Syndrome cholinergique · Syndrome adrénérgique · Syndrome sérotoninergique · Réanimation · Toxidrome

Abstract Acute poisonings represent a frequent cause of patient admission in the emergency department and intensive care unit. Diagnosis in clinical toxicology is based on medical history and clinical examination focused on the identification of toxidromes. Clinical examination is manda-

tory and should be evaluated several times and documented. Electrocardiogram as well as sampling for routine laboratory tests should be performed in any severely poisoned patient admitted to the intensive care unit. Despite no definitive predictive value, the clinical approach allows obtaining not only a positive diagnosis but also eliminating differential hypotheses. Administration of supportive treatments as well as emergency antidotes is based on clinical examination. Pharmacodynamic tests using specific antidotes including naloxone for opioids and flumazenil for benzodiazepines or analogs may complete the patient's examination. Therefore, toxicological analysis allows only a retrospective confirmation of the initially suspected toxic etiology based on the clinical approach. *To cite this journal: Réanimation 21 (2012).*

Keywords Poisoning · Toxic syndrome · Anticholinergic syndrome · Cholinergic syndrome · Adrenergic syndrome · Serotonergic syndrome · Intensive care unit · Toxidrome

Introduction

Les intoxications médicamenteuses, accidentelles ou volontaires, représentent l'un des motifs les plus fréquents d'admission aux urgences et en réanimation. Les principales expositions déclarées au centre antipoison américain sont les suivantes [1] : les analgésiques (11,80 %), les produits cosmétiques (7,75 %), les produits ménagers (7,4 %), les sédatifs (5,84 %), les antidépresseurs (3,58 %), les cardiotropes (3,32 %) et les pesticides (3,21 %). En France, 19 des 20 principes médicamenteux les plus souvent incriminés dans des intoxications déclarées au centre antipoison de Paris sont des produits psychotropes [2].

Une intoxication peut être grave en raison :

- de la sévérité des symptômes présentés (coma, convulsions, détresse respiratoire, hypoventilation alvéolaire, insuffisance circulatoire ou troubles du rythme ou de conduction cardiaque) ;

B. Mégarbane (✉)
Réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière,
Inserm U705, université Paris-Diderot, Paris, France
e-mail : bruno.megarbane@lrh.aphp.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2012 dans la session : *Intoxication médicamenteuse volontaire*.

- de la nécessité d'une surveillance rapprochée, suite à une exposition à une quantité importante d'un toxique ;
- d'un terrain sous-jacent reflétant une plus grande vulnérabilité (comorbidités lourdes, âge très avancé ou, au contraire, nouveau-né).

Les intoxications graves doivent être systématiquement admises en réanimation. En 2006, un texte de recommandations formalisées d'experts sur les intoxications médicamenteuses graves en réanimation a été publié par la Société de réanimation de langue française [3]. Dans cette mise au point, nous traiterons de la démarche diagnostique à entreprendre devant un patient supposé intoxiqué et détaillerons les présentations cliniques des principales intoxications aiguës.

Principes généraux de la démarche diagnostique en cas d'intoxication

Dès l'admission du patient, il convient d'individualiser trois situations cliniques distinctes [4] :

- le patient a été exposé volontairement ou accidentellement à un toxique, mais son examen clinique est encore normal. En urgence, la certitude de l'intoxication n'est pas nécessaire, la seule suspicion d'intoxication suffit au raisonnement. Celui-ci est basé sur la détermination de la nature des toxiques, de la dose et du temps écoulé depuis l'exposition. L'appel au centre antipoison (notamment pour les toxiques chimiques) permet de définir les points d'impact du toxique, les paramètres à surveiller et l'intensité des troubles potentiels qui guident alors l'admission en réanimation ;
- l'examen clinique montre la présence de symptômes, et l'exposition à un toxique défini est fortement suspectée. La démarche commence par la recherche et le traitement des défaillances vitales. Ici, l'adage « Traite le patient avant de traiter le poison » prend totalement son sens. Il faut connaître les situations avec risque vital immédiat afin d'en faire rapidement le diagnostic et de corriger les défaillances. Par la suite, il conviendra de préciser les circonstances de l'exposition et de caractériser les symptômes présentés ;
- le patient présente des symptômes pour lesquels une étiologie toxique est suspectée, mais sans orientation claire initiale. Si l'interrogatoire du patient ou de son entourage sont impossibles, alors seuls un examen clinique soigneux et une analyse critique des examens biologiques apportent des informations pour orienter le diagnostic.

Quelle que soit la situation précédente, le diagnostic en toxicologie médicale est donc essentiellement basé sur l'anamnèse et l'approche clinique. L'examen clinique doit

être systématique, rigoureux et évalué de façon dynamique. Il associe la réalisation systématique d'un électrocardiogramme (ECG) en cas de gravité observée ou suspectée. Lorsqu'un prélèvement sanguin est demandé, le bilan biologique simple (ionogramme sanguin, créatininémie, glycémie, calcémie, numération sanguine, bilan hépatique et gaz du sang artériel) prime sur l'analyse toxicologique. L'évaluation du pronostic tient compte des caractéristiques du toxique, de la quantité à laquelle le sujet a été exposé (par exemple, de la dose supposée ingérée pour une ingestion médicamenteuse), de la formulation (libération prolongée), du terrain, du délai entre l'exposition et la prise en charge, de l'apparition retardée possible de symptômes (métabolisme activateur du toxique) et de la survenue de complications.

Préciser les circonstances de la découverte

L'interrogatoire du patient ou de son entourage est une étape essentielle de la démarche diagnostique. Elle permet d'identifier les circonstances de la découverte de l'intoxiqué. Ainsi, la présence d'un chauffe-eau vétuste à domicile ou la découverte du patient dans un garage avec le moteur allumé d'une voiture sont évocatrices d'une intoxication par le monoxyde de carbone ou les gaz d'échappement de voiture, respectivement. À l'inverse, la découverte dans la rue d'un patient écarte a priori toute intoxication au monoxyde de carbone. Déterminer les antécédents dépressifs ou de tentatives de suicide préalables permet de s'orienter vers une étiologie toxique ; de même, connaître les comorbidités permet d'identifier un patient vulnérable. La profession du patient peut lui permettre un accès facilité à certains toxiques médicamenteux (curares, insuline, potassium, barbituriques rapides pour les médecins et paramédicaux) ou chimiques (cyanure ou mercure pour un chimiste, solvants pour un ouvrier d'industrie...). La lecture de l'ordonnance du patient est un préalable indispensable : les patients s'intoxiquent avec les produits à leur disposition et généralement avec leur propre traitement ou les médicaments présents dans la pharmacie familiale.

Faire un examen clinique complet

Examen général

Après avoir précisé les circonstances de découverte du sujet intoxiqué, il convient de procéder à un examen clinique détaillé. La présence de traces d'injections oriente vers une overdose aux opioïdes, à l'insuline, voire à la cocaïne. Certains toxiques donnent une haleine particulière facile à identifier : éthanol, éther, alcool isopropylique (odeur d'acétone), trichloréthylène ou pesticides organophosphorés (odeur d'essence), arsenic (odeur aillée), cyanure (odeur d'amandes amères), hydrogène sulfuré (odeur d'œuf pourri),

fumées d'incendie (odeur de brûlé)... La coloration rosée vive de la peau est retrouvée au cours des intoxications au cyanure et plus rarement au monoxyde de carbone. Une « jaunisse » peut être en rapport avec une cholestase, manifestation retardée de l'ingestion d'un produit hépatotoxique (paracétamol ou amanite phalloïde, par exemple). Un flush cutané oriente vers un syndrome antabuse (né de l'ingestion d'alcool et de disulfiram) ou d'une histaminolibération massive (syndrome scombroid après un repas de poissons). Une coloration bleutée de la peau avec un sang marron chocolat lors du prélèvement sanguin évoque une méthémoglobinémie (inhalation de poppers ou ingestion de dapone, de chlorates ou d'aniline, voire de métoclopramide chez le nouveau-né) : le tableau est généralement d'ailleurs bien toléré à l'opposé d'une vraie cyanose liée à une hypoxémie massive. Une coloration rouge des urines se voit à la suite de la prise de rifampicine ; une coloration marron foncé évoque la prise d'un toxique à l'origine d'une rhabdomyolyse, d'une hémolyse intravasculaire, voire d'une méthémoglobinémie massive associée. Une alopecie peut se voir, dans les suites d'une exposition à des radiations ionisantes, une chimiothérapie, de la colchicine, de l'arsenic ou du thallium. D'ailleurs, l'association d'une gastroentérite, d'une neuropathie périphérique et d'une alopecie est pathognomonique d'une exposition une semaine plus tôt à ces deux derniers toxiques. Un syndrome cholériforme doit faire évoquer une intoxication par la colchicine.

État respiratoire

L'existence d'une bradypnée, voire d'une apnée oriente d'emblée vers un toxique capable d'interagir avec les centres respiratoires comme un opioïde, un barbiturique, voire du cyanure ou de l'hydrogène sulfuré. L'ingestion d'une benzodiazépine ou d'une molécule apparentée n'explique généralement pas une baisse de la fréquence respiratoire. Une respiration rapide oriente en présence de signes d'hypoxémie (cyanose ou baisse de la SpO₂) vers un encombrement bronchique ou une pneumonie d'inhalation (polypnée superficielle) et en l'absence de désaturation, vers un toxique psychostimulant (amphétamines, cocaïne) ou vers une acide métabolique associée (respiration ample de Kussmaul).

État circulatoire

La mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est complétée secondairement par un ECG. L'association hypotension + tachycardie laisse généralement craindre une insuffisance circulatoire ou un trouble du rythme ventriculaire ou supraventriculaire mal toléré. Une hypotension + une bradycardie orientent vers un trouble conducteur à la suite de l'ingestion d'un bêtabloquant (mais une bradycardie sinusale est possible ici), d'un inhibiteur

calcique, d'un bloqueur sodique ou d'un digitalique (la bradycardie est alors généralement isolée). Une hypoxémie profonde (dépression respiratoire) ou une hypoxie tissulaire (intoxication au cyanure) peuvent aussi induire une bradycardie et une hypotension. L'association tachycardie + hypertension oriente vers une stimulation alpha-sympathique (cocaïne, amphétamines, phényléphédrine, inhibiteurs de la monoamine oxydase). L'association hypertension + bradycardie évoque une vasoconstriction massive (sympathomimétiques, alpha-2 agonistes centraux), mais peut aussi résulter d'une complication neurologique centrale à la suite d'une poussée hypertensive (hémorragie cérébrale liée à la prise de cocaïne).

Température corporelle

Certains toxiques peuvent perturber la température centrale. Une hypothermie résulte généralement d'un coma prolongé, y compris au domicile. En cas de vasodilatation extrême, il peut se produire une perte thermique surajoutée par voie cutanée. L'hyperthermie peut résulter de l'excès de production de chaleur liée à la rigidité musculaire (syndrome malin des neuroleptiques), aux convulsions, à une agitation extrême (antihistaminiques) ou à la vasoconstriction excessive (cocaïne). D'autres mécanismes sont possibles : déphosphorylation oxydative (aspirine et phénols), inhibition de la sudation (anticholinergiques), voire effet direct (incendie). Généralement, la fièvre est à rapporter à la survenue d'une pneumonie d'inhalation, à confirmer sur la radiographie thoracique.

Examen neurologique

L'origine toxique d'un coma est évoquée devant l'absence de signes focaux. L'étude des cinq paramètres suivants permet l'orientation : motricité spontanée (calme ou agitation), tonus (hypo- ou hypertonie), réflexes ostéotendineux (hypo- ou hyperréflexie), réflexes cutanés plantaires (RCP, indifférents ou présence d'un signe de Babinski) et pupilles (mydriase ou myosis). La présentation calme (« patient sédaté ») oriente vers la prise de tranquillisants ou d'hypnotiques ; à l'inverse, une présentation agitée (trémulations, convulsions) oriente vers la prise de psychostimulants ou d'hypoglycémisants. Un syndrome de myorelaxation (hypotonie, hyporéflexie et RCP indifférents) oriente vers la prise d'hypnotiques, de tranquillisants ou d'éthanol ; à l'inverse, un syndrome pyramidal (hypertonie, hyperréflexie et RCP en extension) vers la prise d'antidépresseurs, de phénothiazines pipérazinées ou d'hypoglycémisants ; et un syndrome extrapyramidal vers la prise de neuroleptiques et notamment de benzamides substitués ou de butyrophénone. Évidemment, des variantes peuvent exister : ainsi, un coma lié à une ingestion massive de méprobamate (Mépronizine[®] ou

Equanil® dont le retrait du commerce est programmé) est généralement hypotonique mais peut être hypertonique dans 10 % des cas. Les pupilles en myosis serré orientent vers la prise d'un morphinomimétique ou d'un anticholinestérasique (insecticide organophosphoré ou carbamate) ; à l'inverse, les pupilles en mydriase bilatérale et peu réactives à la lumière orientent vers la prise d'un antidépresseur tricyclique ou inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRS), d'une phénothiazine antihistaminique, d'un sympathomimétique ou de cocaïne. Une ophtalmoplégie ou un strabisme peuvent se rencontrer à la suite d'une intoxication par la carbamazépine ou par un antidépresseur tricyclique. Un trouble visuel oriente vers une intoxication par la quinine, l'éthambutol, la cyclosporine mais surtout à une intoxication vue tardivement par le méthanol (à l'origine d'une cécité irréversible). De multiples toxiques peuvent occasionner des convulsions, y compris les antiépileptiques eux-mêmes (Tableau 1). Enfin, un état de mort apparente avec tracé isoélectrique à l'électroencéphalogramme doit faire éliminer une intoxication aiguë massive par un barbiturique, une benzo-

diazépine, un carbamate ou de la chloralose, surtout en présence d'une hypothermie associée.

Définir un toxidrome

La recherche de l'ensemble des symptômes cliniques, biologiques et/ou ECG évocateur d'une pathologie toxique permet de définir un toxidrome ou syndrome toxique [5]. Ces symptômes sont la conséquence directe de l'action toxicodynamique des xénobiotiques. Un toxidrome représente le tableau caractéristique et typique d'une intoxication ; il n'est cependant jamais spécifique d'une étiologie toxique. Ainsi, une polyintoxication ou des complications non spécifiques peuvent modifier le tableau clinique par rapport à la forme typique (Fig. 1). De plus, une même classe médicamenteuse ou un même produit peut induire un ou plusieurs toxidromes. Cette approche est indispensable pour poser le diagnostic positif mais aussi écarter un possible diagnostic différentiel, notamment chez un patient non interrogeable, en raison d'un trouble de conscience, d'une agitation extrême, d'un syndrome confusionnel ou d'une insuffisance respiratoire ou circulatoire majeure.

À la suite de l'ingestion d'un psychotrope, la détermination du score de Glasgow est essentielle pour apprécier la profondeur d'un coma présumé toxique et pour suivre son évolution. Il apporte une aide à la décision d'intubation, qui ne doit pas, cependant, reposer sur ce seul score. Ainsi, celui-ci n'est pas adapté à l'évaluation d'une encéphalopathie toxique, car pouvant sous-estimer la gravité de l'intoxication dans cette situation (présence d'une agitation extrême ou de troubles de déglutition à bas bruit).

Suite à l'ingestion d'un cardiotoxique, le risque principal est la survenue d'un état de choc ou d'un trouble du rythme ou de la conduction cardiaque. Le regroupement des signes cliniques et ECG est déterminant pour l'orientation diagnostique : fréquence cardiaque, différentielle systolodiastolique,

Tableau 1 Toxiques fréquemment rencontrés à l'origine de convulsions
Médicaments
Antidépresseurs tri- ou tétracycliques
Antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine
Lithium
Antihistaminiques
Antitussifs pipérazinés ou non
Chloralose
Hypoglycémies toxiques
Isoniazide
Minaprine
Chloroquine
Bases xanthiques : théophylline
Salicylés (chez l'enfant)
Atropine (chez l'enfant)
Sevrages en psychotropes (benzodiazépines, éthanol, barbituriques, méprobamate)
Substances non médicamenteuses
Cocaïne
Amphétamines
Monoxyde de carbone
Organophosphorés
Carbamates anticholinestérasiques
Organochlorés
Métaldéhyde
Camphre et dérivés terpéniques (exemple : menthol)
Éthylène glycol
Fluorures et oxalates
Intoxication à l'eau des potomanes

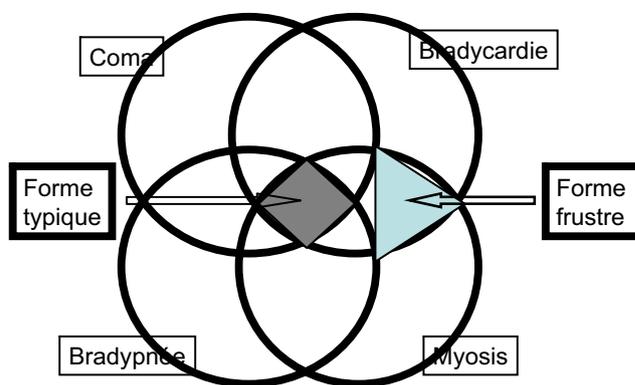


Fig. 1 Les toxidromes sont définis pour les formes typiques suite à une exposition à un seul toxique. En pratique, les formes frustrées sont plus fréquentes en cas de polyintoxication

élargissement des complexes QRS, allongement du segment QT... La connaissance précise du mécanisme en cause dans l'insuffisance circulatoire (hypovolémie, vasodilatation ou altération de la contractilité) est alors fondamentale pour le traitement adapté. Elle justifie la réalisation d'explorations hémodynamiques invasives ou non. Cette exploration ne peut se faire qu'en réanimation. C'est pourquoi tout patient symptomatique à la suite de l'ingestion d'un cardiotoxique doit être admis en réanimation [3].

Principaux toxidromes

Syndrome de myorelaxation

Il associe en un coma calme, hypotonique, hyporéflexique, voire une simple somnolence, auxquels peuvent s'associer une hypotension artérielle ou une dépression respiratoire. Les étiologies les plus probables sont un surdosage en benzodiazépines, en imidazopyridines (zopidem, zopiclone), en barbituriques, en méprobamate, en phénothiazine sédative, en phénytoïne, en valproate de sodium ou en éthanol. L'administration de flumazénil peut servir de test pharmacodynamique, chez un patient en myorelaxation, en l'absence d'antécédents convulsifs, de co-ingestion d'un psychotrope proconvulsivant (et notamment d'un antidépresseur), de signes atropiniques, d'anomalies ECG ou de complications du coma (désaturation par inhalation pulmonaire). Celle-ci s'effectue sous surveillance clinique et selon un schéma en titration : dose initiale de 0,3 mg en une minute, suivie de doses additionnelles de 0,1 mg par minute jusqu'à une dose cumulative de 1–2 mg [3]. L'absence de réponse clinique au-delà de 2 mg remet en cause le diagnostic d'intoxication pure aux benzodiazépines ou apparentés. L'utilisation rationnelle de flumazénil en respectant le toxidrome évite toute complication liée à cet antidote et peut permettre, dans certains cas, d'éviter une intubation trachéale [6].

Syndrome opioïde

Il associe la triade pathognomonique suivante :

- un coma calme, hypotonique, hyporéflexique, voire une simple sédation ;
- une bradypnée (définie par une fréquence respiratoire < 12/minute), voire une apnée ;
- un myosis serré bilatéral en tête d'épingle [7].

S'y associent souvent une bradycardie sinusale et une hypotension. Si le trouble de vigilance n'est pas profond, la bradypnée est inductible et la fréquence respiratoire s'accélère lorsqu'on stimule le sujet par la voix. Ce toxidrome fait suite à une overdose par un morphinomimétique, sans qu'il soit possible devant un tel tableau de préciser

lequel il s'agit. D'ailleurs, le test de dépistage urinaire d'urgence identifie les opiacés naturels (morphine, 6-mono-acétylmorphine [le métabolite principal de l'héroïne], codéine, pholcodine ou codothélyne) mais ignore les opioïdes de synthèse (buprénorphine, méthadone, dextropropoxyphène, tramadol), qui nécessitent alors la réalisation de tests d'identification spécifique.

Ainsi, la buprénorphine (Subutex[®]), agoniste-anti-agoniste aux effets plafonnés aux doses recommandées, peut être responsable de véritables intoxications avec coma et dépression respiratoire centrale, sans différences significatives en termes de sévérité des symptômes avec les autres opioïdes agonistes purs [8]. La survenue de telles intoxications a été associée au mésusage de buprénorphine (injection intraveineuse de comprimés pillés) ou à son association à un psychotrope et notamment aux benzodiazépines [9].

Le risque évolutif des overdoses par opioïdes est l'arrêt respiratoire, prévenu par l'administration de naloxone, à faire en titration chez les sujets dépendants (injection intraveineuse lente de 0,1 par 0,1 mg, à répéter toutes les deux-trois minutes), en prenant pour objectif thérapeutique une augmentation de la fréquence respiratoire supérieure à 15/minute, sans chercher le réveil complet du sujet intoxiqué. La réversion des signes de dépression neurologique et respiratoire constitue d'ailleurs un test pharmacodynamique et confirme le diagnostic. En cas d'overdose à la buprénorphine, la réponse à la naloxone est débattue dans la littérature : dans notre expérience, aucune réversion n'a été observée avec les posologies utilisées en routine (0,4 à 0,8 mg), en raison de la forte affinité de cet opioïde pour le récepteur mu [3]. L'absence de réveil complet après administration de naloxone doit faire rechercher une co-intoxication par un autre psychotrope, voire l'installation de lésions cérébrales anoxiques, en cas de prise en charge tardive.

Syndrome anticholinergique

Il doit être évoqué devant :

- une encéphalopathie, associant une confusion, des hallucinations, un délire, une dysarthrie, des tremblements, une agitation, des convulsions (fréquentes), voire un coma (peu profond) ;
- des signes atropiniques, associant une tachycardie sinusale, une mydriase bilatérale, une sécheresse des muqueuses, une rétention aiguë d'urine (globe vésical) et/ou un ralentissement des bruits hydroaériques.

La rétention d'urine peut être à l'origine d'une exacerbation de l'agitation chez un malade encéphalopathe. Le coma est habituellement peu profond, sans signes de localisation et s'associe à des signes pyramidaux et à une agitation. Un coma profond d'installation rapide (< 6 heures) est péjoratif [10]. Il est généralement résolutif en quelques heures ; sa

Tableau 2 Évaluation du risque de complications neurologique (convulsions) et cardiovasculaire (arythmie ventriculaire) au cours d'une intoxication par un antidépresseur tricyclique à partir de la largeur des complexes QRS mesuré sur l'électrocardiogramme (adapté de Boehnert et Lovejoy [12])

Durée du QRS ventriculaire (milliseconde)	Risque de convulsions	Risque d'arythmie
< 100	Négligeable	Négligeable
100–160	Modéré	Négligeable
> 160	Élevé	Élevé

prolongation au-delà de 48 heures doit faire rechercher une complication (anoxie) ou la co-ingestion d'autres psychotropes. Les convulsions (incidence : 6–11 % avec les antidépresseurs, l'une des étiologies principales des convulsions toxiques) sont précoces, généralisées et exceptionnelles au-delà de 24 heures [11]. Elles sont multiples (50 %) et parfois brèves (30–60 secondes). Une incoordination motrice peut exister avec des myoclonies aux stimulations. Leur survenue est corrélée à l'élargissement des QRS et peut conduire à une détérioration hémodynamique (Tableau 2) [12]. Certains antidépresseurs (dosulépine, amoxapine, maprotiline) sont particulièrement convulsivants.

L'identification du toxidrome anticholinergique doit faire rechercher l'ingestion d'antidépresseurs polycycliques, de certains neuroleptiques, de certains antihistaminiques H1, d'antiparkinsoniens, ou de solanacées (*datura*). Elle contre-indique l'administration de flumazénil, au risque de provoquer des convulsions. L'association à des troubles hémodynamiques ou des modifications ECG oriente vers une intoxication par antidépresseur tricyclique.

Syndrome cholinergique

Il est surtout lié à une intoxication par un insecticide anticholinestérasique, de structure carbamate ou organophosphorée. Ces derniers représentent une large famille de composés chimiques développés à partir des années 1940, comme arme chimique puis pesticide. Ils sont largement utilisés dans le monde en agriculture et en médecine vétérinaire, et sont donc à l'origine de fréquentes intoxications, accidentelles (par erreur de déconditionnement) ou volontaires (par ingestion à but suicidaire). Il s'agit d'un problème essentiel de santé publique à l'échelle planétaire. Ainsi, selon l'Organisation mondiale de la santé, il est rapporté environ trois millions de cas d'intoxication sévère et plus de 220 000 décès chaque année, notamment dans les pays en voie de développement [13]. Au Sri Lanka, par exemple, le nombre de décès liés à ces intoxications pourrait représenter le double de celui dû aux maladies infectieuses. À

l'inverse, dans les pays occidentaux, ces intoxications sont devenues rares, les insecticides organophosphorés ayant été progressivement remplacés par d'autres familles moins toxiques, comme les pyréthrinoides.

Le syndrome cholinergique associe les éléments suivants :

- un syndrome muscarinique responsable d'une bradycardie et d'une hypotension ; d'un myosis serré cause de troubles visuels et de douleurs oculaires ; d'une rhinorrhée, hypersialorrhée bronchorrhée et bronchospasme pouvant mimer un œdème aigu du poumon ; et d'une augmentation du péristaltisme abdominal avec douleurs, météorisme, défécation et miction involontaires ;
- un syndrome nicotinique associant une asthénie, des fasciculations avec crampes musculaires, des mouvements involontaires et une paralysie qui peut atteindre les muscles respiratoires. Dans les ganglions paravertébraux, l'action nicotinique s'oppose aux effets muscariniques, entraînant tachycardie, hypertension et élévation des catécholamines circulantes, responsable d'une hyperglycémie, d'une hypokaliémie, d'une hypophosphorémie et d'une acidose lactique ;
- un syndrome central à l'origine d'un état confusionnel, d'une ataxie, voire d'un coma convulsif. L'action sur les centres respiratoires aggrave l'insuffisance respiratoire aiguë et celle sur les centres vasomoteurs et cardiorégulateurs le tableau hémodynamique.

L'intoxication typique aux organophosphorés évolue en trois temps, précoce, intermédiaire et tardif. Le temps précoce associe les trois syndromes à des degrés divers, en fonction de la molécule toxique et du mode d'exposition. Après une ingestion apparaissent d'abord des signes digestifs. Lors d'une exposition par épandage, les manifestations oculaires et centrales (céphalées) apparaissent plus rapidement. Ainsi, lors de l'attentat du métro de Tokyo au gaz sarin, un myosis était observé chez 99 % des victimes symptomatiques [14]. À l'inverse, le tableau cholinergique lié à un insecticide carbamate dure moins de 24 heures et ne se traduit jamais par des signes nicotiniques. Au syndrome cholinergique lié à l'insecticide quel qu'il soit, il faut rajouter des troubles en rapport avec le solvant pétrolier : troubles digestifs, troubles de la vigilance mais surtout pneumonie d'inhalation, cause supplémentaire d'hypoxie.

Ainsi, dans sa forme typique, le diagnostic ne pose pas de problèmes en raison de la richesse sémiologique du tableau clinique. Dans les formes frustes, le diagnostic est plus difficile, surtout lorsque la symptomatologie est à prédominance digestive. Le diagnostic peut alors se baser sur la mesure de l'activité des butyrylcholinestérasés (ou pseudo-cholinestérasés) plasmatiques. Bien que sensible et disponible en urgence, la mesure de cette activité n'est pas spécifique, car pouvant diminuer en cas de grossesse, d'anémie

ou d'insuffisance hépatocellulaire. En cas de doute, il faut recourir à un laboratoire spécialisé pour la mesure de l'activité des acétylcholinestérases exprimées à la surface des globules rouges.

L'identification de signes muscariniques significatifs doit faire administrer en urgence de l'atropine à forte dose en intraveineux (2 à 4 mg d'emblée, en répétant l'injection de 2 mg/10 min). C'est un antagoniste compétitif de l'acétylcholine et donc un antidote toxicodynamique du syndrome muscarinique, agissant en quelques minutes au niveau des récepteurs cholinergiques. L'objectif thérapeutique est l'obtention d'un tarissement des sécrétions et la levée du bronchospasme. Il n'est pas nécessaire d'aboutir à une mydriase, qui doit être plutôt considérée comme un signe de surdosage.

Syndrome adrénérgique

Il associe :

- des signes neurovégétatifs, avec une agitation psychomotrice, une mydriase bilatérale, des sueurs, des tremblements et/ou des convulsions ;
- des signes cardiovasculaires, avec une tachycardie, une hypertension artérielle (pour les toxiques alphastimulants) ou une hypotension (pour les toxiques bêta-2-stimulants), des palpitations et/ou une douleur thoracique ;
- des signes ECG avec une tachycardie sinusale, voire une arythmie ventriculaire ;
- des signes métaboliques avec une hyperglycémie, une acidose lactique, une hypokaliémie de transfert, une hyperleucocytose et/ou une hypophosphorémie.

Ce toxidrome peut être rencontré à la suite d'une intoxication par la cocaïne, les amphétamines, le LSD ou diéthylamide de l'acide lysergique, l'éphédrine ou la caféine (toxiques alphastimulants) ainsi que par la théophylline ou le salbutamol (toxiques bêta-2-stimulants). Une overdose par la cocaïne peut se compliquer d'infarctus du myocarde (par vasospasme coronaire) et d'accident vasculaire cérébral ischémique (par vasoconstriction des vaisseaux cérébraux) ou hémorragique (par poussée d'hypertension artérielle). Chez un patient présentant une poussée hypertensive aux urgences, avec identification d'un toxidrome adrénérgique laissant suspecter une prise de cocaïne, il est alors prudent de ne pas utiliser de bêtabloquant pur à l'origine d'un risque de majoration du spasme coronaire [15] mais de préférer un alpha-bêtabloquant comme la labétolol (Trandate®).

Syndrome sérotoninergique

Le tableau clinique associe [16] :

- des troubles neurologiques avec une agitation, une confusion, des hallucinations, des myoclonies, des tremblements, un syndrome pyramidal, des convulsions, un coma ;
- des troubles neurovégétatifs à type de mydriase, sueurs, tachycardie, tachypnée, hyperthermie, frissons, hypotension artérielle, diarrhées, arrêt respiratoire ;
- des anomalies biologiques telles une hyperglycémie, une hyperleucocytose, une hypokaliémie, une hypocalcémie, une coagulation intravasculaire disséminée, une acidose lactique et une rhabdomyolyse.

Les critères diagnostiques cliniques ont été définis par Sternbach (Tableau 3) [17]. Le diagnostic impose en premier lieu d'éliminer une étiologie métabolique, infectieuse ou un sevrage et de différencier ce tableau toxique d'un autre toxidrome (Fig. 2). Les myoclonies sont généralement au premier plan et sont à rechercher en priorité, comme l'indique le diagramme de Hunter (Fig. 3), ce qui permet de gagner en spécificité lors de la démarche diagnostique [18].

Le syndrome sérotoninergique, de plus en plus fréquent mais sous-estimé en raison de la banalité des signes observés, peut engager le pronostic vital. Il correspond soit à un effet indésirable d'un médicament prosérotoninergique pris à

Tableau 3 Syndrome sérotoninergique (adapté de Sternbach [17])

Anamnèse

Introduction ou augmentation récente des doses d'un agent « prosérotoninergique », en l'absence d'introduction ou modification récente de la posologie d'un neuroleptique

Signes cliniques : Présence d'au moins trois des signes suivants

Fonctions supérieures : confusion (50 %) ; agitation (35 %) ; coma (30 %) ; anxiété (15 %) ; hypomanie (15 %) ; convulsions (12 %) ; céphalées ; insomnie ; hallucinations ; vertiges

Système autonome : fièvre (45 %) ; sueurs abondantes (45 %) ; tachycardie sinusale (35 %) ; hypertension (35 %) ; mydriase (25 %) ; polypnée (20 %) ; hypotension (15 %) ; frissons ; nausées ; flush ; diarrhée ; hypersalivation

Système neuromusculaire : myoclonies (60 %) ; hyperréflexie (50 %) ; rigidité musculaire (50 %) ; hyperactivité (50 %) ; tremblements (45 %) ; incoordination motrice (40 %) ; clonus (20 %) ; signe de Babinski bilatéral (15 %) ; nystagmus ; trismus ; claquement de dents ; opisthotonos ; paresthésies

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit écarter une infection, un trouble métabolique, une pathologie neurologique ou un autre syndrome toxique

	Syndrome sérotoninergique	Syndrome anticholinergique	Syndrome malin NL	Hyperthermie maligne
Toxique	Prosérotoninergique	Anticholinergique	Agoniste dopaminergique	Anesthésique inhalé
Délai	< 12h	< 12h	1 à 3 jours	30 min – 24 h
Signes vitaux	+++	+	+++	++++
Pupilles	Mydriase	Mydriase	N	N
Muqueuses	Sialorrhée	Sécheresse	Sialorrhée	N
Peau	Diaphorèse	Erythème sec	Diaphorèse	Diaphorèse
Bruits digestifs	↑	↓	N ou ↓	↓
Tonus	↑, Mbres inf	↑, N	↑↑	<i>Rigor mortis</i>
ROT	Hyperréflexie, clonus	N	Bradyréflexie	Hyporéflexie
Vigilance	Coma, agitation	Délire, agitation	Stupeur, mutisme coma	Agitation

Fig. 2 Diagnostic différentiel avant d'affirmer l'origine sérotoninergique du tableau clinique

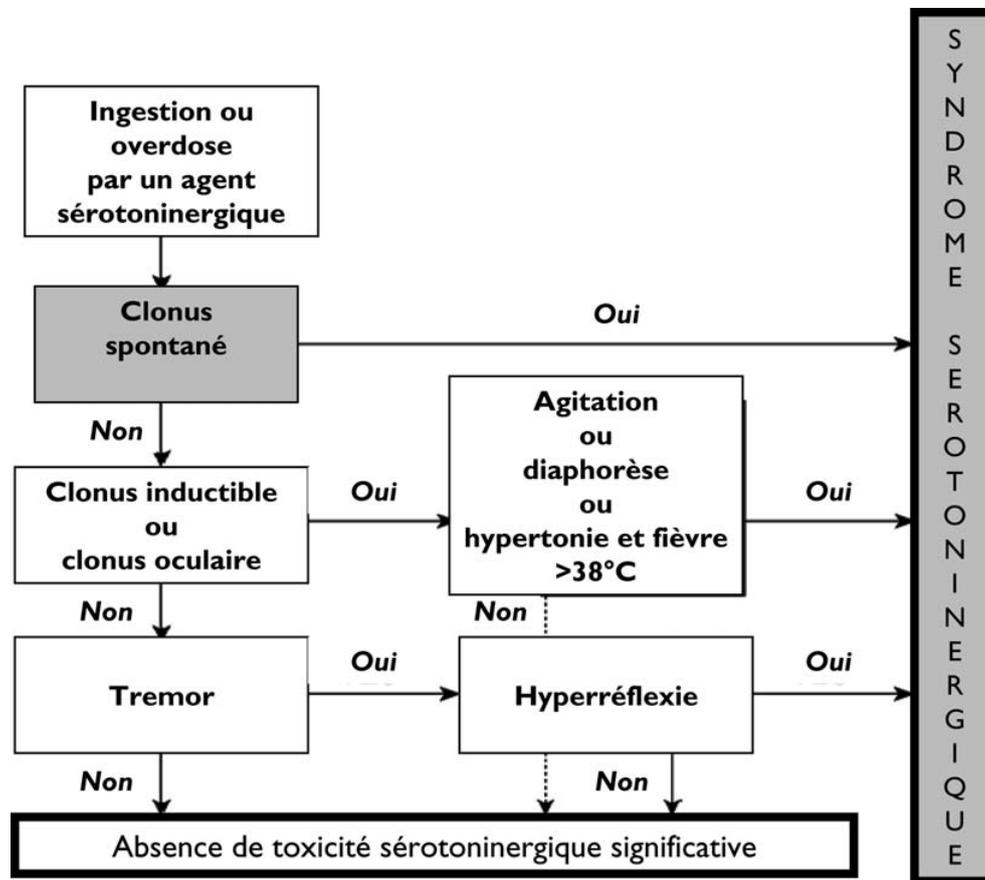


Fig. 3 Diagramme de Hunter pour aider au diagnostic d'un syndrome sérotoninergique

dose pharmacologique et favorisé par une interaction médicamenteuse, soit résulte d'une overdose. Il traduit l'augmentation de l'activité sérotoninergique cérébrale induite par de telles substances comme les IRS, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, le lithium, les antidépresseurs tricycliques, l'ecstasy et le L-tryptophane. Les récepteurs 5-HT_{1A}, voire 5-HT₂, y semblent impliqués. L'identification d'un tel toxidrome impose alors l'arrêt du médicament en cause (lors d'une interaction médicamenteuse) ou une prise en charge symptomatique adaptée pour éviter l'apparition d'une hyperthermie maligne, source de complications multiviscérales et de décès. Dans les formes sévères, il convient de recourir au refroidissement externe, à l'assistance respiratoire, voire à la curarisation. Aucun traitement spécifique n'a fait la preuve de son efficacité sur le syndrome sérotoninergique dans un essai randomisé. L'intérêt de la cyproheptadine (Périactine[®]), voire du dantrolène (Dantrium[®]), a été suggéré.

Syndrome malin des neuroleptiques

Il s'agit d'un effet indésirable de la prise de neuroleptiques et plus rarement d'une conséquence d'une overdose. Ce syndrome doit être évoqué devant un tableau associant une hyperthermie supérieure à 38 °C, une confusion, un trouble de la conscience, une hypertonie généralisée avec hyperréflexie ostéotendineuse des membres, une rigidité des muscles axiaux, des sueurs, une instabilité hémodynamique ainsi qu'une rhabdomyolyse. La fièvre peut dépasser 43 °C et menacer le pronostic vital. Le délai d'apparition des signes va de quelques heures à sept jours pour les neuroleptiques d'action immédiate et de deux à quatre semaines pour les formes retard. Ce tableau doit être distingué d'une hyperthermie maligne liée à un syndrome sérotoninergique (comme à la suite de la consommation d'ecstasy) ou à un produit anesthésique halogéné (Fig. 2). L'identification de ce toxidrome impose alors un traitement symptomatique urgent avec réhydratation massive et refroidissement. Le dantrolène (Dantrium[®]) et la bromocriptine (Parlodel[®]) ont été proposés comme thérapeutiques spécifiques.

Syndrome de sevrage des psychotropes

Un syndrome de sevrage doit être évoqué chez un consommateur dépendant d'un produit stupéfiant en manque et chez tout sujet traité au long cours par un médicament psychotrope et ayant interrompu brutalement son traitement. Les psychotropes à l'origine d'un sevrage sont surtout les benzodiazépines, les opiacés, le méprobamate et l'éthanol. Le tableau s'installe dans un délai de 6 à 24 heures après le sevrage, et jusqu'à cinq jours pour les benzodiazépines. Le mécanisme d'action s'explique, selon le produit en cause, par une dysrégulation des systèmes GABAergique inhibiteur

et glutamate excitateur ou par une hyperstimulation adrénergique et sérotoninergique [5,19]. L'utilisation des antidotes pharmacodynamiques (flumazénil ou naloxone) peut précipiter un sevrage aigu et justifie dès lors une administration titrée et parfaitement monitorée.

Le tableau associe une inversion du rythme nyctéméral, une insomnie, des céphalées, hallucinations visuelles ou auditives, une agitation et une agressivité et peut conduire aux convulsions, voire au coma. Des signes neurovégétatifs sont possibles, comme une diarrhée, une mydriase, une hyperthermie, des sueurs, une chair de poule, une tachycardie et des crampes. Le traitement comporte la réintroduction du médicament interrompu ou l'introduction d'un substitutif ou d'une sédation.

Effet stabilisant de membrane

L'effet stabilisant de membrane, appelé « effet *quinidine-like* », correspond à l'inhibition du canal sodique responsable du courant sodique entrant dans la cellule en phase 0 du potentiel d'action. Cette propriété contribue à l'action pharmacologique de certaines molécules, tels les agents anesthésiques ou antiarythmiques, alors que, pour d'autres molécules, elle n'apparaît qu'aux doses toxiques (Tableau 4).

L'intoxication avec effet stabilisant de membrane est à l'origine d'une surmortalité et donne un tableau clinique associant des troubles cardiovasculaires, neurologiques, respiratoires et métaboliques [20,21]. Les troubles cardiaques se manifestent précocement sur l'ECG par un aplatissement des ondes T, un allongement de l'espace QT (sauf pour les antiarythmiques de classe IC), puis un élargissement des complexes QRS (à rechercher au mieux sur la dérivation DII), signant le blocage de la conduction intraventriculaire (Tableau 5 et Fig. 4). Le risque principal à redouter est la survenue d'une arythmie ventriculaire, qui augmente de façon parallèle à l'élargissement des QRS (Tableau 2) [12] : pour des QRS inférieurs ou égaux à 100 ms, le risque est absent ; pour des QRS entre 100–160 ms, il est faible (10 %) ; pour des QRS supérieurs ou égaux à 160 ms, les troubles du rythme ventriculaire sont fréquents (50 %). Certains auteurs ont proposé d'autres indices ECG pour prédire ce risque, telle la déviation axiale droite des 40 dernières millisecondes (T40-ms) du QRS supérieur ou égal à 120° ou l'amplitude de l'onde R (≥ 3 mm) en aVR et le rapport R/S en aVR. Un article récent propose une façon simple de calculer le T40-ms [22].

Des aspects régressifs de syndrome de Brugada ont aussi été décrits à l'ECG, notamment avec les antidépresseurs tricycliques (incidence 15 %), voire la cocaïne ou les antiarythmiques de classe I, sans qu'une valeur plus péjorative leur ait été associée [23,24]. Aux anomalies ECG peut s'associer un état de choc de mécanisme cardiogénique, mais parfois également avec une composante de vasoplégie artérielle. Un

Tableau 4 Toxiques avec effet stabilisant de membrane et cardiotoxiques sans effet stabilisant de membrane	
Classes pharmacologiques	Produits
<i>Toxiques avec effet stabilisant de membrane</i>	
Antiarythmiques de la classe I de Vaughan Williams	Quinidine, lidocaïne, phénytoïne, mexilétine, cibenzoline, tocaïnide, procaïnamide, disopyramide, flécaïnide, propafénone...
β-bloquants	Propranolol, acébutolol, nadoxolol, pindolol, penbutolol, labétalol, métoprolol, oxprénolol
Antidépresseurs polycycliques	Amitriptyline, imipramine, clomipramine, dosulépine, maprotiline
Antiépileptique	Carbamazépine
Neuroleptiques	Phénothiazines
Antalgiques	Dextropropoxyphène
Antipaludéens	Chloroquine, quinine
Récréatifs	Cocaïne
<i>Toxiques sans effet stabilisant de membrane</i>	
Inhibiteurs calciques d'action cardiaque prédominante	Nifédipine, nicardipine, vérapamil, diltiazem, nimodipine, amlodipine, nitrendipine, bépridil perhexiline
Autres cardiotropes	Méprobamate, colchicine, bêtabloquants sans effet stabilisant de membrane, certains antihistaminiques H1, organophosphorés, aconit, if, syndrome scombroidé...

Tableau 5 Principaux signes à l'électrocardiogramme de l'effet stabilisant de membrane	
Le signe le plus précoce est un aplatissement diffus des ondes T	
Un allongement du QT avec $QT/QT_c > 1$ est très spécifique et relativement précoce	
Un élargissement de la durée du QRS (à mesurer dans la dérivation D2)	
Autres signes :	<ul style="list-style-type: none"> - Déviation axiale droite des QRS - Aspect de syndrome de Brugada - Élargissement de l'espace PR - Allongement de l'onde P
QT _c = QT corrigé.	

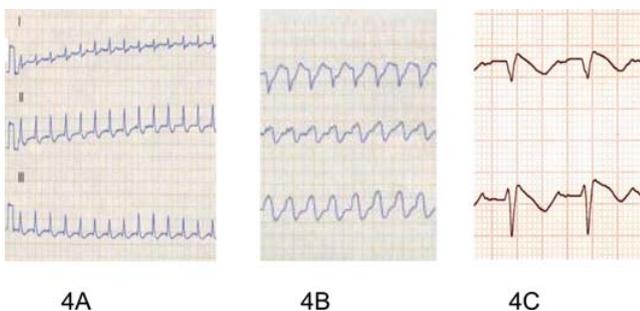


Fig. 4 Aspects électrocardiographiques d'une intoxication par antidépresseurs tricycliques : tachycardie sinusale liée à l'effet anticholinergique (1A), effet stabilisant de membrane avec élargissement des QRS (1B) et « syndrome de Brugada » avec élévation du point J et segment ST descendant ou concave vers le haut en hamac (1C)

coma volontiers convulsif peut résulter d'un effet toxique spécifique cérébral, mais aussi de l'hypoperfusion cérébrale secondaire à l'état hémodynamique. La dépression respiratoire liée au coma est modérée. Les intoxications graves par les bêtabloquants lipophiles peuvent induire une apnée centrale. Le dextropropoxyphène peut provoquer une dépression respiratoire centrale avec bradypnée, par stimulation des récepteurs mu opiacés. L'hypoxie et l'acidose aggravent l'effet stabilisant de membrane sur le cœur. Dans les formes graves, un syndrome de détresse respiratoire aigu apparaît de façon retardée en l'absence d'inhalation et peut se compliquer, comme pour la nivaquine, d'hémorragie intra-alvéolaire. À l'hypoxie et à l'acidose respiratoire s'associent une acidose métabolique lactique, secondaire au collapsus ou aux convulsions répétées ainsi qu'une hypokaliémie de transfert précoce et transitoire. L'hypokaliémie

Tableau 6 Orientation devant une acidose métabolique à trou anionique augmenté	
Acidose métabolique à trou anionique ($[(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-)] > 17 \text{ meq/l}$) augmenté	
L'augmentation des lactates explique le trou anionique	L'augmentation des lactates n'explique pas le trou anionique
<i>Mécanismes non toxiques</i>	<i>Mécanismes non toxiques</i>
Collapsus cardiovasculaire	Insuffisance rénale (rétention d'acides fixes)
Sepsis sévère	Acidocétose (diabète, jeûne, éthyliste chronique)
Convulsions généralisées et répétées	
Insuffisance hépatocellulaire	
Ischémie tissulaire grave (mésentérique)	
<i>Mécanismes toxiques</i>	<i>Mécanismes toxiques</i>
Metformine et autres biguanides	Salicylés
Cardiotoxiques (état de choc)	Éthylène glycol (métabolisé en acide glycolique)
Paracétamol (insuffisance hépatocellulaire)	Méthanol (métabolisé en acide formique)
Cyanure	Paraldéhyde (métabolisé en acétate)
Théophylline et autres adrénérgiques	
Propylène glycol	
Monoxyde de carbone (élévation modérée)	
Effets secondaires des traitements antirétroviraux	

est particulièrement marquée dans les intoxications graves par la chloroquine. Une hypoglycémie a été rapportée lors d'intoxications par le disopyramide.

L'identification d'un effet stabilisant de membrane sur l'ECG impose l'administration d'un sel de sodium hypertonique (bicarbonate ou lactate molaire de sodium), avec comme objectif l'affinement des QRS sur l'ECG pour réduire le risque d'arythmie ventriculaire [25].

Acidose métabolique à trou anionique augmenté

En présence d'une anamnèse et d'un tableau clinique compatibles, l'hypothèse d'une intoxication doit être évoquée devant toute acidose métabolique à trou anionique élevé ($[(\text{Na}^+) + (\text{K}^+) - [(\text{HCO}_3^-) + (\text{Cl}^-)]]$, N : 12–16 meq/l) (Tableau 6). L'association d'une hyperpnée, de troubles neurosensoriels (dont des acouphènes ou une hypoacousie), d'une déshydratation, d'une hyperthermie et de sueurs doit faire rechercher une intoxication par l'aspirine et ses dérivés. Le patient ayant ingéré un alcool toxique est peu symptomatique dans les 12 premières heures suivant l'ingestion. Par la suite apparaissent une hyperpnée et des signes de toxicité lésionnelles d'organe : troubles visuels pour le méthanol et insuffisance rénale pour l'éthylène glycol [26]. La mesure du trou osmolaire (différence entre osmolarité mesurée par méthode du delta cryoscopique et osmolarité calculée : $1,86 [\text{Na}^+] + [\text{urémie}] + [\text{glycémie}]/0,93$, en mmol/l, N : 10–15 mosmol/kg) témoigne de la présence d'osmoles de faible poids moléculaire et en forte concentration. Un trou osmolaire supérieur ou égal à 25 mosmol/kg chez un patient en acidose métabolique avec un trou anionique augmenté supérieur ou égal à 17 meq/l est évocateur d'une intoxication

par alcool ou glycol, sans pour autant en être spécifique (Tableau 7). Le trou osmolaire est le plus souvent nul à la phase tardive de l'intoxication, alors même que l'acidose métabolique est la plus profonde [27]. À l'inverse, l'absence de trou anionique ne doit jamais écarter une intoxication vue précocement. Le diagnostic positif est au final apporté par le dosage spécifique du glycol ou de l'alcool toxique dans le plasma et/ou les urines en chromatographie en phase gazeuse, ou liquide de haute performance ou par une méthode enzymatique.

En raison de son potentiel lésionnel, dès la suspicion d'une intoxication plausible par un alcool toxique devant une acidose métabolique à trou anionique élevé non expliqué par l'élévation des lactates, il convient d'administrer une

Tableau 7 Diagnostic différentiel devant une augmentation du trou osmolaire ($> 25 \text{ mosmol/kg}$) et/ou du trou anionique ($> 17 \text{ meq/l}$)

Diagnostic	Trou osmolaire	Trou anionique
Éthanol	Augmenté	Normal
Éthylène glycol	Augmenté	Augmenté
Méthanol	Augmenté	Augmenté
Isopropanol	Augmenté	Normal
Autres alcools toxiques	Augmenté	Rarement augmenté
Acidose lactique	Normal	Augmenté
Acidocétose	Faiblement augmenté	Augmenté
Insuffisance rénale aiguë	Normal	Faiblement augmenté

dose de charge de fomépizole (15 mg/kg en intraveineux ou per os), un inhibiteur compétitif de l'alcool déshydrogénase, afin de bloquer le métabolisme éventuel de l'alcool et d'arrêter la production de ses métabolites toxiques [26]. L'administration de l'antidote ne doit pas attendre la confirmation analytique du diagnostic.

Conclusion

L'orientation étiologique devant un sujet suspect d'intoxication nécessite de conduire un interrogatoire précis pour préciser l'anamnèse, d'effectuer un examen clinique approfondi, un ECG et, le cas échéant, de demander une analyse biologique de routine, à la recherche d'un toxidrome. Les décisions thérapeutiques d'urgence sont basées sur l'orientation clinique initiale. Devant un patient comateux, le dépistage par immunochimie des psychotropes et des produits stupéfiants n'a pas de place pour la prise en charge en urgence du patient. La seule analyse toxicologique permettant de poser un diagnostic de certitude, d'émettre un pronostic éventuel et de permettre, si nécessaire, une surveillance du patient est le dosage toxicologique, qui sera orienté par la démarche clinique initiale, basée sur les toxidromes.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al (2010) 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 48:979–1178
- Villa A, Cochet A, Guyodo G (2008) Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. *Rev Prat* 58:825–31
- Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, et al (2006) Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation* 15:332–42
- Mégarbane B, Baud F (2000) Intoxications aiguës médicamenteuses. *Encyclopédie médico-chirurgicale, toxicologie pathologie professionnelle*. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris
- Hachelaf M, Capellier G, Danel V (2006) Les toxidromes. *Réanimation* 15:364–9
- Gueye PN, Hoffman JR, Taboulet P, et al (1996) Empiric use of flumazenil in comatose patients: limited applicability of criteria to define low risk. *Ann Emerg Med* 27:730–5
- Hoffman JR, Schriger DL, Luo JS (1991) The empiric use of naloxone in patients with altered mental status: a reappraisal. *Ann Emerg Med* 20:246–52
- Mégarbane B, Buisine A, Jacobs F, et al (2010) Prospective comparative assessment of buprenorphine overdose with heroin and methadone: clinical characteristics and response to antidotal treatment. *J Subst Abuse Treat* 38:403–7
- Kintz P (2001) Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci Int* 12:65–9
- Hulten BA, Adams R, Askenasi R, et al (1992) Predicting severity of tricyclic antidepressant overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 30:161–70
- Taboulet P, Michard F, Muszynski J, et al (1995) Cardiovascular repercussions of seizures during cyclic antidepressant poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 33:205–11
- Boehnert MT, Lovejoy FH (1985) Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *N Engl J Med* 313:474–9
- Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH (2008) Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 371:597–607
- Nozaki H, Hori S, Shinozawa Y, et al (1997) Relationship between pupil size and acetylcholinesterase activity in patients exposed to sarin vapor. *Intensive Care Med* 23:1005–7
- Hoffman RS (2010) Treatment of patients with cocaine-induced arrhythmias: bringing the bench to the bedside. *Br J Clin Pharmacol* 69:448–57
- Boyer EW, Shannon M (2005) The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 352:1112–20
- Sternbach H (1991) The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 148:705–13
- Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM (2007) Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust* 187:361–5
- Marie N (2009) Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés et aux cannabinoïdes. *Réanimation* 18:626–32
- Seeger DL (2006) A critical reconsideration of the clinical effects and treatment recommendations for sodium channel blocking drug cardiotoxicity. *Toxicol Rev* 25:283–96
- Kolecki PF, Curry SC (1997) Poisoning by sodium channel blocking agents. *Crit Care Clin* 13:829–48
- Sanaei-Zadeh H, Zamani N, Shahmohammadi F (2011) Methods for the measurement of the terminal 40-millisecond (T40-ms) frontal plane axis in tricyclic antidepressant poisoning. *Resuscitation* 82:1255–6
- Goldgran-Toledano D, Sideris G, Kevorkian JP (2002) Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. *N Engl J Med* 346:1591–2
- Monteban-Kooistra WE, van den Berg MP, Tulleken JE, et al (2006) Brugada electrocardiographic pattern elicited by cyclic antidepressants overdose. *Intensive Care Med* 32:281–5
- Mégarbane B, Deye N, Baud FJ (2009) Assistance circulatoire périphérique au cours des intoxications aiguës par cardiotropes. *Réanimation* 18:428–38
- Mégarbane B, Brahmî N, Baud F (2001) Intoxication aiguë par les glycols et alcools toxiques : diagnostic et traitement. *Réanimation* 10:426–34
- Hovda KE, Hunderi OH, Rudberg N, et al (2004) Anion and osmolal gaps in the diagnosis of methanol poisoning: clinical study in 28 patients. *Intensive Care Med* 30:1842–6