

COMMENT JE TRAITE ...

L'intoxication aux antidépresseurs tricycliques : efficacité potentielle d'un traitement par émulsion lipidique

G. BERTHE (1), M. TONGLET (2), X. BERTRAND (3), S. DEGESVES (4)

RÉSUMÉ : L'intoxication aux antidépresseurs tricycliques n'est pas rare et peut engager le pronostic vital du patient. La prise en charge classique est bien connue (chélateurs gastro-intestinaux, bicarbonate de sodium, benzodiazépines, amines vasoactives). Il y a quelques années, un traitement par émulsion lipidique, jusque-là utilisé dans les intoxications aux anesthésiques locaux, a été testé avec succès dans les intoxications aux tricycliques en arrêt cardio-respiratoire. Nous sommes, actuellement, incapables d'expliquer le fonctionnement exact de ce traitement, mais il pourrait avoir une place dans la prise en charge des intoxications aux tricycliques avec instabilité hémodynamique échappant au traitement conventionnel.

MOTS-CLÉS : *Intoxication – Tricyclique – Emulsion lipidique – Etat de choc*

**HOW I TREAT ... A POISONING WITH TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS :
POTENTIAL ROLE OF A TREATMENT WITH LIPID EMULSION**

SUMMARY : Poisoning with tricyclic antidepressants is common and can be life-threatening. The classic management is well known (chelating gastrointestinal, sodium bicarbonate, benzodiazepine, norepinephrine). A few years ago, a treatment with lipid emulsion, previously used in local anesthetics poisoning, has been successfully tested in tricyclic poisoning with cardiac arrest. We are currently unable to explain the exact mechanism of this treatment but it could have a place in the treatment of severe tricyclic poisoning with hemodynamic instability in addition to the conventional treatment.

KEYWORDS : *Poisoning – Tricyclic – Lipid emulsion – Shock*

INTRODUCTION

L'intoxication aux antidépresseurs tricycliques peut causer des perturbations cardiovasculaires et neurologiques sévères, susceptibles d'engager le pronostic vital du patient.

Du point de vue cardiaque, les tricycliques à hautes doses peuvent avoir un effet pro-arythmogène sévère. Les traitements standards consistent en l'administration d'agents chélateurs gastro-intestinaux, d'aminos vasoactives, de benzodiazépines comme anti-convulsivants et de solutions de bicarbonate de sodium.

L'émulsion lipidique intraveineuse est recommandée dans les intoxications aux agents anesthésiques locaux avec collapsus cardiovasculaire.

Nous décrivons ici un cas de collapsus cardiovasculaire sur intoxication aux tricycliques traité, avec succès, par émulsion lipidique intraveineuse, puis, nous synthétiserons la prise en charge complète des intoxications aux tricycliques, en terminant par une discussion à

propos de la place du traitement par émulsion lipidique.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 45 ans est admise dans notre Service d'Urgence après avoir ingéré 190 comprimés d'amitriptyline 50 milligrammes sur une période d'une heure. A son arrivée, elle est dans le coma et présente d'emblée des signes de choc avec une tachycardie à 130 battements par minute et une pression artérielle systolique à 50 mmHg. Elle est intubée et ventilée et reçoit une première administration de benzodiazépines pour prévenir la survenue de convulsions. L'état de choc nécessite rapidement un support par amines vasoactives avec noradrénaline intraveineuse en perfusion continue. L'électrocardiogramme (ECG) initial met en évidence une tachycardie sinusale avec élargissement des QRS à plus de 0.20 secondes (Figure 1).

Après mise en place d'une sonde nasogastrique, un lavage gastrique est réalisé et du charbon activé est administré.

Conformément aux recommandations et malgré l'absence d'acidose, trois bolus consécutifs de 100 millilitres de bicarbonate de sodium intraveineux sont administrés et permettent un raccourcissement très modéré des QRS, mais sans réelle amélioration de l'hémodynamique avec persistance de l'hypotension et de la nécessité du support vasoactif.

Une dose de charge de 100 ml d'Emulsion Lipidique Intraveineuse (ELI) est alors débutée, suivie d'une perfusion continue de 400

(1) Assistante SMU, Service des Urgences CHU, Site Notre-Dame des Bruyères, Liège, Belgique.

(2) Médecin SMU, Service des Urgences CHU, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(3) Interniste Urgentiste, Service des Urgences, CHR de la Citadelle, Liège, Belgique.

(4) Anesthésiste Urgentiste, Chef de service, Service des Urgences et du SMUR, CHR de la Citadelle, Liège, Belgique.

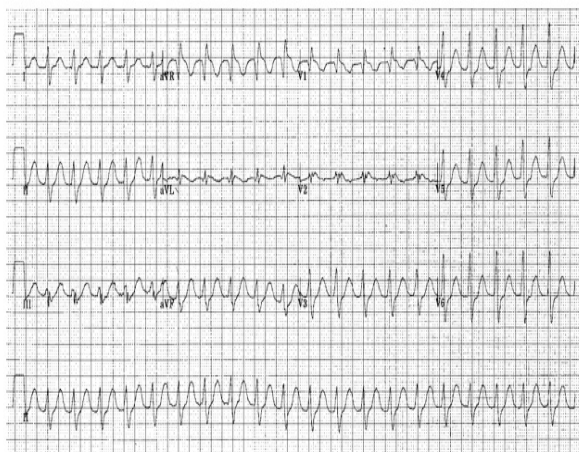


Figure 1. Tachycardie à QRS larges (ECG au début de la prise en charge).

ml en 30 minutes. Rapidement, une amélioration hémodynamique est remarquable, avec réduction progressive des drogues vasoactives jusqu'à leur arrêt complet. L'hémodynamique est alors stabilisée avec tachycardie à QRS fins (fig 2), pression artérielle normale et débit cardiaque mesuré par thermodilution à 10 litres/minute.

Le traitement par benzodiazépines et la ventilation mécanique sont alors poursuivis durant les 48 heures suivantes en raison de la toxicité neurologique des tricycliques et l'évolution est, au final, très favorable.

PRISE EN CHARGE GÉNÉRALE

Nous synthétiserons la prise en charge selon l'algorithme anglo-saxon ABCDE.

A. «AIRWAY»

La priorité est la libération et la protection des voies aériennes du patient (avec respect de l'axe tête-cou-tronc, notamment en cas de traumatisme associé). Les patients en état d'intoxication ont fréquemment une altération de l'état de conscience et ne sont donc plus capables de contrôler et de sécuriser leurs voies aériennes. Dans ces conditions, une intubation et une ventilation invasive doivent être réalisées rapidement.

B. «BREATHING»

Il faut ensuite évaluer la fonction respiratoire du patient. Est-elle efficace ? Suffisante ?

En cas d'intubation/ventilation, les paramètres ventilatoires initiaux sont des paramètres classiques et seront à adapter en fonction de l'évolution et des données biologiques (pH

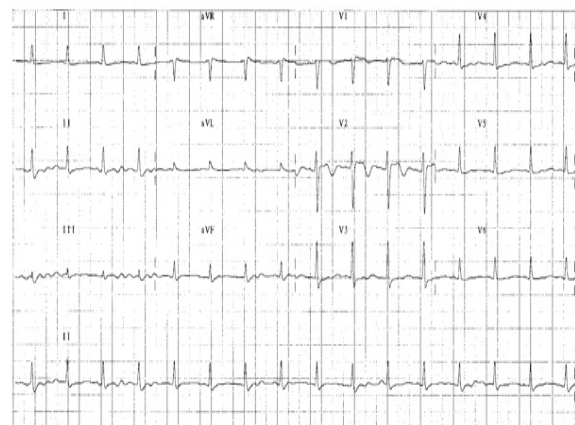


Figure 2. Tachycardie à QRS fins (ECG après traitement).

artériel). Certains proposent une hyperventilation afin d'induire une alcalose respiratoire.

C. «CIRCULATION»

L'étape suivante consiste à évaluer rapidement la fonction circulatoire du patient. Il faut monitoriser le patient et réaliser un ECG 12 dérivations. Lors d'une intoxication aux tricycliques, on peut observer une hypotension artérielle, un élargissement du QRS (> 100 ms) et des arythmies ventriculaires.

En cas d'hypotension artérielle, un remplissage par du liquide salin isotonique est conseillé (bolus de 250-500 ml intraveineux (IV), à répéter selon la réponse). Un bolus de 100 ml de salin hypertonique 3 % peut être réalisé et répété après 10 minutes si besoin. Si l'hypotension persiste, il est recommandé de démarrer un traitement avec du bicarbonate de sodium (1, 2). Le traitement est à débiter en cas d'élargissement du QRS > 100 ms ou en cas d'arythmie ventriculaire. On initie le traitement à la dose de 1 à 2 mEq/kg de bicarbonate de sodium en IV. Cette dose peut être répétée après 5 minutes si nécessaire. S'il n'y a pas d'amélioration malgré ce traitement, une perfusion de bicarbonate de sodium en IV continu devra être débutée (150 mEq de bicarbonate de sodium dans 1 l de glucosé 5 %, à raison de 250 ml/h chez l'adulte). Un traitement complémentaire par du magnésium en IV (1 à 2 g en 15 minutes) et par de la lidocaïne en IV (bolus de 1 à 1,5 mg/kg, puis perfusion au débit de 1 à 4 mg/min) peut également être initié si l'arythmie est réfractaire. Les traitements médicamenteux anti-arythmiques classiques doivent être évités. Les anti-arythmiques de la classe Ia et Ic sont contre-indiqués (en raison d'une majoration

de la toxicité cardiaque). L'utilisation d'amiodarone, de bêta-bloquants et de vérapamil est déconseillée.

Si, malgré tous les traitements entrepris, l'état de choc persiste ou si le patient est en arrêt cardio-respiratoire, un traitement par une émulsion lipidique (ELI) 20 % doit être débuté (3, 4).

Le schéma proposé par l'ASRA (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine) est le suivant (5) :

- 1,5 ml/kg en bolus IV (sur 1 minute) d'ELI 20 %. Le bolus peut être répété 1 à 2 fois;
- ensuite, perfusion IV continue d'ELI 20 % à 0,25 ml/kg/min;
- si on observe une hypotension artérielle persistante, la vitesse de la perfusion peut être majorée à 0,5 ml/kg/min;
- la perfusion doit être maintenue au moins 10 minutes après la stabilisation cardiaque;
- le dosage maximal recommandé est de 10 ml/kg d'ELI durant les 30 premières minutes.

Une surveillance continue des paramètres hémodynamiques et biologiques du patient est nécessaire.

D. «DISABILITY»

Il convient également d'évaluer la fonction neurologique du patient. En cas de convulsions ou d'agitation, l'utilisation de lorazépam 1 mg IV ou de diazépam 5 mg IV est recommandée. Cette dose pourra être répétée toutes les 5 à 10 minutes si besoin. Si ces molécules sont contre-indiquées, on peut utiliser des barbituriques.

E. «EXPOSURE»

Le charbon activé à raison de 1g/kg (maximum de 50 g) peut également être administré si l'ingestion a eu lieu dans les deux heures précédant l'admission. Cette thérapeutique est bien entendu contre-indiquée en cas d'obstruction intestinale, d'iléus ou de perforation intestinale ou gastrique. Notons que le lavage gastrique est contre-indiqué car il favorise l'arythmie cardiaque. Enfin, il faut lutter contre l'hypothermie.

DISCUSSION CONCERNANT L'UTILISATION D'ELI

L'utilisation d'ELI a été initialement étudiée dans le cadre d'arrêts cardiaques ou de troubles du rythme sévères survenant dans les suites immédiates de l'administration d'agents anes-

thésiques locaux à doses importantes. Plusieurs études animales ont été publiées (6), jusqu'au premier cas décrit chez l'homme par Rosenblat et coll. (7). Un collectif, nommé le LIPAEMIC Study Group, fut créé avec pour but de collecter les données relatives à ce type de traitement (8). Le recours à l'ELI a, par la suite, été envisagé dans des situations d'intoxications à d'autres substances réputées pro-arythmogènes telles que le vérapamil (9), la quétiapine ou la sertraline (10).

C'est récemment, en 2010, qu'Engels et Davidow décrivent le premier cas d'intoxication sévère aux tricycliques (amitriptyline) avec arrêt cardiaque, traité avec succès par ELI (11). Les tricycliques possèdent des propriétés pharmacologiques variées ayant des effets sur le système nerveux central et cardiovasculaire, d'où leur toxicité potentielle. L'injection d'une ELI est présumée avoir des effets positifs sur cette toxicité via divers mécanismes qui sont imparfaitement connus (6, 12).

Un premier mécanisme évoqué est que l'ELI crée une fuite brutale de la concentration intravasculaire libre des molécules liposolubles en les attirant vers la voie d'élimination lipidique par passage intrahépatique (théorie du cloisonnement).

Un second mécanisme (théorie de l'amélioration métabolique) serait une augmentation des apports énergétiques cardiaques sous forme d'acides gras permettant de surmonter l'obstacle métabolique généré par les substances cardiotoxiques. Cette théorie ne permet pas d'expliquer les effets bénéfiques mis en évidence pour les effets secondaires neurotoxiques, les neurones utilisant préférentiellement le glucose pour leur métabolisme énergétique. Cependant, les anesthésiques locaux et, potentiellement, d'autres drogues telles que les tricycliques, altèrent le transport d'acides gras au sein des mitochondries des cellules myocardiques par inhibition de la carnitine acylcarnitine translocase. L'apport d'acides gras par l'ELI pourrait contribuer à compenser ce déficit.

Enfin, un troisième mécanisme par activation des canaux calcium-voltage dépendants est évoqué, avec augmentation du calcium cytosolique et augmentation de la contractilité myocardique. Le mécanisme d'action n'est pas, à ce jour, élucidé et pourrait être une combinaison de ces différents mécanismes.

CONCLUSION

L'intoxication sévère aux antidépresseurs tricycliques peut entraîner un état de choc et des arythmies malignes nécessitant un traitement rapide. Celui-ci associera un apport important en bicarbonate de sodium, un remplissage vasculaire, l'usage de vasopresseurs et d'ELI en cas d'échec des mesures précédentes. Il prendra également en compte la protection des voies aériennes et le risque de convulsions. Bien que l'utilisation d'ELI dans ce contexte ne repose pas sur un haut niveau de recommandation, elle est proposée comme une solution potentielle en cas d'instabilité hémodynamique sévère ou d'arrêt cardiaque dans le décours d'une intoxication par substance liposoluble.

BIBLIOGRAPHIE

- Hoffman JR, Votey SR, Bayer M, et al.— Effect of hypertonic sodium bicarbonate in the treatment of moderate-to-severe cyclic antidepressant overdose. *Am J Emerg Med*, 1993, **11**, 336-341.
- Brucoleri RE, Burns MM.— A literature review of the use of sodium bicarbonate for the treatment of QRS widening. *J Med Toxicol*, 2016, **12**, 121-129.
- Blaber MS, Khan JN, Brebner JA, et al.— «Lipid rescue» for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *J Emerg Med*, 2012, **43**, 465-467.
- Kiberd MB, Minor SF.— Lipid therapy for the treatment of a refractory amitriptyline overdose. *CJEM*, 2012, **14**, 193-197.
- American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine.— *Checklist for treatment of local anesthetic systemic toxicity*. En ligne : <https://www.asra.com/advisory-guidelines/article/3/checklist-for-treatment-of-local-anesthetic-systemic-toxicity>. Consulté le 23 mars 2016.
- Turner-Lawrence DE, Kerns W.— Intravenous fat emulsion : a potential novel antidote. *Toxicol Rev J Med Toxicol*, 2008, **4**, 109-114.
- Rosenblat MA, Abel M, Fischer GW, et al.— Successful use of a 20 % lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology*, 2006, **105**, 217-218.
- Weinberg G, Picard J, Meek T, et al.— *Lipid Registry*. En ligne : <http://www.lipidrescue.org>. Consulté le 14 janvier 2016.
- Young AC, Velez L, Kleinschmidt KC.— Intravenous fat emulsion therapy for the intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation*, 2009, **80**, 591-593.
- Finn SDH, Uncles D, Willers J, et al.— Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with intralipid. *Anesthesia*, 2009, **64**, 191-194.
- Engels P, Davidow J.— Intravenous fat emulsion to reverse haemodynamic instability from intentional amitriptyline overdose. *Resuscitation*, 2010, 1037-1039.
- Cao D, Heard K, Foran M, et al.— Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature. *J Emerg Med*, 2015, **48**, 387-397.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr G. Berthe, Service des Urgences, CHU, Site Notre-Dame des Bruyères, 4000 Liège, Belgique.
Email : dr.gberthe@gmail.com