



HAL
open science

Traitement des intoxications sévères aux inhibiteurs calciques par dialyse à l'albumine avec la technique MARS™ : intérêts et limites

Laetitia Sütterlin

► To cite this version:

Laetitia Sütterlin. Traitement des intoxications sévères aux inhibiteurs calciques par dialyse à l'albumine avec la technique MARS™ : intérêts et limites. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03625022

HAL Id: dumas-03625022

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03625022v1>

Submitted on 30 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 248

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Traitement des intoxications sévères aux inhibiteurs calciques par
dialyse à l'albumine avec la technique MARS™ : intérêts et limites

Présentée et soutenue publiquement
le 16 octobre 2018

Par

Laetitia SÜTTERLIN

Née le 25 janvier 1987 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Bruno Mégarbane, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Jean-Luc Diehl, PU-PH Président

M. Le Professeur Antoine Vieillard-Baron, PU-PH

M. Le Docteur François Philippart, PH

RÉSUMÉ

Contexte : Les intoxications aux inhibiteurs calciques sont rares mais graves. Plusieurs cas cliniques rapportés dans la littérature suggèrent un possible intérêt pour la dialyse à l'albumine par le système de suppléance MARS™.

Objectif : Déterminer le taux d'extraction du toxique par dialyse à l'albumine avec le système MARS™ chez des patients admis en réanimation pour intoxication sévère aux inhibiteurs calciques.

Méthode : Les patients hospitalisés en Réanimation Médicale et Toxicologique de l'Hôpital Lariboisière pour intoxication par inhibiteur calcique bénéficient, dans les cas les plus graves, d'une dialyse à l'albumine. Le dosage plasmatique régulier des toxiques est réalisé de façon habituelle dans le service. Dans le cadre de la dialyse à l'albumine, des prélèvements complémentaires ont été effectués sur les différentes étapes du circuit du MARS™. Le coefficient d'extraction a été calculé de façon globale et sur les différents éléments du circuit.

Résultats : Dix-sept patients intoxiqués ont été inclus en six ans. Cinq patients avaient ingéré de l'amlodipine, trois du diltiazem (dont une co-intoxication au vérapamil), trois de la nifédipine (dont une co-intoxication au vérapamil) et huit du vérapamil. Six patients sont décédés. Tous les patients ont bénéficié d'au moins une séance de dialyse à l'albumine par le système MARS™. Les coefficients d'extraction globale étaient plutôt faibles, de l'ordre de 0 à 12 % dont la part principale (40 - 70 %) était due à la colonne de charbon du système.

Conclusion : Les intoxications aux inhibiteurs calciques peuvent être graves et réfractaires aux traitements habituels. En se basant sur nos données, la contribution de la dialyse à l'albumine par le système MARS™ à l'élimination du toxique est plutôt limitée, même si un effet bénéfique clinique a pu être observé chez une majorité de patients et dont le mécanisme exact reste à clarifier.

Mots-clefs : intoxication, inhibiteur calcique, MARS™, pharmacodynamie, pharmacocinétique, extraction

ABSTRACT

MANAGEMENT OF SEVERE CALCIUM CHANNEL BLOCKER POISONINGS USING ALBUMIN DIALYSIS BY THE MARS™ SYSTEM: BENEFITS AND LIMITS

Background: Calcium channel blocker poisonings are rare but life-threatening. Based on limited case reports published in the literature, possible benefit of albumin dialysis by the MARS™ system was suggested.

Objective: We aimed to determine the toxicant extraction rates by albumin dialysis using the MARS™ system in severely calcium channel blocker-poisoned patients managed in the intensive care unit.

Method: Severely calcium channel blocker-poisoned patients admitted in the Department of Medical and Toxicological Critical Care of Lariboisière hospital are treated by albumin dialysis using the MARS™ system. Quantification of the plasma concentrations of the involved toxicants is routinely performed. In selected patients treated with albumin dialysis, the different components of the MARS™ circuit were sampled. The extraction ratios were calculated for the whole system and the different circuit components.

Results: Seventeen poisoned patients were included during six years, corresponding to five amlodipine, three diltiazem (of which one with verapamil co-ingestion), three nifedipine (of which one with verapamil co-ingestion) and eight verapamil poisonings. Six patients died. All patients were managed with at least one albumin dialysis session using the MARS™ system. The overall extraction ratios were relatively low in the 0-12 % range, mainly due to the charcoal column of the system (40-70 %).

Conclusion: Calcium channel blocker poisonings may be severe and refractory to the usual treatments. Based on our findings, MARS™ contribution to the drug elimination seems limited although beneficial clinical effects were observed. However, the exact mechanism of such benefit remains to be clarified.

Keywords: poisoning, calcium channel blocker, MARS™, pharmacodynamics, pharmacokinetics, extraction

REMERCIEMENTS

Au Pr Bruno Mégarbane pour m'avoir proposé ce sujet d'étude et pour m'avoir aidée dans la réalisation de cette thèse.

Au Pr Jean-Luc Diehl pour avoir accepté d'être présent aujourd'hui et de présider le jury.

Au Pr Antoine Vieillard-Baron pour avoir accepté de juger mon travail.

Au Dr François Philippart pour m'avoir fait découvrir et aimer la réanimation dès le début de l'externat.

Au Dr Sophie Magréault pour avoir accepté d'exploiter les données pharmacologiques.

A l'ensemble de l'équipe du service de Réanimation Médicale et Toxicologique de l'Hôpital Lariboisière, et en particulier au Dr Nicolas Deye, au Dr Sebastian Voicu, au Dr Isabelle Malissin, au Dr Jean-Michel Ekherian, au Dr Jonathan Chelly, au Dr Jean Serbource-Goguel, au Dr Nicolas Péron, au Dr Pierre Mora, au Dr Karim Jaffal, à Louis Modestin et à Nathalie Debarle.

Au Dr Dominique Vodovar pour avoir relu ce travail.

A toute l'équipe des laboratoires de toxicologie et de biochimie de l'Hôpital Lariboisière pour tous les analyses et dosages effectués, avec en particulier : Dr Laurence Labat, Dr Brigitte Delhotal Landes, Dr Marion Soichot, Pr Jean-Louis Laplanche, Dr Eya Hamdi, Martine Trchsel, Marie-Christine Saint-Mars, Alicya Bour et Delphine Rossi.

A tous ceux qui m'ont appris l'anesthésie et la réanimation avec bienveillance pendant tout mon internat.

A ma famille, et en particulier à ma sœur Mathilde, pour sa relecture.

A Guillaume, mon mari, pour son soutien indéfectible.

A ma fille Domitille et à mon fils Amaury qui, de là-haut, veille sur ses parents et sa sœur.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé
dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté,
sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées
dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances
contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances
pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons,
je respecterai les secrets des foyers
et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux
les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses ;
que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

AUC :	Area under the curve (aire sous la courbe)
AVC :	Accident vasculaire cérébral
BAV :	Bloc auriculo-ventriculaire
CEC :	Circulation extracorporelle
CIVD :	Coagulation intravasculaire disséminée
DSI :	Dose supposée ingérée
ECG :	Électrocardiogramme
ECMO :	Extracorporeal membrane oxygenation
EER :	Épuration extrarénale
EES :	Entraînement électrosystolique
FiO ₂ :	Fraction inspirée en oxygène
HPLC :	High-performance liquid chromatography
HTA :	Hypertension artérielle
IOT :	Intubation oro-trachéale
IV :	Intraveineux
LogP :	Coefficient de partage octanol/eau
LP :	Libération prolongée
MARS [™] :	Molecular adsorbent recirculating system
PA :	Pression artérielle
PAM :	Pression artérielle moyenne
PaO ₂ :	Pression partielle artérielle en oxygène
PAVM :	Pneumonie acquise sous ventilation mécanique
SAMU :	Service d'aide médicale urgente
SDRA :	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SMUR :	Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
SpO ₂ :	Saturation pulsée en oxygène

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	10
1. Épidémiologie des intoxications par inhibiteurs calciques.....	10
2. Les inhibiteurs calciques.....	10
2.1. Pharmacodynamie : Mécanisme d'action des inhibiteurs calciques.....	12
2.2. Pharmacocinétique des inhibiteurs calciques	12
2.2.1 Amlodipine	12
2.2.2 Diltiazem.....	13
2.2.3 Nicardipine.....	13
2.2.4 Vérapamil.....	14
2.3. Toxicité des inhibiteurs calciques.....	16
2.3.1. Toxicité cardiovasculaire.....	16
2.3.2. Toxicité non-cardiovasculaire.....	16
3. Principes de pharmacocinétique.....	17
4. Prise en charge thérapeutique des intoxications par inhibiteurs calciques	18
4.1. Traitement de première ligne.....	18
4.2. Traitement de seconde ligne	19
4.3. Les émulsions lipidiques.....	20
4.4. L'assistance circulatoire périphérique	21
4.5. L'épuration extra-rénale	22
4.6. La dialyse à l'albumine.....	22
4.6.1. Principes de fonctionnement de la dialyse à l'albumine.....	22
4.6.2. Substances épurées	24
4.6.3. Tolérance	24
4.6.4. Utilisation du MARS™ dans les intoxications.....	24
OBJECTIFS.....	26
PATIENTS ET MÉTHODES.....	27
1. Protocole.....	27
2. Données analysées	27
3. Analyse pharmacocinétique	28
3.1. Analyse non-compartmentale	28
3.2. Calcul des coefficients d'extraction et de la clairance du MARS™	29
4. Bio-analyse	30
5. Analyse pharmacodynamique.....	31
6. Aspects réglementaires et éthiques	31
7. Méthodologie statistique	31
RÉSULTATS	32
1. Descriptif des cas cliniques	32
2. Prise en charge thérapeutique des patients.....	35
3. Traitement par le système MARS™	36
4. Analyse pharmacodynamique.....	36
4.1. Amlodipine	36
4.2. Diltiazem.....	38
4.3. Nicardipine.....	39
4.4. Vérapamil.....	39
5. Analyse pharmacocinétique	43
5.1. Analyse non-compartmentale	43
5.1.1. Amlodipine	43
5.1.2. Diltiazem.....	48
5.1.3. Nicardipine.....	51
5.1.4. Vérapamil.....	53
5.2. Coefficients d'extraction et clairance du MARS™	60

DISCUSSION	61
1. Le MARS™ ne semble pas éliminer le toxique.....	61
2. Le MARS™ semble avoir un impact hémodynamique.....	61
3. L'hémoperfusion sur charbon pourrait avoir un intérêt	62
4. La toxicocinétique diffère de la pharmacocinétique	63
5. Le MARS™ est-il bénéfique ?.....	65
6. Par quel(s) mécanisme(s) le MARS™ pourrait-il être bénéfique ?	66
7. Forces de l'étude.....	66
8. Limites de l'étude	66
PERSPECTIVES	68
CONCLUSION	69
ANNEXE - Description détaillée des patients	70
REFERENCES	85

INTRODUCTION

1. Épidémiologie des intoxications par inhibiteurs calciques

Les intoxications par cardiotropes sont parmi les plus mortelles. Au sein de ces intoxications, les inhibiteurs calciques sont responsables de presque la moitié des décès.

Les intoxications par inhibiteurs calciques restent cependant rares, mais souvent graves voire parfois mortelles. En France, on ne dispose pas de registre ni de données épidémiologiques sur ce type d'intoxications. Les données les plus précises proviennent des centres antipoison américains. Dans leur dernier rapport annuel, 13 350 expositions aux inhibiteurs calciques / 2 576 766 expositions avaient été rapportées (dont 5 493 / 1 905 848 mono-expositions), parmi lesquelles 142 étaient mortelles au sein des 3 411 intoxications mortelles rapportées, soit 4,16 % (dont 19 / 593 mono-intoxications mortelles, soit 3,2 %). Cette mortalité était conséquente et faisait des intoxications par inhibiteurs calciques, la sixième intoxication la plus létale [1].

2. Les inhibiteurs calciques

Le concept d'inhibiteur calcique a été établi à la fin des années 1960. Cette nouvelle classe pharmacologique a connu un véritable essor dans les années 1980, bénéficiant des progrès dans la connaissance de la fonction et de la structure des canaux calciques voltage-dépendants de type L ou canaux calciques lents entrants [2]–[4].

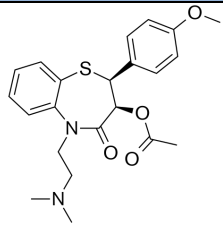
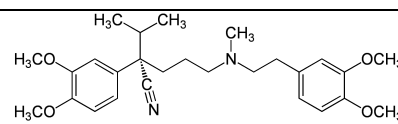
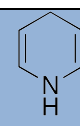
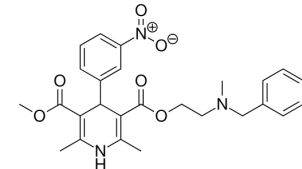
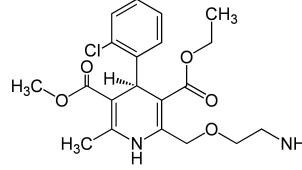
Deux classes thérapeutiques sont aujourd'hui décrites : les dérivés dihydropyridiniques et non-dihydropyridiniques. La distinction entre les deux classes se fait par leur analogie structurelle ou non avec la pyridine. La dihydropyridine ou dihydroazine est un composé organique dérivé de la pyridine et constitué d'un hétérocycle de six atomes (dont un atome d'azote et cinq de carbone), partiellement insaturé (avec deux liaisons doubles contre trois pour la pyridine). Les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques sont la nifédipine et l'amlodipine. Les inhibiteurs calciques non-dihydropyridiniques sont séparés en deux classes : les benzothiazépines et les phénylalkylamines. Les phénylalkylamines représentées par le vérapamil sont constituées par deux cycles aromatiques liés par une chaîne flexible avec un substituant nitrile. Les thiazépines sont des composés hétérocycliques avec un cycle à sept atomes contenant un atome de soufre et un atome d'azote. Les benzothiazépines (comme le diltiazem) possèdent un cycle de benzène fusionné avec l'hétérocycle.

Les indications actuelles retenues par les autorisations de mise sur le marché des inhibiteurs calciques sont (vidal.fr) :

- pour l'amlodipine : le traitement de l'hypertension artérielle (HTA), de l'angor chronique stable et de l'angor vasospastique (syndrome de Prinzmetal) ;
- pour le diltiazem : le traitement préventif des crises d'angor stable et de l'HTA ;
- pour la nicardipine : le traitement de l'HTA ;
- pour le vérapamil : le traitement de l'angor sous toutes ses formes, le traitement et la prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires, le traitement de l'HTA, la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en cas de contre-indications ou d'intolérance à un traitement par bêtabloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque.

Le tableau 1 présente les deux classes d'inhibiteurs calciques ainsi que les dénominations communes internationales, les noms commerciaux et la structure chimique des inhibiteurs calciques étudiés dans ce travail.

Tableau 1 : Classification des inhibiteurs calciques

Non-dihydropyridines		
Benzothiazépines	Diltiazem (Tildiem [®] , Mono Tildiem [®] , Bi Tildiem [®])	
Phénylalkylamines	Vérapamil (Isoptine [®])	
Dihydropyridines		
	Nicardipine (Loxen [®])	
	Amlodipine (Amlor [®])	

2.1. Pharmacodynamie : Mécanisme d'action des inhibiteurs calciques

Le mécanisme d'action des inhibiteurs calciques repose sur l'inhibition de l'entrée du calcium dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux et les cardiomyocytes. Cette inhibition est secondaire à la fixation des inhibiteurs calciques sur les canaux calciques voltage-dépendants de type L. Au niveau cardiaque, elle entraîne un effet inotrope négatif, un effet chronotrope négatif, un effet bathmotrope négatif et un effet dromotrope négatif. Au niveau des vaisseaux, elle entraîne une relaxation des cellules musculaires lisses, une augmentation de la dilatation vasculaire coronaire et une baisse de la pression artérielle systémique [5].

A dose thérapeutique, les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques ont une sélectivité vasculaire alors que les inhibiteurs calciques non-dihydropyridiniques ont une plus forte affinité pour le myocarde. Aux doses toxiques, cette sélectivité tend à se perdre.

2.2. Pharmacocinétique des inhibiteurs calciques

Aux doses thérapeutiques et par voie orale, la plupart des inhibiteurs calciques sont rapidement absorbés. Le pic de concentration plasmatique est observé en 1 à 2 heures après l'ingestion. Néanmoins, l'amlodipine et les formes galéniques à libération prolongée (LP) ont une absorption plus lente avec des pics de concentration survenant dans les 6 à 12 heures. La biodisponibilité des inhibiteurs calciques est faible, de l'ordre de 40 %, en raison d'un premier passage hépatique. Leur volume de distribution est important (> 5 L/kg). Ils sont lipophiles ($\log P > 2,8$) et fortement liés aux protéines plasmatiques (> 80 %). Au cours des intoxications, l'absorption est souvent prolongée avec des pics de concentrations pouvant aller jusqu'à 24 heures (LP), allongeant la durée des manifestations toxiques. La demi-vie d'élimination des inhibiteurs calciques est également affectée notamment lorsqu'il existe une impasse métabolique liée à une dysfonction hépatique sévère. En effet, les inhibiteurs calciques sont principalement métabolisés par voie hépatique.

2.2.1 Amlodipine

Après une administration orale d'une dose thérapeutique, l'amlodipine est bien absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales intervenant 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Des études *in vitro* ont montré qu'environ 97,5 % de l'amlodipine circulante étaient liés aux protéines plasmatiques. L'amlodipine est en grande partie transformée en métabolites inactifs (90 % environ) dans le

foie, par l'intermédiaire de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP) ; 10 % de la molécule-mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans l'urine. L'élimination plasmatique se déroule en deux phases ; la demi-vie d'élimination terminale se situe entre 35 et 50 heures [6], [7].

2.2.2. *Diltiazem*

Chez l'homme, le diltiazem a une résorption intestinale rapide. Il apparaît dans le sang 30 min après la prise orale. Le pic de concentration plasmatique est atteint entre la 3^{ème} et la 4^{ème} heure. La biodisponibilité du diltiazem sous forme de comprimé LP est de l'ordre de 40 %, en raison d'un effet de premier passage hépatique. Le diltiazem est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 80-85 %. Il se fixe préférentiellement aux lipoprotéines et à l'alpha-1-glycoprotéine acide comparativement à l'albumine. Il est fortement transformé, principalement dans le foie, par désacétylation, par O- et N-déméthylation oxydative ainsi que par conjugaison de ses métabolites phénoliques. Le N-déméthyl-diltiazem, principal métabolite qui constitue 30 % environ de la substance active, déploie une activité pharmacologique qui correspond à environ 20 % de celle de la substance inchangée. En outre, le désacétyl-diltiazem, métabolite qui constitue 10 % de la substance active, présente une efficacité faible. L'élimination est sous forme non métabolisée pour environ 60 % par les fèces, 2 - 4 % par les reins et sous forme de ses métabolites pour environ 35 % par les reins. La demi-vie d'élimination du diltiazem est en moyenne de 6 heures, mais peut toutefois varier dans une fourchette de 2 à 11 heures [8]–[11].

2.2.3. *Nicardipine*

Après administration par voie orale, la nicardipine est rapidement et complètement absorbée. Des concentrations plasmatiques sont détectables dès 20 minutes après l'administration et atteignent leurs valeurs maximales entre 20 minutes et 2 heures post-ingestion. La biodisponibilité absolue a été estimée à 35 %. La nicardipine est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 95 %). La nicardipine se fixe principalement à l'alpha-1-glycoprotéine acide et aux lipoprotéines. Elle est métabolisée par le CYP3A4. Des études chez l'homme en dose unique, ou en administrations répétées 3 fois par jour pendant 3 jours, ont montré que moins de 0,03% de nicardipine inchangée est retrouvée dans l'urine après administration orale ou intraveineuse (IV). Le métabolite prédominant dans l'urine humaine est le glucuronide de la forme hydroxy, formé par clivage oxydatif du groupe N-méthylbenzyle et l'oxydation du cycle pyridine. Dans les 96 heures après l'administration

simultanée d'une dose IV de nifédipine marquée et d'une dose orale de 30 mg toutes les 8 heures, 49 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine et 43 % dans les fèces. Aucun des produits administrés n'a été retrouvé dans l'urine sous forme de nifédipine inchangée. La demi-vie plasmatique apparente est de 4 à 8 heures [12], [13].

2.2.4. *Vérpapamil*

Plus de 90 % du vérpapamil est rapidement absorbé à partir de l'intestin grêle après administration orale. La disponibilité systémique moyenne du composé inchangé après une dose unique de vérpapamil à libération immédiate est de 22 % et celle du vérpapamil LP est d'environ 33 %, en raison d'un métabolisme de premier passage hépatique. La biodisponibilité est environ deux fois plus élevée avec une administration répétée. Les concentrations plasmatiques maximales de vérpapamil sont atteintes 1 à 2 heures après l'administration de la forme à libération immédiate, et 4 à 5 heures après l'administration de la forme LP. Le pic de concentration plasmatique de norvérpapamil est atteint en 1 heure et en 5 heures environ, respectivement après l'administration de la forme à libération immédiate ou de la forme LP. La liaison du vérpapamil aux protéines plasmatiques est de 90 %. Douze métabolites ont été identifiés. La biotransformation du vérpapamil est catalysée par les isoenzymes du CYP. Les principaux métabolites du vérpapamil qui ont été identifiés sont des produits N-désalkylés et O-désalkylés de cet agent. Les deux principales voies métaboliques empruntées par le vérpapamil sont la N-désalkylation et la N-déméthylation. La N-désalkylation est catalysée par les CYP3A4 et CYP1A2. La CYP3A4 intervient également dans la N-déméthylation du vérpapamil qui aboutit à la formation du norvérpapamil. Le norvérpapamil est le seul métabolite qui est présent dans le plasma en quantités d'intérêt, plus significatives que des traces. L'effet du norvérpapamil sur l'activité cardiovasculaire équivaut à environ 20 % de celui de la molécule mère. Près de 70 % de la dose administrée sont éliminés dans l'urine, et 16 % sont excrétés dans les fèces en 5 jours. Environ 3 à 4 % de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination terminale se situe entre 3 et 12 heures [14], [15].

Le tableau 2 présente les paramètres pharmacocinétiques de chaque inhibiteur calcique étudié dans ce travail.

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs calciques

	PM (g/mol)	LogP	Abs	Biodisp	Conc (ng/mL)	Délai pic	Vd (L/kg)	Fixation aux protéines	Métabo	T _{1/2}	Excrétion
Amlodipine	409	3	100 %	64 - 80 %	1 - 25	6 - 12 h	21	97,5 %	hépatique	35 - 50 h	Urinaire
Diltiazem	451	2,8	90 % (LP)	30 - 40 % (LP)	50 - 400	3 - 4 h 2 - 14 h (LP)	5,3	80-90 % 80-85 % (LP)	hépatique	2 - 11 h	Biliaire 65 % Urinaire 35 %
Nicardipine	480	3,6	100 %	35 %	10 - 25	20 min - 2 h 4 h (LP)	8,3	> 95 %	hépatique	8,6 h	Urinaire 55 % Biliaire 40 %
Vérapamil	491	3,79	> 90 %	22 % 33 % (LP)	100 - 350	1 - 2 h 4 - 5 h (LP)	1,8-6,8	90 %	hépatique	3 - 12 h	Urinaire 70 % Digestive 20 - 25 %

PM : Poids moléculaire ; LogP : coefficient de partage octanol/eau ; Abs : Absorption ; Biodisp : Biodisponibilité ; Conc : Concentration thérapeutique ; Vd : Volume de distribution ; Métabo : Métabolisme ; T_{1/2} : Demi-vie d'élimination

2.3. Toxicité des inhibiteurs calciques

2.3.1. Toxicité cardiovasculaire

Les intoxications par diltiazem et vérapamil entraînent hypotension et bradycardie et induisent tout type de désordre de la conduction sino-atriale, atrio-ventriculaire (y compris un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 3^{ème} degré) et de branches.

Les dihydropyridines entraînent surtout une hypotension secondaire à une vasodilatation artérielle accompagnée d'une tachycardie réflexe et peu de troubles conductifs.

Cependant, dans les intoxications sévères, la sélectivité des effets cardiaques versus périphériques vasculaires peut être profondément diminuée, rendant les effets cardiovasculaires moins prévisibles [16]. La gravité réside dans l'état de choc cardiogénique, vasoplégique ou mixte qui complique les intoxications les plus sévères.

2.3.2. Toxicité non-cardiovasculaire

La majorité des autres complications sont secondaires à l'hypoperfusion macro- et microcirculatoire liée au choc. Celles-ci comprennent notamment des signes neurologiques (confusion, agitation, perte de connaissance et convulsions) et digestifs (iléus et infarctus mésentérique). Un œdème pulmonaire (à la fois cardiogénique et non-cardiogénique) peut être causé par un remplissage vasculaire excessif et une vasodilatation pré-capillaire, entraînant une augmentation de la pression transcapillaire [17]–[20].

D'un point de vue biologique, une acidose lactique est fréquemment observée. Elle résulterait de deux mécanismes concomitant : hypoperfusion périphérique et baisse de l'activité de la pyruvate déshydrogénase secondaire à l'inhibition de l'entrée de calcium dans les mitochondries [21]. De plus, l'inhibition non sélective des canaux de type L des cellules des îlots pancréatiques entraînant la diminution de libération d'insuline peut avoir pour conséquence une hyperglycémie. Dans certains cas, on observe même une acidémie mixte : lactique et cétoïque [22], [23].

L'état de choc peut évoluer vers un syndrome de défaillance multiviscérale avec notamment une dysfonction hépatique entraînant un cercle vicieux puisque le métabolisme des inhibiteurs calciques est hépatique. Dans les cas les plus sévères, le décès peut survenir par choc réfractaire et arrêt cardiaque.

3. Principes de pharmacocinétique

L'étude pharmacocinétique d'un médicament consiste à étudier l'évolution de ses concentrations plasmatiques en fonction du temps. Cela nécessite dans un premier temps de réaliser un certain nombre de prélèvements chez le sujet étudié. Le recueil et le stockage des échantillons sont spécifiques à chaque molécule (type de tube, centrifugation, température de conservation, etc.). La méthode de dosage utilisée est également spécifique à chaque molécule et peut être réalisée par immunochimie ou par une technique séparative (de type chromatographie) couplée à un détecteur (de type fluorimètre ou spectromètre de masse par exemple).

Certaines informations sont essentielles pour l'étude pharmacocinétique d'un médicament : la dose, l'intervalle de prise, la date et l'heure de la dernière prise, la date et l'heure du prélèvement. Sans ces quatre informations, l'étude pharmacocinétique est impossible. Les informations relatives aux patients sont aussi importantes (âge, poids, fonction(s) rénale et/ou hépatique, ...).

Il existe plusieurs façons d'analyser les concentrations : la pharmacocinétique classique qui peut être réalisée par une approche non-compartmentale (NCA) ou compartmentale, et l'analyse par approche de population.

Pour une analyse pharmacocinétique classique, il faut un nombre limité de sujets, de nombreuses mesures par sujet et un protocole de recueil identique d'un sujet à l'autre. L'analyse des informations se fait sujet par sujet puis une synthèse est réalisée.

Pour une analyse non-compartmentale, aucune hypothèse n'est émise sur le modèle pharmacocinétique, elle est donc toujours applicable.

L'aire sous la courbe (AUC) et la pente terminale d'élimination sont déterminés graphiquement et permettent de déduire des paramètres dérivés : clairance, volume de distribution et demi-vie d'élimination de la molécule.

Le calcul de l'AUC est réalisé par la méthode linéaire des trapèzes.

Le calcul de la pente d'élimination nécessite une représentation semi-logarithmique. Trois à quatre points au minimum sont nécessaires sur la phase terminale de la courbe. La pente est égale à $-k_e$. Le temps de demi-vie d'élimination est déterminé par l'équation $t_{1/2} = \ln(2)/k_e$.

La clairance est égale à la dose divisée par l'AUC.

Le volume de distribution est égal à la clairance divisée par k .

Pour l'analyse compartimentale, l'organisme est considéré comme un système de compartiments, un compartiment correspondant à une unité homogène du point de vue cinétique.

4. Prise en charge thérapeutique des intoxications par inhibiteurs calciques

4.1. Traitement de première ligne

La prise en charge des patients intoxiqués par inhibiteurs calciques et symptomatiques est une urgence thérapeutique dont les principes ont été récemment synthétisés dans des recommandations d'experts [24]. Cette prise en charge comporte dans un premier temps, une décontamination digestive, une surveillance clinique, un monitoring hémodynamique, le traitement symptomatique de l'état de choc et l'administration d'antidotes.

La décontamination digestive repose sur l'administration de charbon activé dans l'heure suivant l'ingestion en cas de formes à libération immédiate ou systématiquement et de manière répétée, en cas de forme LP. Cette administration s'effectue en l'absence de troubles de la conscience sauf si le patient est intubé. Elle est également préconisée chez le patient asymptomatique.

La surveillance clinique est indispensable et doit être prolongée chez le patient asymptomatique compte tenu de la possibilité de survenue retardée des symptômes. Dès lors qu'il existe une symptomatologie, le recours à un monitoring hémodynamique invasif ou non invasif est recommandé (notamment l'évaluation de la fonction ventriculaire).

La prise en charge symptomatique du choc, lorsqu'il est présent, repose sur un contrôle de la volémie et l'administration de catécholamines. Ces dernières sont choisies en fonction du profil de l'état de choc : la noradrénaline en cas de choc vasoplégique, la dobutamine en cas de choc cardiogénique et l'adrénaline en cas de choc mixte. L'administration d'atropine est également recommandée en cas de bradycardie ou de troubles de la conduction.

Les deux antidotes recommandés en première ligne, en cas de survenue d'une hypotension, sont l'administration de chlorure de calcium et de fortes doses d'insuline (insulinothérapie euglycémique).

L'administration de chlorure de calcium a montré une amélioration de la contractilité myocardique et de la pression artérielle (PA) tant sur des modèles animaux que dans des études rétrospectives. Bien que son efficacité ne soit pas clairement démontrée, son innocuité (hormis le risque de veino-toxicité) et son potentiel effet bénéfique en font un des antidotes

de première intention. L'administration de chlorure de calcium est recommandée de la manière suivante : administration de 1 à 2 grammes de chlorure de calcium par voie IV (préférentiellement sur une grosse veine) éventuellement répétée à 10 - 20 minutes.

L'utilisation d'insuline est mieux documentée d'un point de vue mécanistique [25]. Les intoxications par inhibiteurs calciques entraînent une insulino-pénie par inhibition de la sécrétion pancréatique d'insuline à laquelle s'ajoute une insulino-résistance à l'origine d'une hyperglycémie fréquente. L'utilisation d'insuline permet dans ce contexte de remédier à ces deux phénomènes et d'augmenter la contractilité myocardique via un transfert intracellulaire accru de glucose. Un autre mécanisme proposé est celui d'un effet direct vasodilatateur de l'insuline sur la microcirculation notamment coronaire. En termes de niveau de preuve, des études expérimentales et cliniques rétrospectives ont montré que l'administration d'insuline permettait l'amélioration de la fonction contractile myocardique et l'augmentation de la PA au cours des intoxications par inhibiteurs calciques. Certaines études cliniques suggèrent même un impact sur la survie. L'administration d'insuline est recommandée selon les modalités suivantes : 1 UI/kg en bolus suivie d'une perfusion de 1 UI/kg/h. Les effets secondaires décrits sont la survenue d'hypoglycémie, d'hypokaliémie et d'une surcharge hydrosodée. Néanmoins, ils semblent rares et avoir un bénéfice supérieur aux risques escomptés.

D'autres thérapeutiques de première intention ont été envisagées notamment l'administration de dopamine, de lévosimendan, de 4-aminopyridine, de glucagon ou de bleu de méthylène ; mais elles n'ont pas été retenues en raison de leur niveau de preuve faible.

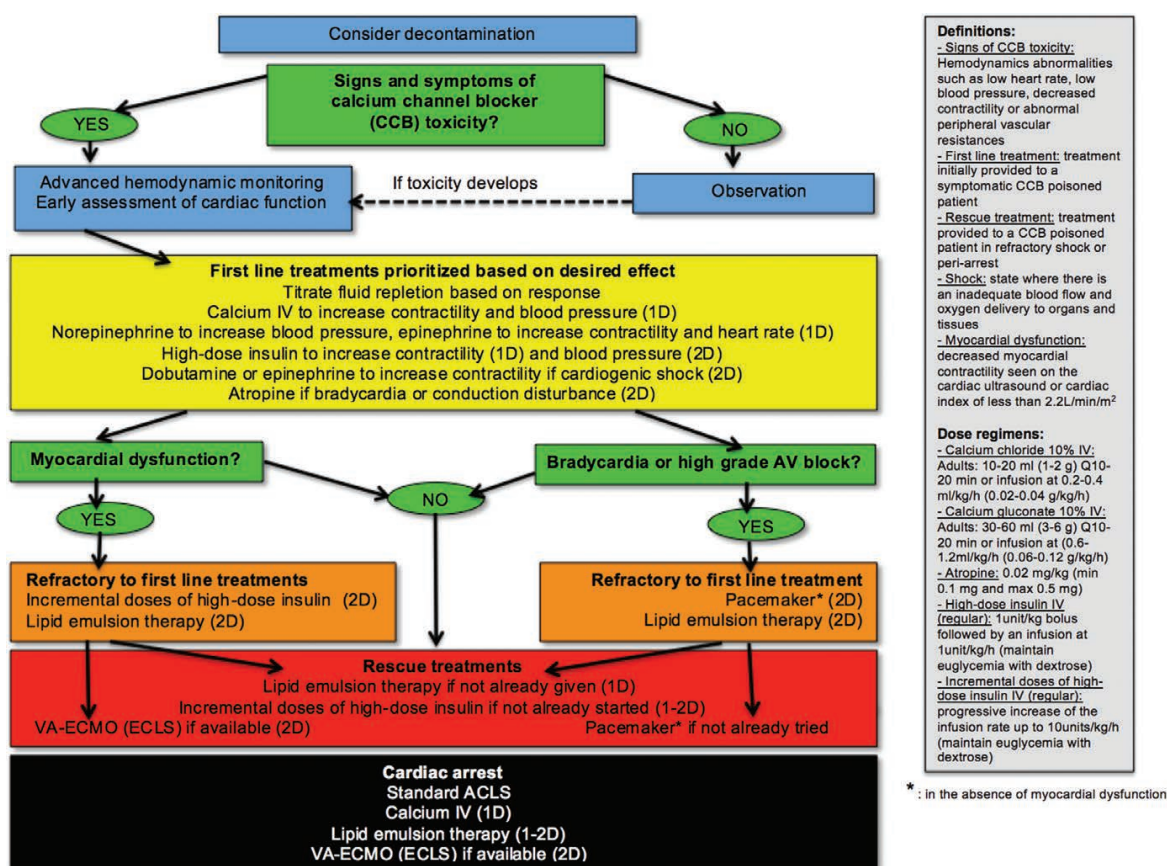
4.2. Traitement de seconde ligne

En cas d'échec des premières mesures, le plus important est d'identifier la principale composante du choc. Les options thérapeutiques recommandées sont alors :

- En cas de dysfonction ventriculaire au premier plan : augmentation des doses d'insulinothérapie euglycémique et administration d'une émulsion lipidique.
- En cas de troubles conductifs au premier plan : administration d'une émulsion lipidique ou la pose d'un pace maker externe.
- En cas d'échec de ces mesures (c'est-à-dire de choc réfractaire) et/ou d'arrêt cardiaque : le recours à une assistance circulatoire externe.

La figure 1 présente l'enchaînement des différentes thérapeutiques.

Figure 1: Progression des soins pour les recommandations clés



4.3. Les émulsions lipidiques

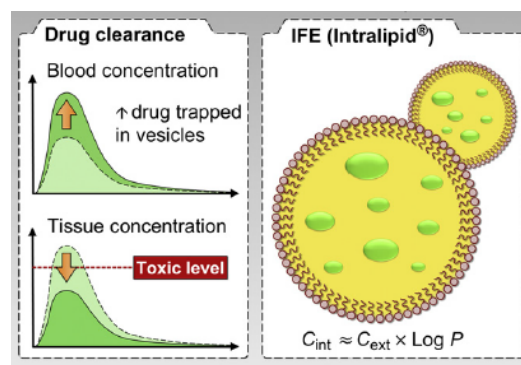
L'utilisation des émulsions lipidiques (dont l'Intralipid®) dans les intoxications par inhibiteurs calciques repose sur leur caractéristique d'avoir un logP nettement supérieur à 1. Le logP est une mesure de la solubilité différentielle de composés chimiques dans deux solvants (coefficient de partage octanol/eau). Le logP est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau : $\log P = \log (C_{\text{oct}}/C_{\text{eau}})$. Cette valeur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule. En effet, si le logP est >1 et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile, et inversement, si le logP est <1, cela signifie que la molécule considérée est hydrophile. Un logP = 1 signifie que la molécule est aussi soluble dans un solvant alcoolique que dans l'eau.

Le mécanisme d'action des émulsions lipidiques reste incomplètement connu, mais repose probablement sur plusieurs effets [26]. Une des hypothèses parfois nommée la théorie du siphon lipidique part du principe que l'émulsion lipidique extrait la substance du plasma

suivant un coefficient de partition élevée et accélère la redistribution depuis les organes cibles vers les organes permettant de stocker, détoxifier et excréter le toxique (figure 2). Cependant, la rapidité d'action des émulsions lipidiques dans ces intoxications par substances fortement liées aux protéines et par diffusion à travers plusieurs barrières tissulaires, suggère que d'autres mécanismes pourraient être en jeu. En effet, l'émulsion lipidique exerce d'autres effets notamment cardiotoniques et vasoconstrictifs par l'activation de kinases. Ces effets protègent les tissus de dégâts ischémiques et améliorent la perfusion tissulaire [27].

Les émulsions lipidiques sont associées à une amélioration des paramètres hémodynamiques et de la survie dans les modèles animaux d'intoxication IV par vérapamil mais pas dans les modèles d'intoxication orale. Ainsi, le niveau de preuve pour l'utilisation d'une émulsions lipidique est faible [28] et les effets secondaires ne sont pas négligeables : insuffisance rénale aiguë, arrêt cardiaque, troubles du rapport ventilation/perfusion, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), maladie thromboembolique veineuse, hypersensibilité, embolie graisseuse, surcharge, pancréatite, obstruction du circuit de circulation extracorporelle (CEC), réaction allergique, augmentation du risque infectieux, ... [29]. De plus, les émulsions lipidiques sont suspectées d'améliorer l'absorption intestinale de toxiques. Elles sont aussi en concurrence avec les dispositifs d'assistance circulatoire (dont l'ECMO) et certaines thérapeutiques comme les vasopresseurs et l'insulinothérapie euglycémique.

Figure 2 : Mécanisme d'action des émulsions lipidiques



4.4. L'assistance circulatoire périphérique

L'assistance circulatoire périphérique avec circulation extracorporelle ou Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) veino-artérielle est associée à une possible amélioration de la survie des patients en choc ou en arrêt cardiaque toxique, malgré les

risques d'ischémie de la jambe canulée, de thromboses et d'hémorragies [30]. Son indication est claire dans les chocs cardiogéniques ou mixtes, mais l'intérêt est moindre dans les chocs vasoplégiques purs. Toute la difficulté de ce traitement est de déterminer le bon moment pour la mettre en place, pas trop tôt au cas où on pourrait s'en passer car les effets secondaires ne sont pas négligeables, ni trop tard quand l'état de choc se complique d'un syndrome de défaillance multiviscérale sévère. Les complications sous ECMO sont nombreuses, parfois graves, voire fatales dans un délai extrêmement bref. La plus fréquente est l'hémorragie au point d'insertion des canules au niveau des vaisseaux fémoraux. Les complications thromboemboliques sont aussi fréquentes : accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques parfois se transformant secondairement en accidents hémorragiques, embolies vasculaires périphériques, embolies dans la circulation pulmonaire. Il est parfois observé en cas de dysfonction systolique terminale et d'asystolie, une thrombose partielle ou complète des cavités cardiaques, nécessitant un geste rapide. Les complications ischémiques au niveau du membre canulé surviennent dans 10 à 20 % des cas, malgré la mise en place d'une ligne de reperfusion artérielle. Les complications infectieuses sont observées dans 15 à 20 % des cas : cellulite autour du site d'implantation des canules périphériques fémorales ou médiastinite suite à la mise en place d'une ECMO centrale. Une complication redoutable après la mise en place d'une ECMO périphérique est l'apparition d'un œdème pulmonaire hydrostatique lié à l'augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche. Enfin, d'autres complications liées au système peuvent survenir : hémolyse intravasculaire, embolie gazeuse ou dysfonction mécanique de la pompe [31].

4.5. L'épuration extra-rénale

Les inhibiteurs calciques sont majoritairement liés aux protéines et ont un grand volume de distribution. Ainsi, l'hémodialyse ne semble pas être une thérapeutique efficace. C'est pourquoi, la dialyse à l'albumine a été envisagée dans ces intoxications.

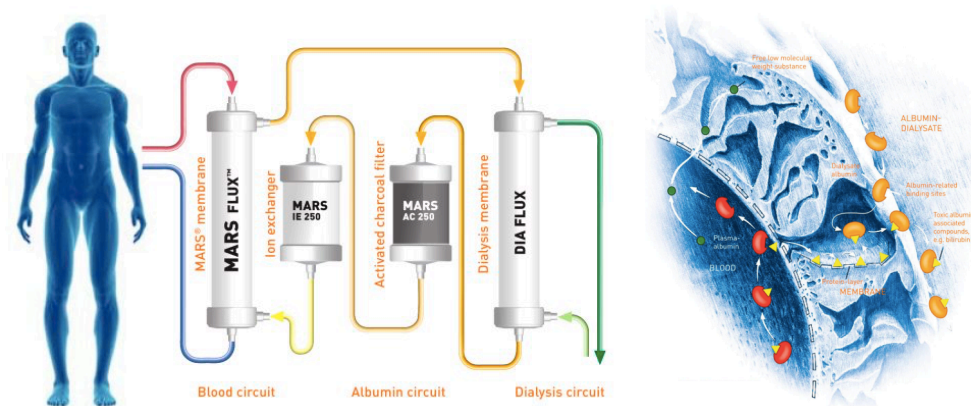
4.6. La dialyse à l'albumine

4.6.1. Principes de fonctionnement de la dialyse à l'albumine

Le système d'épuration extracorporelle MARSTM développé au début des années 1990 [32], associe une épuration extrarénale conventionnelle (hémodialyse ou hémofiltration continue) à une épuration avec un dialysat riche en albumine. Ce système permet d'épurer les toxines hydrosolubles et non hydrosolubles, liées à l'albumine [33].

Le système MARS™ est composé de trois éléments (figure 3) : un circuit sanguin extracorporel, un circuit albumine et un circuit dialysat. L'accès vasculaire se fait par un cathéter veineux à double courant (comme pour une épuration extracorporelle standard). Le sang traverse les capillaires de la membrane MarsFlux™. Il s'agit d'une membrane semi-perméable synthétique (polysulfone) laissant passer les substances dont le poids moléculaire est inférieur à 50 kDa (Figure 3). De l'autre côté de cette membrane, circule en sens inverse du sang du patient un dialysat enrichi avec de l'albumine à 20 % (albumine humaine). La concentration élevée en albumine de ce dialysat (15 % environ) est à l'origine d'un passage à travers la membrane MarsFlux™ des toxines liées à l'albumine dans le sang du patient vers le dialysat enrichi en albumine. Des substances hydrosolubles, de faible poids moléculaire, passent également dans le dialysat. L'albumine du dialysat, ainsi chargée en toxines, subit ensuite un traitement qui permet l'élimination des toxines en passant successivement sur une colonne d'absorption par charbon actif et sur une résine d'absorption des toxines par échanges d'ions. L'albumine du dialysat est ainsi régénérée et peut ensuite recirculer et se charger à nouveau de toxines au niveau de la membrane MarsFlux™. Le circuit albumine fonctionne en circuit fermé. Le troisième circuit (circuit dialysat) complète le système. Il s'agit d'un système d'épuration extrarénale conventionnel (hémodialyse ou hémofiltration), branché en dérivation du circuit albumine. Ce système permet une épuration complémentaire des substances hydrosolubles du sang du patient. Une anticoagulation du circuit sanguin est fortement recommandée afin d'éviter les thromboses au niveau de la membrane d'épuration [33].

Figure 3 : Composition du système MARS™ et fonctionnement de la membrane MarsFlux™



4.6.2. Substances épurées

Les substances épurées par le système MARS™ sont des substances de faible poids moléculaire (< 50-60 kDa), liées à l'albumine (via la membrane spécifique) ou hydrosolubles (via la membrane d'épuration conventionnelle). Les substances hydrosolubles pouvant être éliminées par le système MARS™ sont notamment : la créatinine, l'urée, l'ammoniaque et le lactate. Les substances non-hydrosolubles, liées à l'albumine plasmatique et épurées par le système MARS™ sont : la bilirubine, les acides biliaires, le tryptophane, les acides gras à chaîne moyenne et à chaîne légère, les acides aminés aromatiques, les mercaptans, les cytokines pro-inflammatoires (le Tumor necrosis factor-alpha [TNF- α], les interleukines IL₄, IL₆, IL₈ et l'interféron-gamma [IFN- γ]), les benzodiazépines exogènes (comme le diazépam), le monoxyde d'azote, le cuivre (ce dernier étant lié à la céruléoplasmine).

4.6.3. Tolérance

La tolérance hémodynamique du système MARS™ semble meilleure que l'hémodialyse intermittente chez les patients cirrhotiques [18,19] ou ayant une insuffisance hépatique aiguë. Comme tout système comportant une CEC, le système MARS™ expose au risque de troubles de l'hémostase (thrombopénie, diminution des facteurs de la coagulation et du fibrinogène, coagulation intravasculaire disséminée). Une baisse de l'hématocrite nécessitant l'administration de produits sanguins est relativement fréquente, de l'ordre de 10 à 40 % [36], [37]. Elle peut conduire à l'arrêt prématuré des séances d'épuration. Lorsque les troubles de l'hémostase sont majeurs avant le début de la séance, la réalisation de celle-ci sans avoir recours à une anticoagulation du circuit peut réduire le risque de complications hémorragiques.

4.6.4. Utilisation du MARS™ dans les intoxications

Plusieurs cas d'intoxications par phénytoïne ont été traités par le système MARS™ [38].

L'étude animale de Sen et al. [39] a porté sur des cochons traités par midazolam (97 % lié à l'albumine) et fentanyl (85 % lié à l'alpha-1-glycoprotéine acide) en IV et chez lesquels une insuffisance hépatique aiguë a été induite. Ils bénéficiaient d'une séance par MARS™ de 4 heures. La concentration de midazolam avait baissé de 47 % dans le filtre du MARS™ et de 16 % dans le filtre charbon. La concentration de fentanyl avait baissé de 56 % dans le filtre du MARS™ et de 70 % dans le filtre charbon.

Pichon et al. [40] ont rapporté en 2006 le premier cas d'intoxication par inhibiteur calcique (diltiazem), en choc réfractaire traité par MARS™. L'évolution était favorable avec un succès de détoxication. La concentration initiale en diltiazem était de 2658 ng/mL (zone thérapeutique, 50 - 400 ng/mL), en désacétyldiltiazem de 500 ng/mL (zone thérapeutique, 10 - 30 % du diltiazem). Le patient avait bénéficié d'une séance de MARS™ de 6 heures, ayant entraîné de façon concomitante une baisse du lactate et des vasopresseurs.

La même équipe rapportait en 2012 [41] trois cas d'intoxication par inhibiteur calcique, traités par MARS™. Les patients ont bénéficié d'une séance de MARS™ à ~H10 de leur admission à l'hôpital. Le premier cas était celui présenté en 2006. Le deuxième cas était une intoxication par diltiazem. La concentration initiale en diltiazem était de 8580 ng/mL et en désacétyldiltiazem de 6043 ng/mL. Le patient avait bénéficié d'une séance de MARS™ de 4 heures. Le troisième cas était une intoxication par vérapamil. La concentration initiale en vérapamil était de 2200 ng/mL (zone thérapeutique, 100 - 350), et bisprolol 53 ng/mL (zone thérapeutique, 45 - 80). Le patient avait bénéficié d'une séance de MARS™ de 4 heures. Les trois séances de dialyse à l'albumine semblaient avoir entraîné une baisse de la concentration du principe actif, une amélioration de la pression artérielle moyenne (PAM) et une baisse du lactate et des doses de vasopresseurs.

En 2012, Belleflamme et al. [42] ont rapporté un cas d'intoxication par diltiazem dont la concentration passait de 2209 à 20856 ng/mL, 42 heures après l'admission. Le patient bénéficiait d'une session de 8 heures de MARS™ et sa concentration en diltiazem passait à 8285 ng/mL, avec une demi-vie d'élimination calculée de 7,34 heures. On observait un effet rebond à H61 de l'admission avec une concentration à 17170 ng/mL. Le patient bénéficiait alors d'une 2^{ème} session de 8 heures de MARS™. À l'issue, la concentration en diltiazem était de 6404 ng/mL, conduisant au calcul d'une demi-vie d'élimination de 9,42 heures.

Enfin le dernier cas publié [43] en 2015 est une co-intoxication amlodipine/valsartan. Le patient bénéficiait de deux séances de dialyse à l'albumine de 16 heures à partir de H4 de l'admission (H24 de l'ingestion). La demi-vie d'élimination lors de la 1^{ère} session était de 7,6 heures (valeur pharmacologique, 35 à 50 h). La fraction épurée d'amlodipine par le MARS™ était < 1%.

Malgré des traitements très invasifs, les intoxications sévères par inhibiteurs calciques se compliquent de choc réfractaire et de décès. Puisque le rôle du MARS™ est encore indéterminé, son utilisation en routine pour la prise en charge des intoxications par inhibiteurs calciques ne peut pas être recommandée. Néanmoins, dans les cas les plus sévères et après l'échec des autres thérapeutiques, la dialyse à l'albumine pourrait apparaître comme une technique de sauvetage. Les quelques cas publiés dans la littérature (présentés ci-dessus) semblent suggérer que ce traitement pourrait être efficace. Mais les cas sont rares et aucune étude ne s'est intéressée au taux d'extraction par le MARS™ du vérapamil et de son métabolite actif le norvérapamil, du diltiazem et de la nicardipine.

OBJECTIFS

L'objectif principal de ce travail était de déterminer le taux d'extraction des inhibiteurs calciques par le système MARS™ grâce à une étude pharmacocinétique complète, chez des patients admis en réanimation pour intoxication sévère par inhibiteur calcique et ayant bénéficié d'une prise en charge incluant le système MARS™.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'évolution des autres paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques lors des séances de dialyse par MARS™.

PATIENTS ET MÉTHODES

1. Protocole

Les patients hospitalisés en Réanimation Médicale et Toxicologique à l'Hôpital Lariboisière pour intoxication par inhibiteur calcique bénéficient, dans les cas les plus graves (chocs cardiogénique et/ou vasoplégique non répondeurs aux thérapeutiques pharmacologiques usuelles), d'une dialyse à l'albumine. Le dosage plasmatique régulier des principes actifs et de leurs métabolites est réalisé de façon habituelle dans le service. L'ensemble de la prise en charge et des bilans cliniques, paracliniques et toxicologiques étaient décidés par le médecin en charge, en adéquation avec les recommandations nationales et internationales ainsi que les procédures standardisées du service.

Le débit sanguin d'entrée était fixé par une pompe externe à 200 mL/min. Le débit d'albumine était de 200 mL/min. Le système MARS™ était monté avec une hémodialyse ou une hémodiafiltration. Le débit dialysat était fixé à 2000 mL/h.

Dans le cadre de la dialyse à l'albumine, des prélèvements ont également été réalisés sur les différentes étapes du circuit albumine du MARS™ : à la sortie du patient avant la membrane du MARS™, après la membrane du MARS™, après la membrane conventionnelle, après la colonne d'absorption par charbon actif, après la résine d'absorption des toxines par échanges d'ions, avant le retour au patient, et enfin dans la poche d'effluent.

2. Données analysées

Les données cliniques et para-cliniques des patients ont été récupérées à partir des dossiers des patients et des bases de données MiddleCare™ et Stare™ de l'Hôpital :

- Données démographiques et de l'anamnèse, dont : mois d'hospitalisation, âge, sexe, toxiques ingérés, doses supposées ingérées, poids, taille.
- Données cliniques initiales, dont : fréquence cardiaque, PA systolique, diastolique et moyenne, score de Glasgow, température.
- Electrocardiogramme initial (ECG), dont : BAV de 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} degré, largeur des QRS, calcul de l'espace QT corrigé.
- Traitement initial dont : intubation oro-trachéale (IOT), remplissage vasculaire, charbon activé, calcium, bicarbonate de sodium, glucagon, insulinothérapie euglycémique, noradrénaline, adrénaline, dobutamine, atropine, entraînement électro-systolique (EES) externe.

- Bilan biologique d'entrée dont: pH, rapport PaO₂/FiO₂, bicarbonatémie, kaliémie, protidémie, calcémie totale, corrigée et ionisée, urémie, créatininémie, magnésémie, lactatémie, taux de leucocytes, taux de prothrombine, troponinémie.
- Concentrations plasmatiques et urinaires des toxiques réalisés à l'entrée puis régulièrement, et concentrations aux différents sites de prélèvement du circuit MARS™.
- Traitements entrepris en réanimation dont : remplissage vasculaire, charbon activé, calcium, glucagon, insulinothérapie euglycémique, noradrénaline, adrénaline, dobutamine, terlipressine, glypressine, atropine, isoprénaline, EES interne ou externe, bicarbonate de sodium, bleu de méthylène, Intralipid[®], épuration extra-rénale (EER).
- Données concernant l'ECMO dont : délai d'implémentation par rapport à l'ingestion, délai d'implémentation par rapport à la prise en charge, durée totale de l'assistance.
- Données concernant la dialyse à l'albumine dont : délai d'implémentation par rapport à l'ingestion, délai d'implémentation par rapport à la prise en charge, nombre de sessions, durée de chaque session.
- Complications observées dont: pneumonie d'inhalation, pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM), SDRA, pneumothorax, syndrome des loges, insuffisance rénale aiguë, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), crise convulsive, état de mal épileptique, syndrome de défaillance multi-viscérale, ischémie de membre inférieur, dissociation électromécanique, hématome du Scarpa, thrombose de la canule de reperfusion, œdème aigu du poumon, syndrome de fuite capillaire, bactériémie, thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse jugulaire interne, arrêt cardio-respiratoire, AVC ischémique/hémorragique, état de mort encéphalique, décès, délai du décès.

3. Analyse pharmacocinétique

3.1. Analyse non-compartimentale

L'estimation de la pente (-ke) à partir de la représentation semi-logarithmique a été réalisée afin de déterminer la demi-vie d'élimination plasmatique (t_{1/2}) en utilisant l'ensemble des concentrations plasmatiques disponibles et celles mesurées pendant la période du MARS™. Pour cela, le logiciel PKSolver[®] [44] en complément d'Excel™ a été utilisé. Trois points au minimum ont été choisis pour le calcul de la pente.

La demi-vie d'élimination plasmatique (t_{1/2}) a été déterminée par régression linéaire de la partie terminale des courbes représentant le logarithme de la concentration plasmatique en fonction du temps. La demi-vie d'élimination t_{1/2} est égale à ln(2)/ke.

3.2. Calcul des coefficients d'extraction et de la clairance du MARS™

Le système de dialyse contenant de l'albumine, il est nécessaire d'appliquer un facteur correctif lors du calcul du ratio d'extraction afin de s'affranchir de cet ajout d'albumine exogène.

Le coefficient d'extraction du toxique par l'ensemble du système MARS™ a été calculé ainsi :

$$E_{\text{MARS}} = \frac{\text{Caf} - \text{Cef} \times \frac{\text{Albaf}}{\text{Albef}}}{\text{Caf}}$$

Avec :

- E_{MARS} : coefficient d'extraction du MARS™
- Caf : concentration toxique afférente au système MARS™
- Cef : concentration toxique efférente au système MARS™
- Albaf : concentration albumine afférente au système MARS™
- Albef : concentration albumine efférente au système MARS™

Dans un deuxième temps, la clairance plasmatique du circuit a été calculé comme suit :

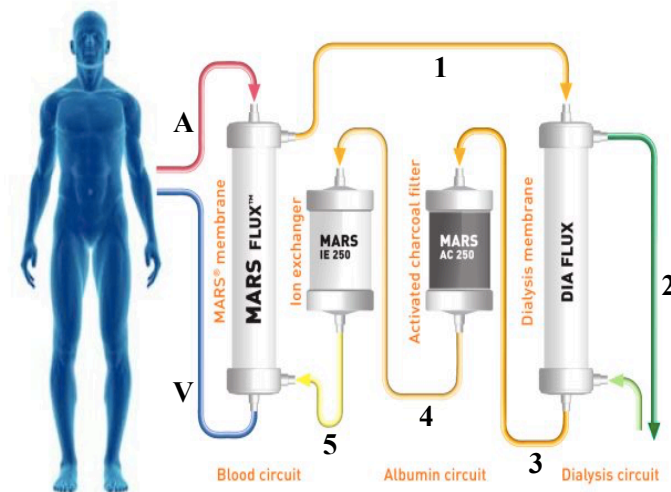
$$CL_{\text{MARS}} = E_{\text{MARS}} \times (1 - \text{Ht}) \times Qb$$

Avec :

- E_{MARS} : coefficient d'extraction du MARS™
- Ht : hématocrite
- Qb : débit sanguin du MARS™

Ce coefficient d'extraction et cette clairance peuvent être calculés pour l'ensemble du système ainsi que spécifiquement pour la cartouche de charbon activé et la résine échangeuse d'ion à partir des différents sites de prélèvement (figure 4) afin de déterminer quelle partie du MARS™ avait le plus d'impact sur l'élimination du toxique.

Figure 4 : Sites de prélèvements sur le système MARS™



A : voie artérielle ; V : voie veineuse ; 1 : sortie dialysat albumine ; 2 : poche à effluent; 3 : entrée cartouche d'absorbant avec charbon actif ; 4 : entrée cartouche d'absorbant avec résine échangeuse d'ions ; 5 : entrée dialysat albumine

4. Bio-analyse

Le dosage des inhibiteurs calciques a été réalisé sur le plasma après centrifugation.

L'amlodipine et la nifédipine ont été identifiées et quantifiées dans le plasma par la technique de chromatographie liquide de haute performance (HPLC) couplée à la spectrométrie de masse en tandem après une étape de précipitation des protéines par acétonitrile (étape de prétraitement) et une étape d'extraction automatisée en phase solide par la technologie TurboFlow™. La zone de linéarité pour ces deux molécules est comprise entre 2,5 et 200 ng/mL. En cas de concentration supérieure à la limite de linéarité de la technique, une dilution appropriée de l'échantillon était effectuée préalablement au traitement de l'échantillon. La limite de quantification de la technique est de 2,5 ng/mL.

Pour le diltiazem, le vérapamil et le norvérapamil, l'extraction des toxiques était manuelle (solide/liquide pour le diltiazem, liquide/liquide pour le vérapamil et le norvérapamil). La concentration des toxiques a été déterminée par la technique d'HPLC couplée à un détecteur à barrette de diodes pour le diltiazem. La limite de quantification de la technique est de 3 ng/mL. La zone de linéarité est de 400 ng/mL. Pour le vérapamil et le norvérapamil, la concentration des toxiques a été déterminée par la technique d'HPLC couplée à la détection de fluorescence. La limite de quantification de la technique était variable en fonction des années. La zone de linéarité est de 2000 ng/mL. Pour ces trois

molécules, les dosages étaient effectués sur deux prises d'essai différentes, avec une dilution dans du sérum blanc pour les liquides de dialyse

L'albumine a été dosée par immunoturbidimétrie avec des anticorps polyclonaux de chèvre anti-albumine humaine (Abbott).

5. Analyse pharmacodynamique

Pour l'analyse pharmacodynamique, l'évolution de la PAM, de la posologie de noradrénaline et de la lactatémie, avant, pendant et après les séances de MARS™ a été reportée sur des graphiques pour chaque patient.

6. Aspects réglementaires et éthiques

Il n'y a pas de conflit d'intérêt.

L'information des patients et des proches a été réalisée par un formulaire dédié.

Le traitement des données a fait l'objet d'une déclaration simplifiée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL Numéro 2206063). Le protocole a été autorisé par le Comité d'éthique de la Société de Réanimation de Langue Française (N° 2002-02-31 complété par N° CE SRLF 18-23).

7. Méthodologie statistique

Concernant les données cliniques et paracliniques des patients, les variables quantitatives ont été exprimées en médiane [percentile 25 ; 75] (extrêmes) et les variables catégorielles en nombre et pourcentage (Excel™).

RÉSULTATS

1. Descriptif des cas cliniques

Dix-sept patients ont été inclus sur une période de six ans. Cinq patients avaient ingéré de l'amlodipine, trois patients du diltiazem (dont une co-intoxication avec du vérapamil), trois patients de la nicardipine (dont une co-intoxication avec du vérapamil) et huit patients du vérapamil. Six patients sont décédés, trois patients intoxiqués par amlodipine, un patient intoxiqué par vérapamil, et les deux patients co-intoxiqués avec du vérapamil.

La description de chaque cas clinique est présentée en annexe. Le tableau 3 reprend les caractéristiques principales des patients et de leur intoxication, complété par le tableau 4 précisant les doses supposées ingérées (DSI) et l'issue.

Tableau 3 : Caractéristiques principales des patients

N =	17
Âge (années)	51 [50 ; 64] (22 - 82)
Sexe masculin	6 (35 %)
Indice de masse corporelle (kg/m²)	25 [23 ; 27] (18 - 45)
Co-intoxication par un autre cardiotrope	10 (59 %)
Autre type de co-intoxication autre	11 (65 %)
DSI amlodipine (mg)	900 [360 ; 900] (150 - 3600)
DSI nicardipine (mg)	4800 [3900 ; 13750] (3000 - 22700)
DSI vérapamil (mg)	3300 [2910 ; 3600] (1200 - 21600)
DSI diltiazem (mg)	5340 [3510 ; 7170] (1680 - 9000)

Tableau 4 : Doses supposées ingérées par patient (ND : données manquantes) et issue

N° patient	Inhibiteur calcique	Co-intoxications	Issue
1	Amlodipine 150 mg	Périndopril 300 mg Venlafaxine LP 1500 mg Lorazépam 75 µg Rosuvastatine 150 mg Miansérine 300 mg	Survie
2	Amlodipine 3600 mg		Survie
3	Amlodipine 900 mg	Zopiclone 420 mg Périndopril 900 mg Diazépam 800 mg	Décès J11
4	Amlodipine 900 mg	Anti-inflammatoire non stéroïdien (ND)	Décès J4
5	Amlodipine 360 mg	Rilménidine 63 mg Paracétamol 32000 mg Doxylamine 300 mg Furosémide 260 mg	Décès J10
6	Diltiazem LP 1680 mg		Survie
7	Diltiazem LP 9000 mg	Irbésartan 9000 mg Alprazolam 2,5 mg	Survie
8	Diltiazem 2400 mg Vérapamil (ND)	Prazepam (ND) Loprazolam (ND)	Décès J2
9	Nicardipine LP 2700 mg	Ramipril 350 mg Uradipil 1800 mg	Survie
10	Nicardipine LP 3000 mg	Zolpidem 105 mg Bisoprolol 12,5 mg Divalproate de sodium 2600 mg	Survie
11	Vérapamil LP 2880 mg	Néбиволол 110 mg Hydrochlorothiazide 275 mg	Survie
12	Vérapamil LP 3600 mg	Trandolapril 28 mg Zopiclone 105 mg	Survie
13	Vérapamil LP 3600 mg		Survie
14	Vérapamil LP 21600 mg	Théralène 2400 mg Prazépam 800 mg Lortazépam 56 mg	Survie
15	Vérapamil 3000 mg		Survie
16	Vérapamil 1200 mg Nicardipine 4800 mg	Escitalopram 560 mg Lormetazepam 12 mg Thiamazol 400 mg	Décès J3
17	Vérapamil (ND)	Valsartan (ND) Hydroxyzine (ND)	Décès J3

A la prise en charge initiale pré-hospitalière, la fréquence cardiaque médiane était de 60 bpm [50 ; 70] (20 – 112), la PAM médiane de 47 mmHg [40 ; 53] (33 – 87), le score de Glasgow médian de 13 [10 ; 15] (3-15). Trois patients avaient un BAV de 1^{er} degré (18 %), et six patients un BAV de 3^{ème} degré (35 %). Huit patients présentaient un bloc de branche (47 %), complet pour cinq patients. Le QT corrigé était allongé pour 6 patients (> 440 ms).

Le tableau 5 reprend l'ensemble des traitements en pré-hospitalier, le tableau 6 le bilan biologique à l'entrée et le tableau 7 les concentrations des toxiques à l'entrée.

Tableau 5 : Prise en charge thérapeutique pré-hospitalière

IOT	10 (59 %)
Remplissage (L)	2 [1 ; 2,5] (0 – 4)
Charbon	2 (12 %)
Calcium	11 (65 %)
Bicarbonate	1 (6 %)
Glucagon	3 (18 %)
Insuline	2 (12 %)
Noradrénaline	10 (59 %)
Adrénaline	8 (47 %)
Dobutamine	4 (24 %)
Atropine	2 (12 %)
EES externe	2 (12 %)

Tableau 6 : Bilan biologique à l'entrée

pH	7,21 [7,13 ; 7,37] (6,99 – 7,44)
PaO₂ / FiO₂ (mmHg)	329 [166 ; 459] (50 – 876)
Bicarbonatémie (mM)	18,0 [11,4 ; 18,6] (6,7 – 25,0)
Kaliémie (mM)	3,5 [2,8 ; 4,1] (2,5 – 4,6)
Calcémie ionisée (mM)	1,26 [1,16 ; 1,34] (0,96 – 1,53)
Créatininémie (µM)	138 [106 ; 188] (71 – 278)
Lactatémie (mM)	6,4 [3,9 ; 10,0] (2,1 – 26,0)
Leucocytes (G/L)	14,0 [9,8 ; 26,8] (3,5 – 30,7)
TP (%)	69 [62 ; 82] (47-105)

Tableau 7 : Dosage des toxiques à l'entrée

Vérapamil (ng/mL)	2279 [1053 ; 2933] (96 – 3414)
Norvérapamil (ng/mL)	1230 [529 ; 1456] (292 – 1862)
Amlodipine (ng/mL)	483 [310 ; 622] (18 – 810)
Nicardipine (ng/mL)	157 [134 ; 181] (111 – 204)
Diltiazem (ng/mL)	4419 [3654 ; 4433] (2890 – 4447)

2. Prise en charge thérapeutique des patients

Les différents éléments de la prise en charge thérapeutique des patients sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Traitements entrepris en réanimation

Remplissage (L)	2,8 [2,0 ; 4,8] (1,0 – 12,0)
Charbon (g)	100 [50 ; 131] (0 – 350)
Calcium (g)	4,5 [3,8 ; 6,3] (0 – 10,0)
Glucagon (N)	3 (18 %)
Insuline euglycémique maximale (UI/kg/h)	1,0 [0,8 ; 2,6] (0,5 – 10,0)
Noradrénaline maximale (mg/h)	43 [26 ; 80] (3-240)
Adrénaline maximale (mg/h)	10 [5 ; 25] (0 – 100)
Dobutamine maximale (µg/kg/min)	20 [8 ; 20] (0 – 30)
Terlipressine (N)	2 (12 %)
Glypressine (N)	5 (29 %)
Atropine (N)	7 (41 %)
Isoprénaline (N)	5 (29 %)
EES interne (N)	2 (12 %)
EES externe (N)	2 (12 %)
Bicarbonate molaire (N)	12 (71 %)
Bleu de méthylène (N)	5 (29 %)
Émulsion lipidique (N)	4 (24 %)
EER (N)	16 (94 %)
Durée EER (jours)	7 ± 9 (1 – 35)

3. Traitement par le système MARS™

Tous les patients ont bénéficié d'au moins une séance de dialyse à l'albumine par le système MARS™. Onze patients ont eu une seule séance, cinq patients ont bénéficié de deux séances et un patient a eu trois séances. La durée de chaque séance de dialyse était variable, allant de 1 à 42 heures, pour une médiane à 18 heures [6 ; 26].

Le débit sanguin d'entrée était entre 150 et 250 mL/min (médiane 200 mL/min), le débit d'albumine était entre 150 mL/min et 250 mL/min (médiane 200 mL/min), et le débit dialysat entre 1250 et 3000 mL/h (médiane 2000 mL/h).

4. Analyse pharmacodynamique

4.1. Amlodipine

Les figures 5 et 6 présentent l'évolution de la noradrénaline ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), de la PAM (cmHg) et de la lactatémie (mM) pour les patients ayant une intoxication par l'amlodipine.

Figure 5 : Paramètres pharmacodynamiques des patients 1 (A et B) et 2 (C et D) : évolution de la noradrénaline ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), de la PAM (cmHg) et de la lactatémie (mM)

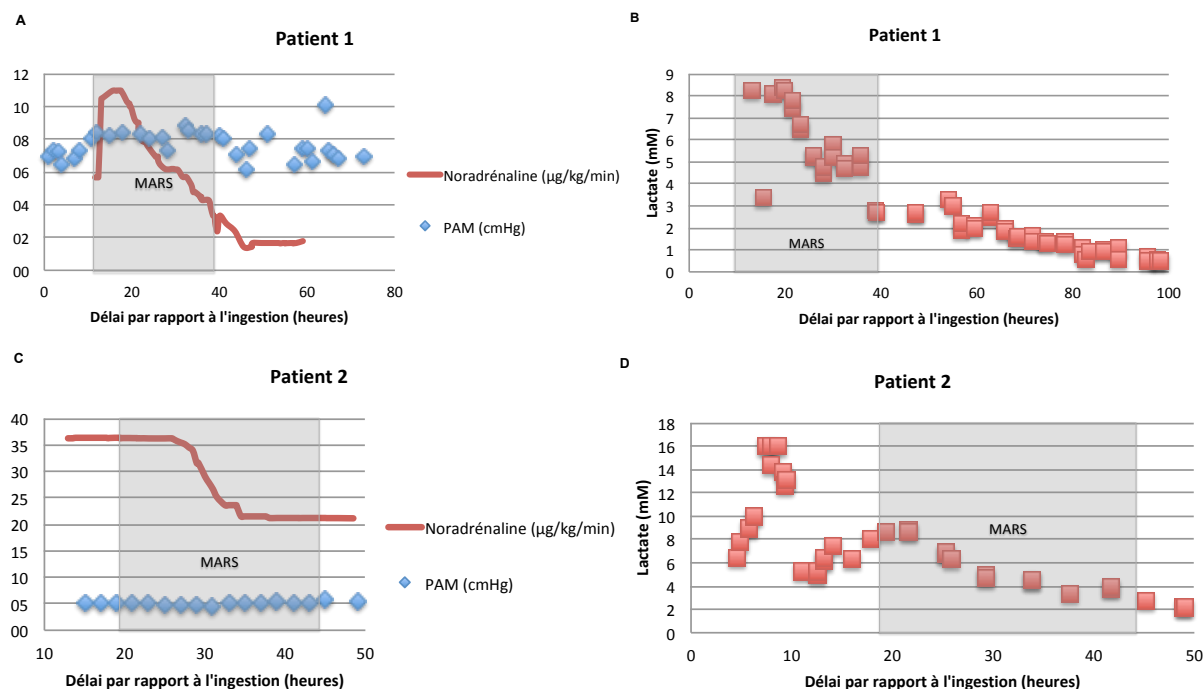
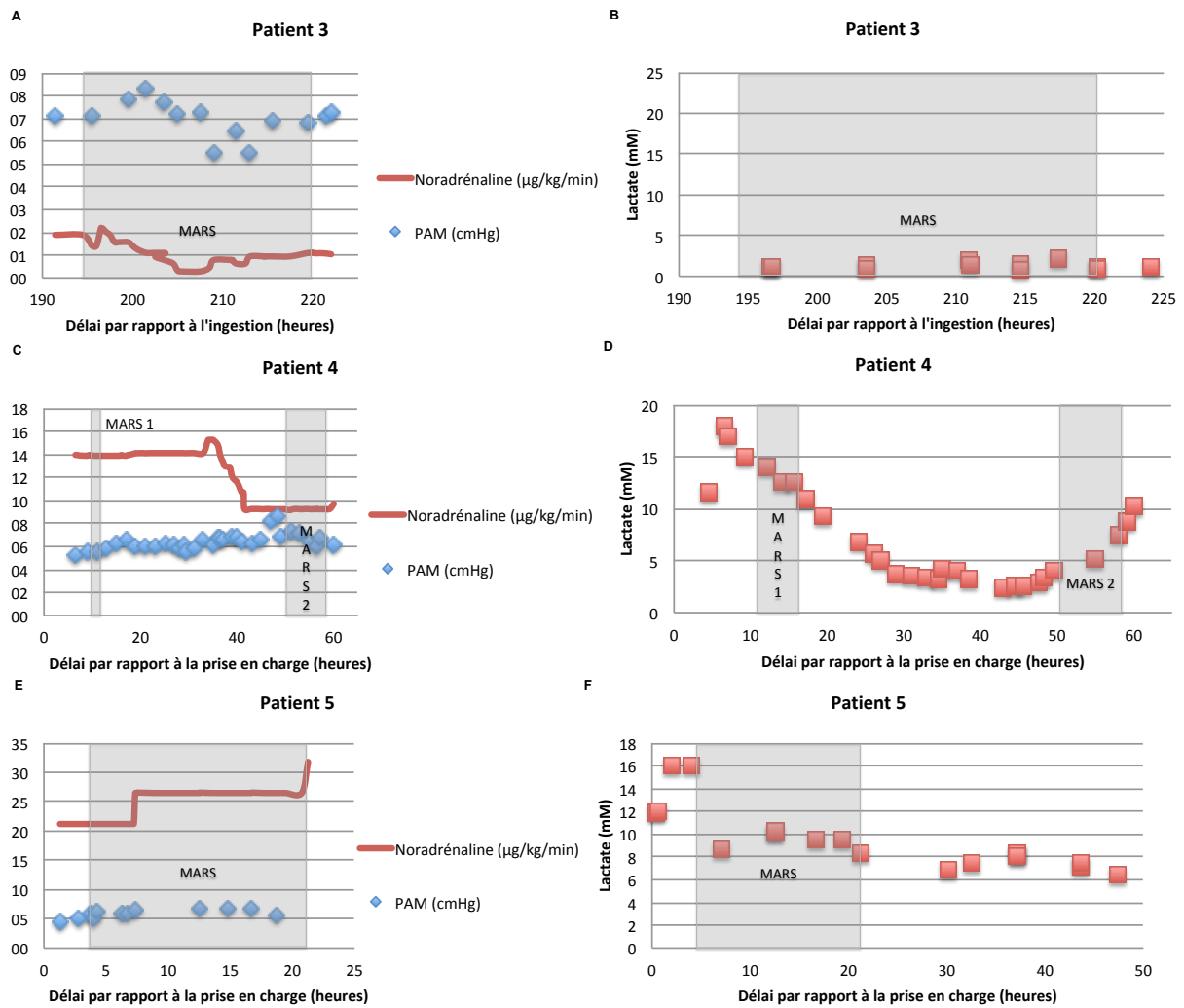


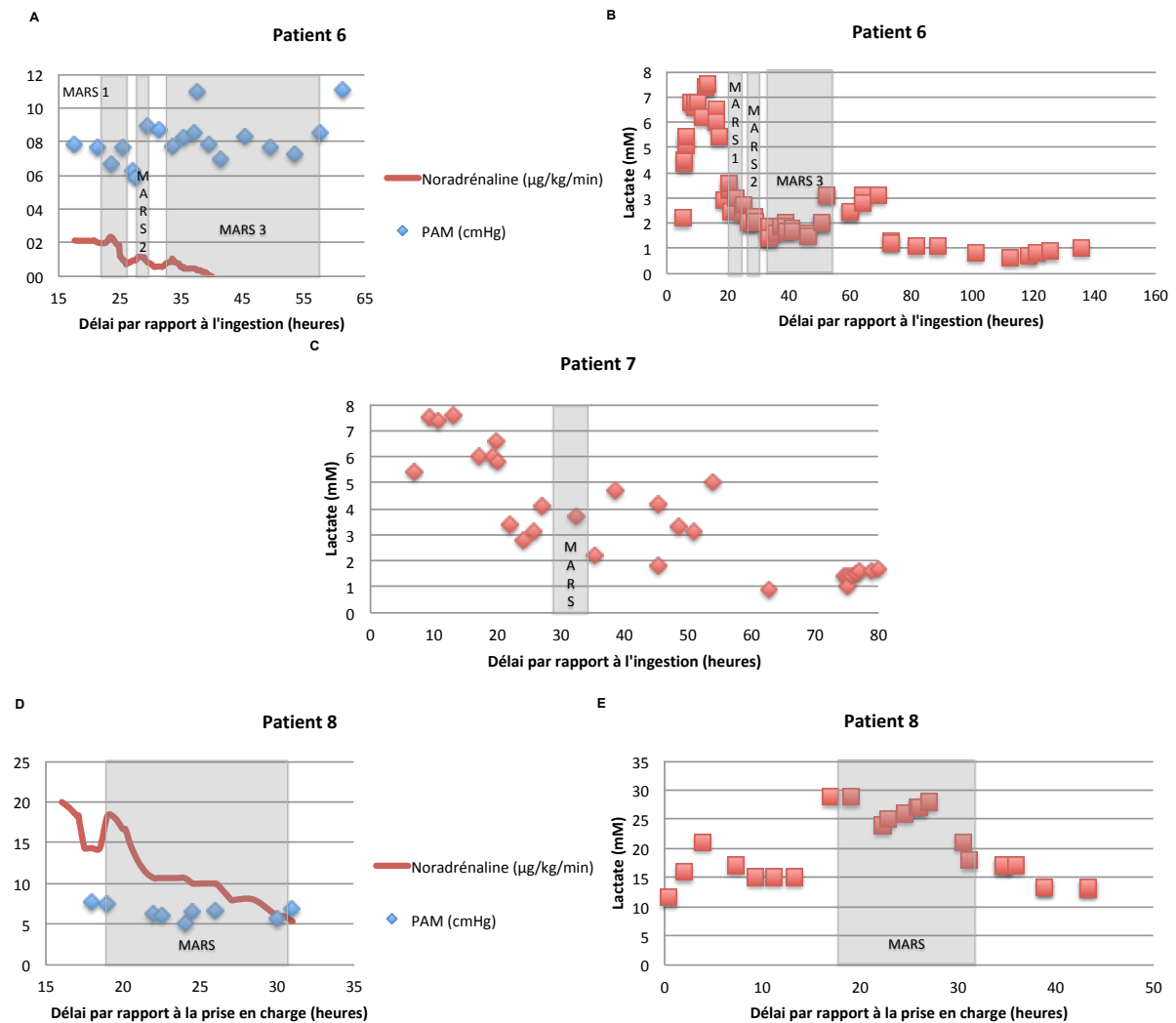
Figure 6 : Paramètres pharmacodynamiques des patients 3 (A et B), 4 (C et D) et 5 (E et F) : évolution de la noradrénaline ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), de la PAM (cmHg) et de la lactatémie (mM)



4.2. Diltiazem

La figure 7 présente l'évolution de la noradrénaline ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), de la PAM (cmHg) et de la lactatémie (mM) pour les patients ayant une intoxication par le diltiazem.

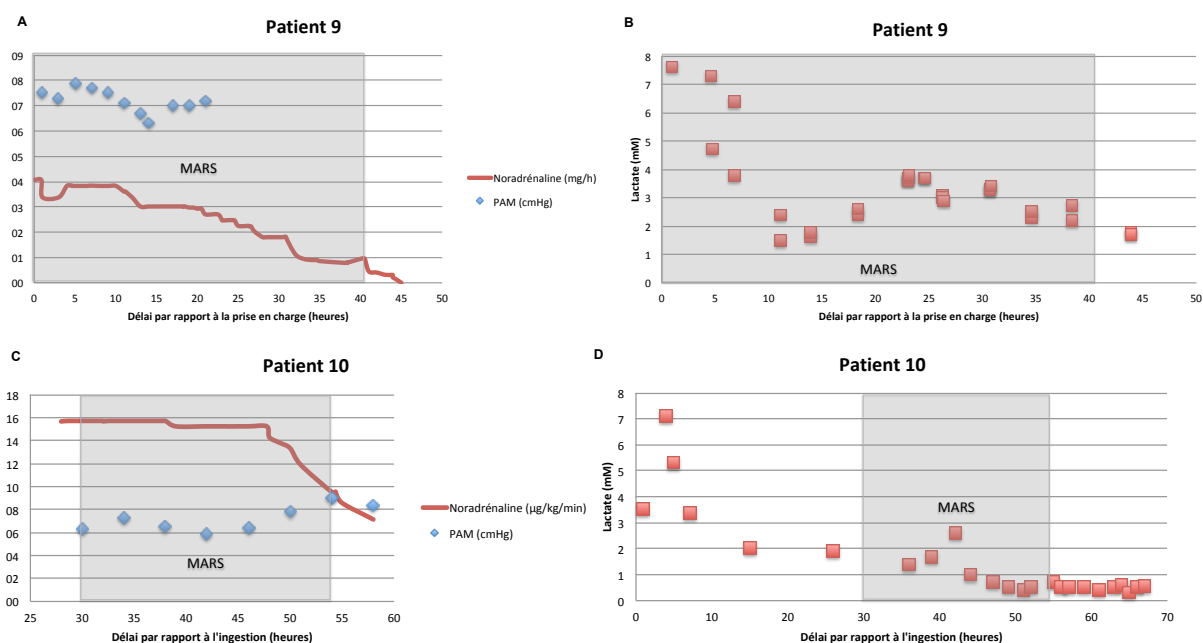
Figure 7 : Paramètres pharmacodynamiques des patients 6 (A et B), 7 (C) et 8 (D et E) : évolution de la noradrénaline ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), de la PAM (cmHg) et du lactate (mM)



4.3. Nicardipine

La figure 8 présente l'évolution de la noradrénaline ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), de la PAM (cmHg) et de la lactatémie (mM) pour les patients ayant une intoxication par la nicardipine.

Figure 8 : Paramètres pharmacodynamiques des patients 9 (A et B) et 10 (C et D) : évolution de la noradrénaline ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), de la PAM (cmHg) et de la lactatémie (mM)



4.4. Vérapamil

Les figures 9 à 11 présentent l'évolution de la noradrénaline ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), de la PAM (cmHg) et de la lactatémie (mM) pour les patients ayant une intoxication par le vérapamil.

Figure 9 : Paramètres pharmacodynamiques du patient 11 (A et B) : évolution de la noradrénaline ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), de la PAM (cmHg) et de la lactatémie (mM)

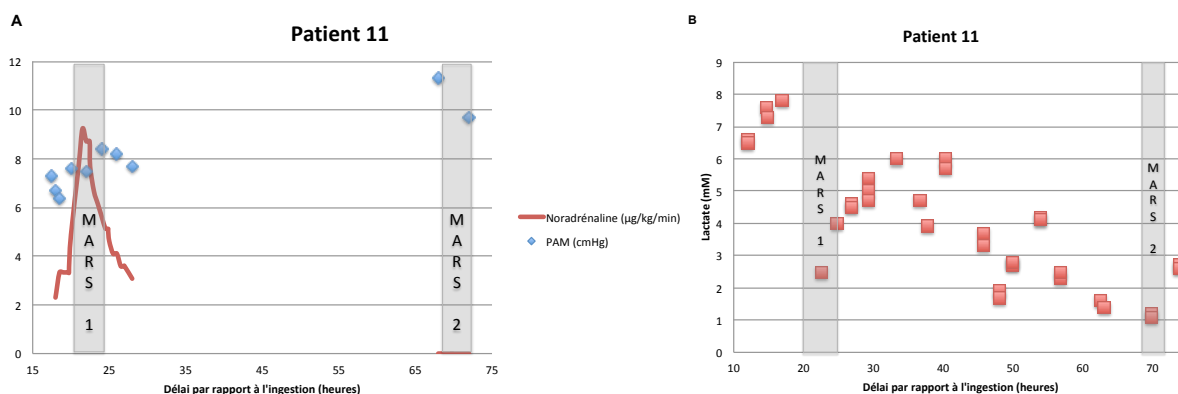


Figure 10 : Paramètres pharmacodynamiques des patients 12 (A et B), 13 (C et D), 14 (E et F) et 15 (G et H) : évolution de la noradrénaline ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), de la PAM (cmHg) et de la lactatémie (mM)

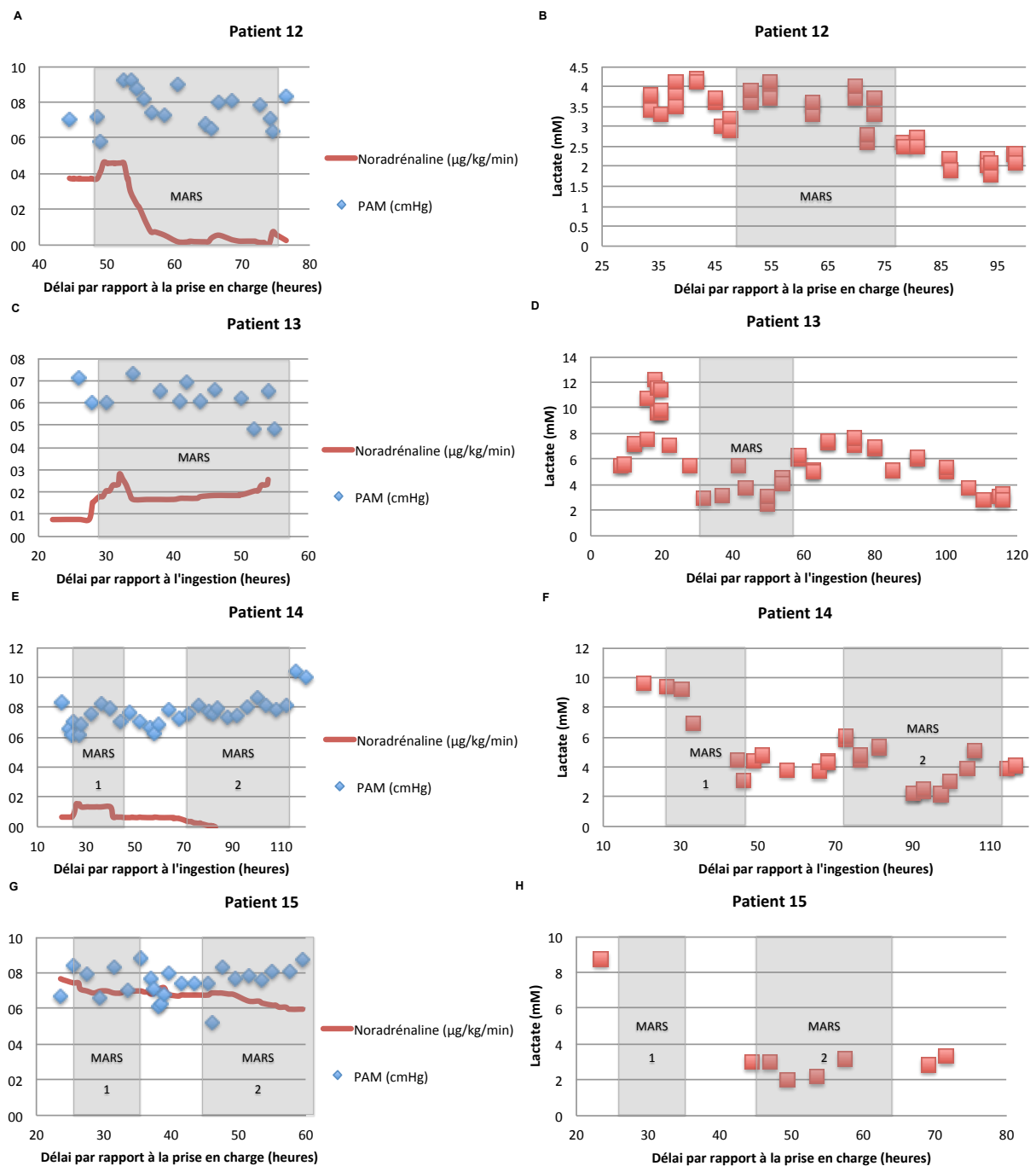
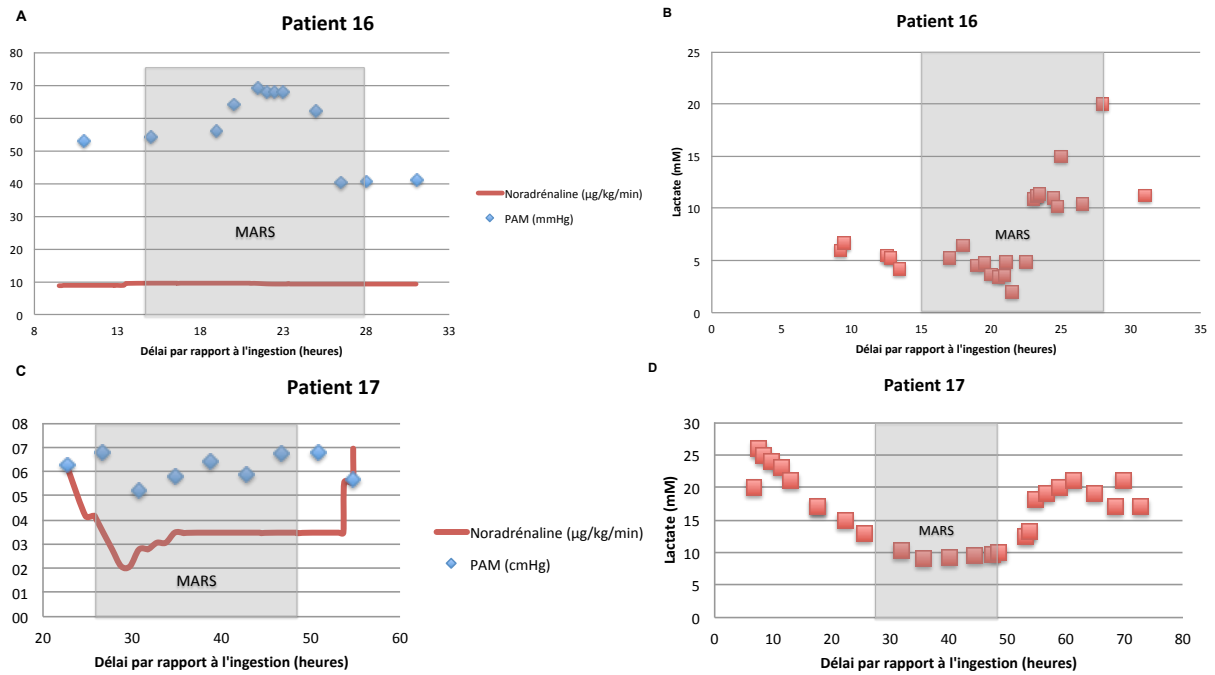


Figure 11 : Paramètres pharmacodynamiques des patients 16 (A et B) et 17 (C et D) : évolution de la noradrénaline ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), de la PAM (cmHg) et de la lactatémie (mM)



Le tableau 9 récapitule l'évolution des posologies de noradrénaline, de la lactatémie et de la bicarbonatémie avant et après les séances de MARSTM.

Tableau 9: Évolution des posologies de noradrénaline, de la lactatémie et de la bicarbonatémie avant et après les séances de MARS™

	% variation noradrénaline	% variation lactatémie	% variation HCO₃⁻
AMLODIPINE			
Patient 1	- 73 %	- 67 %	+ 257 %
Patient 2	- 42 %	- 53 %	+ 39 %
Patient 3	- 42 %	- 25 %	+ 10 %
Patient 4	0 % et + 1 %	- 11 % et + 44 %	ND et + 6 %
Patient 5	+ 25 %	- 40 %	+ 100 %
DILTIAZEM			
Patient 6	- 60 %, + 14 % et arrêt	+ 12 %, + 5 % et + 82 %	+ 10 %, - 5 %, + 15 %
Patient 7	ND	ND	ND
Patient 8	- 64 %	- 28 %	+ 61 %
NICARDIPINE			
Patient 9	- 77 %	- 64 %	+ 80 %
Patient 10	- 39 %	- 30 %	+ 38 %
VERAPAMIL			
Patient 11	+ 5 % et arrêt	ND et - 8 %	ND et - 10 %
Patient 12	- 93 %	+ 3 %	- 8 %
Patient 13	+ 43 %	+ 41 %	- 17 %
Patient 14	- 7 % et arrêt	- 53 % et - 14 %	+ 47 % et + 16 %
Patient 15	- 6 % et - 12 %	ND et + 6 %	ND et + 80 %
Patient 16	- 3 %	- 66 %	- 15 %
Patient 17	0 %	- 3 %	+ 23 %

ND : données manquantes

5. Analyse pharmacocinétique

5.1. Analyse non-compartmentale

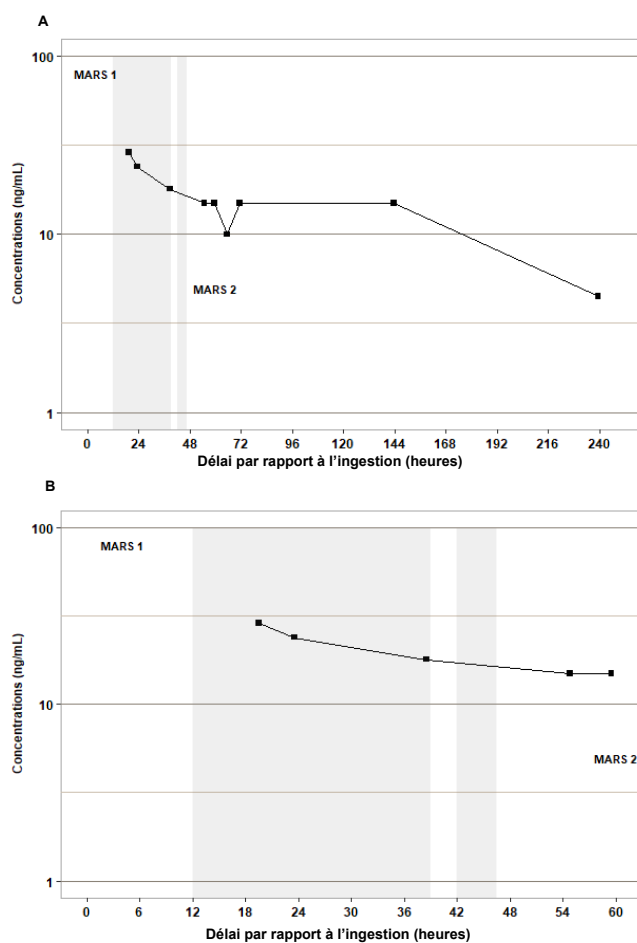
5.1.1. Amlodipine

Cinq patients ayant ingéré de l'amlodipine ont été analysés.

Patient 1

La dose supposée ingérée s'élevait à 900 mg. L'ingestion avait eu lieu 13 heures avant la prise en charge. Le patient avait bénéficié de deux séances de MARS™ de 26,5 et 4 heures. La figure 12 représente la cinétique plasmatique d'amlodipine depuis la date d'ingestion. Visuellement, on observait une phase d'élimination. La demi-vie d'élimination globale de l'amlodipine était de 104 heures ; le calcul de celle pendant la séance de MARS™ n'était pas réalisable étant donné l'allure de la courbe.

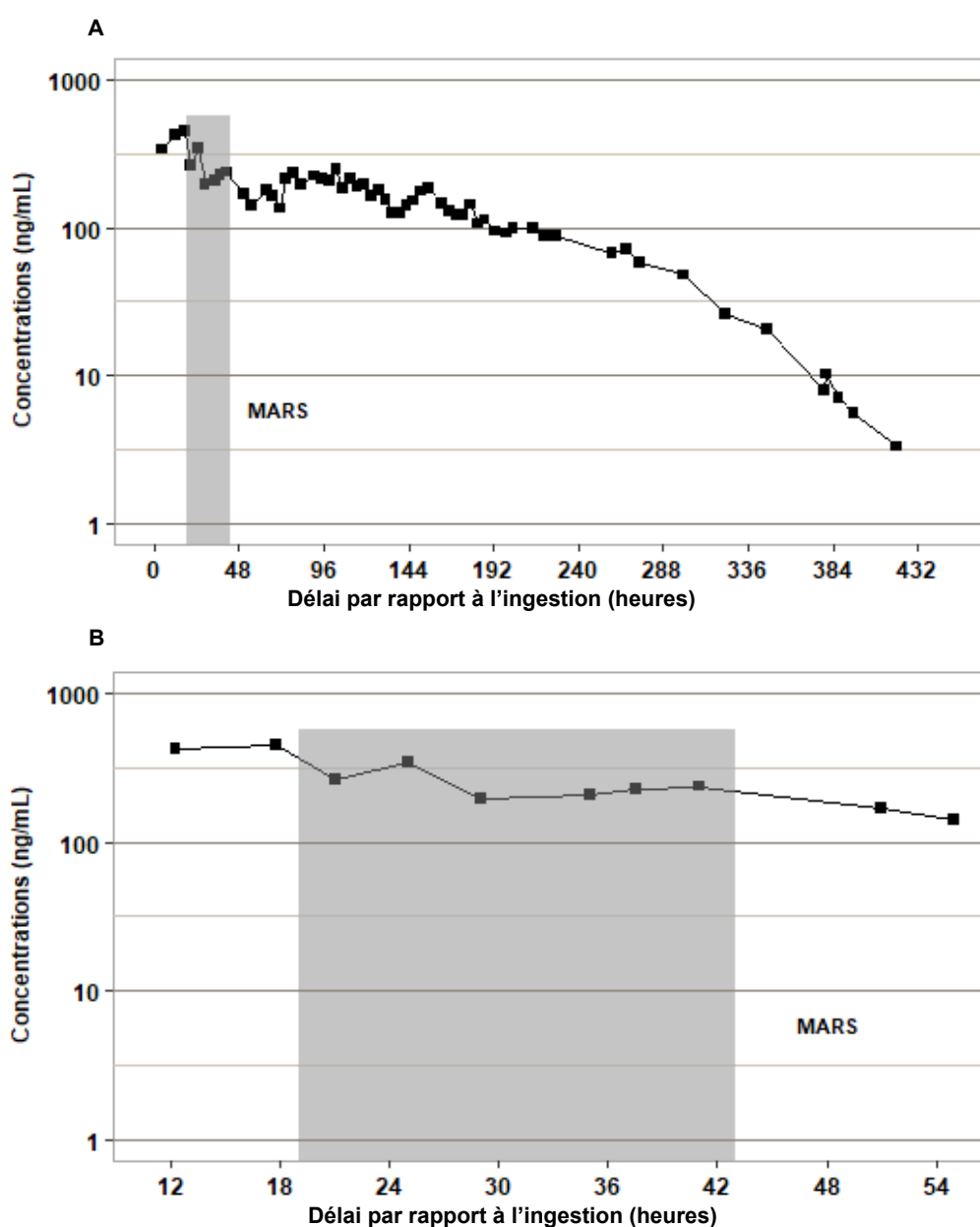
Figure 12 : Cinétique plasmatique de l'amlodipine pour le patient 1 depuis la date d'ingestion. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARS™ (représentation semi-logarithmique)



Patient 2

La dose supposée ingérée s'élevait à 3600 mg. L'ingestion avait eu lieu 4 heures avant la prise en charge. Le patient avait bénéficié d'une séance de MARS™ de 26 heures. La figure 13 représente la cinétique plasmatique d'amlodipine depuis la date d'ingestion. Visuellement, on observait une phase d'élimination. La demi-vie d'élimination globale de l'amlodipine était de 103 heures, celle avant MARS™ n'étant pas calculable et celle pendant la séance de MARS™ de 53 heures.

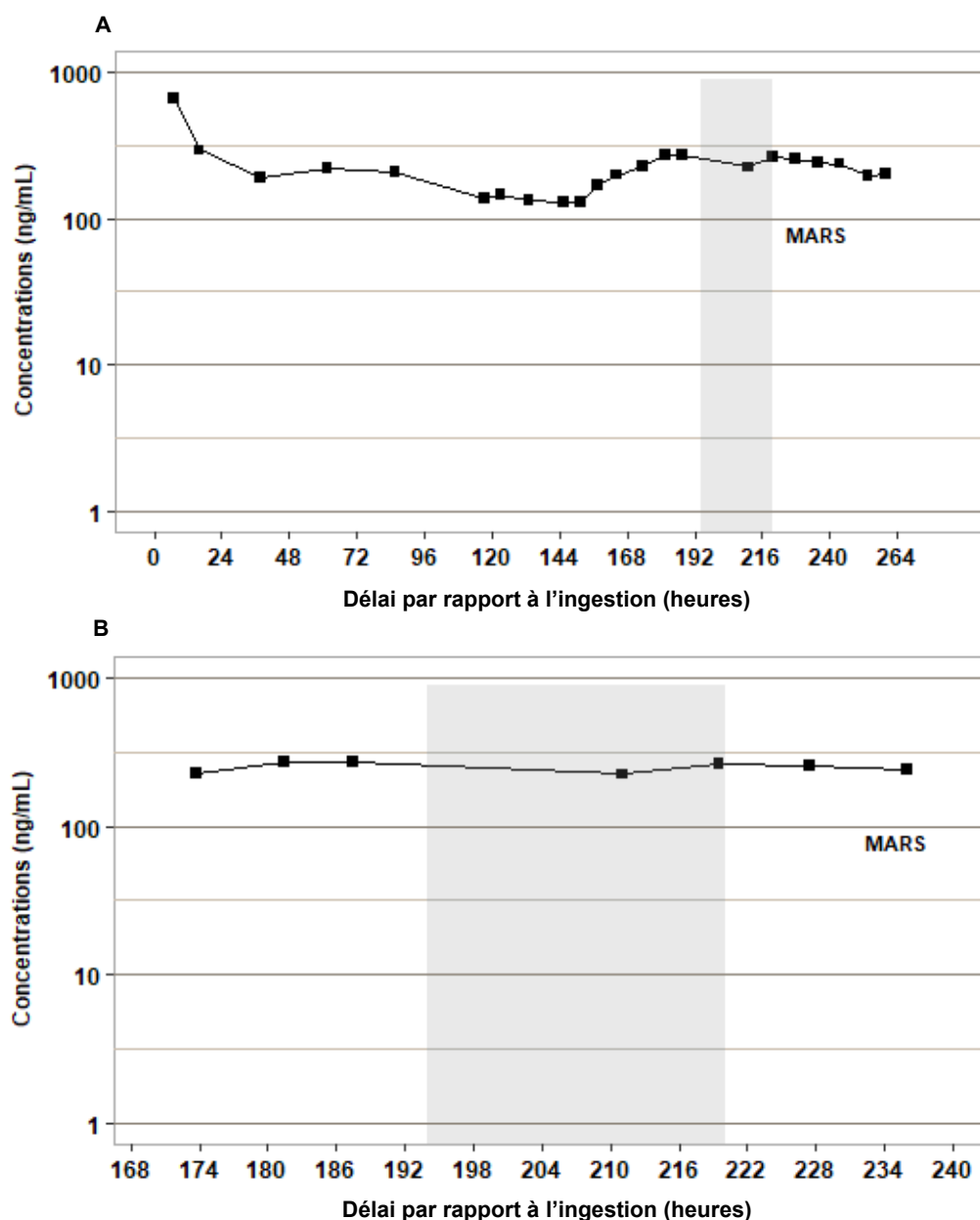
Figure 13 : Cinétique plasmatique de l'amlodipine pour le patient 2 depuis la date d'ingestion. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARS™ (représentation semi-logarithmique)



Patient 3

La dose supposée ingérée s'élevait à 900 mg. L'ingestion avait eu lieu 4,5 heures avant la prise en charge. Le patient avait bénéficié d'une séance de MARSTM de 26 heures. La figure 14 représente la cinétique plasmatique d'amlopidine depuis la date d'ingestion. Visuellement, on observait une phase d'élimination. La demi-vie d'élimination globale de l'amlopidine était de 794 heures et celle avant MARSTM de 211 heures, le calcul de celle pendant la séance de MARSTM n'étant pas réalisable au vu l'allure de la courbe.

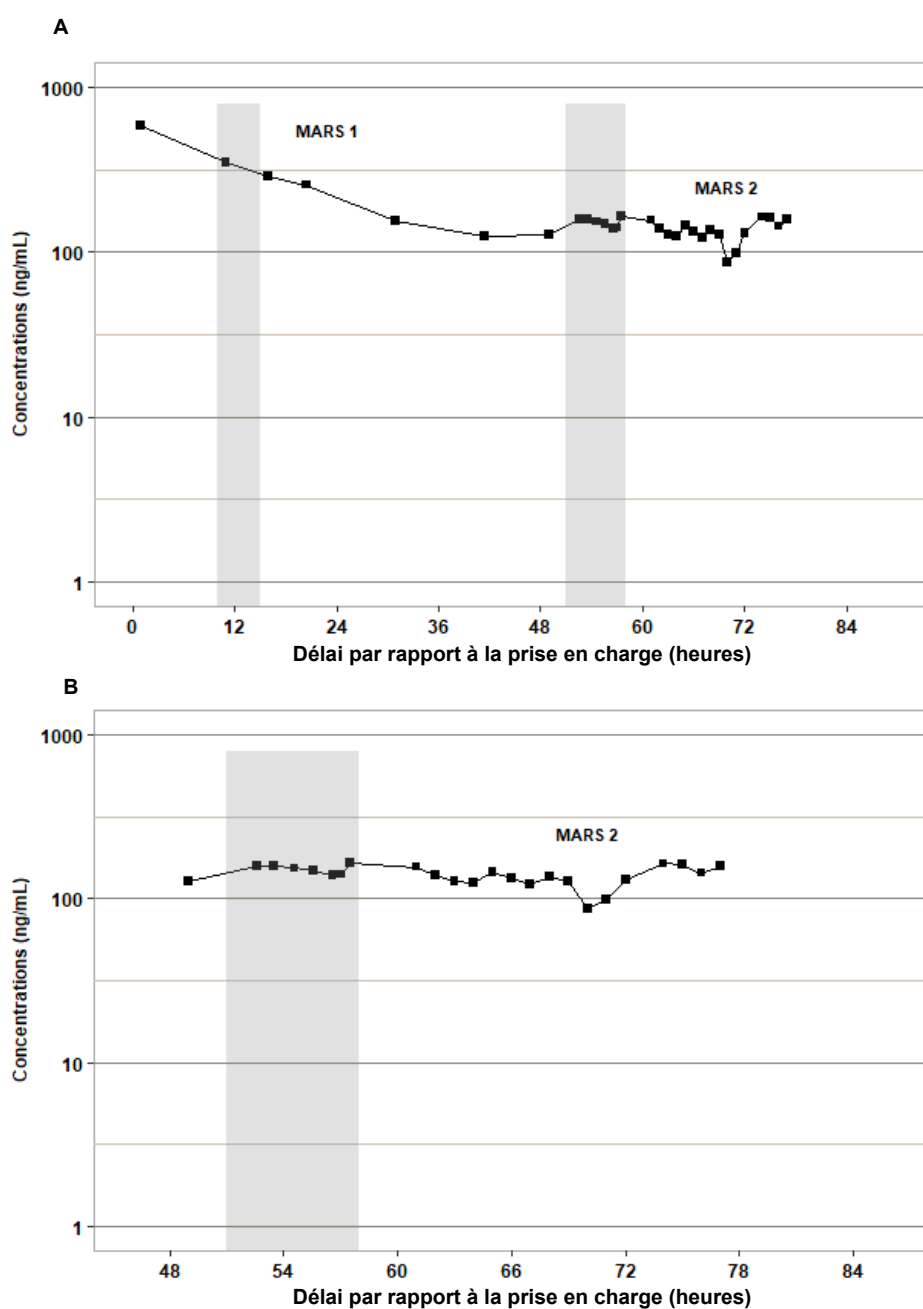
Figure 14 : Cinétique plasmatique de l'amlopidine pour le patient 3 depuis la date d'ingestion. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARSTM (représentation semi-logarithmique)



Patient 4

La dose supposée ingérée s'élevait à 900 mg. L'heure d'ingestion était inconnue. La patiente avait bénéficié de deux séances de MARS™ de 6 et 7 heures. La figure 15 présente les cinétiques d'amlodipine depuis la date de prise en charge. Visuellement, on observait une phase d'élimination. La demi-vie d'élimination globale de l'amlodipine était de 46 heures, celle avant MARS™ de 21 heures et celle pendant la séance de MARS™ non réalisable.

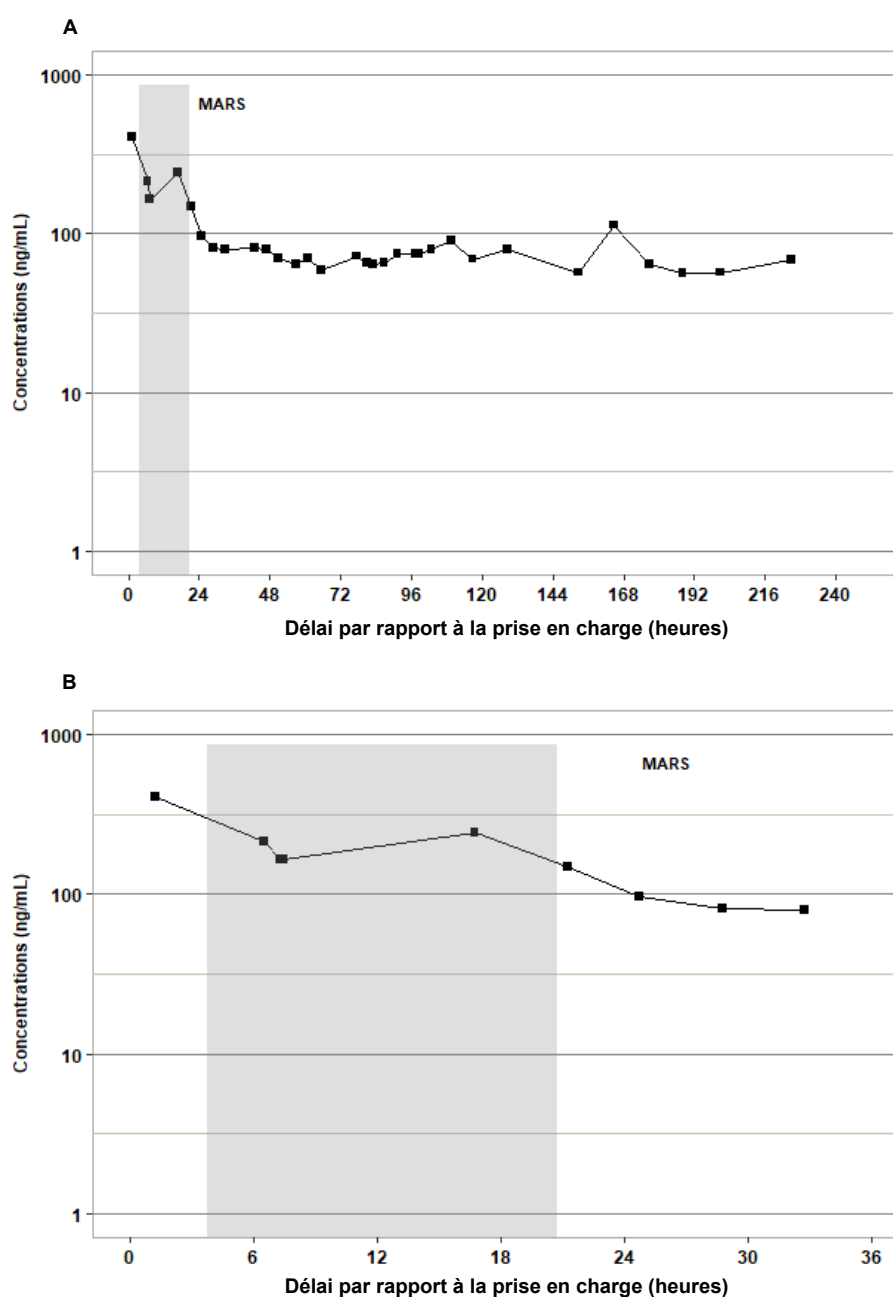
Figure 15 : Cinétique plasmatique de l'amlodipine pour le patient 4 depuis la date de prise en charge. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARS™ (représentation semi-logarithmique)



Patient 5

La dose supposée ingérée s'élevait à 360 mg. L'heure d'ingestion était inconnue. Le patient avait bénéficié d'une séance de MARSTM de 17 heures. La figure 16 représente la cinétique plasmatique d'amlodipine depuis la date de prise en charge. Visuellement, on observait une phase d'élimination. La demi-vie d'élimination globale de l'amlodipine était de 184 heures, celle pendant la séance de MARSTM n'étant pas calculable.

Figure 16 : Cinétique plasmatique de l'amlodipine pour le patient 5 depuis la date de prise en charge. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARSTM (représentation semi-logarithmique)



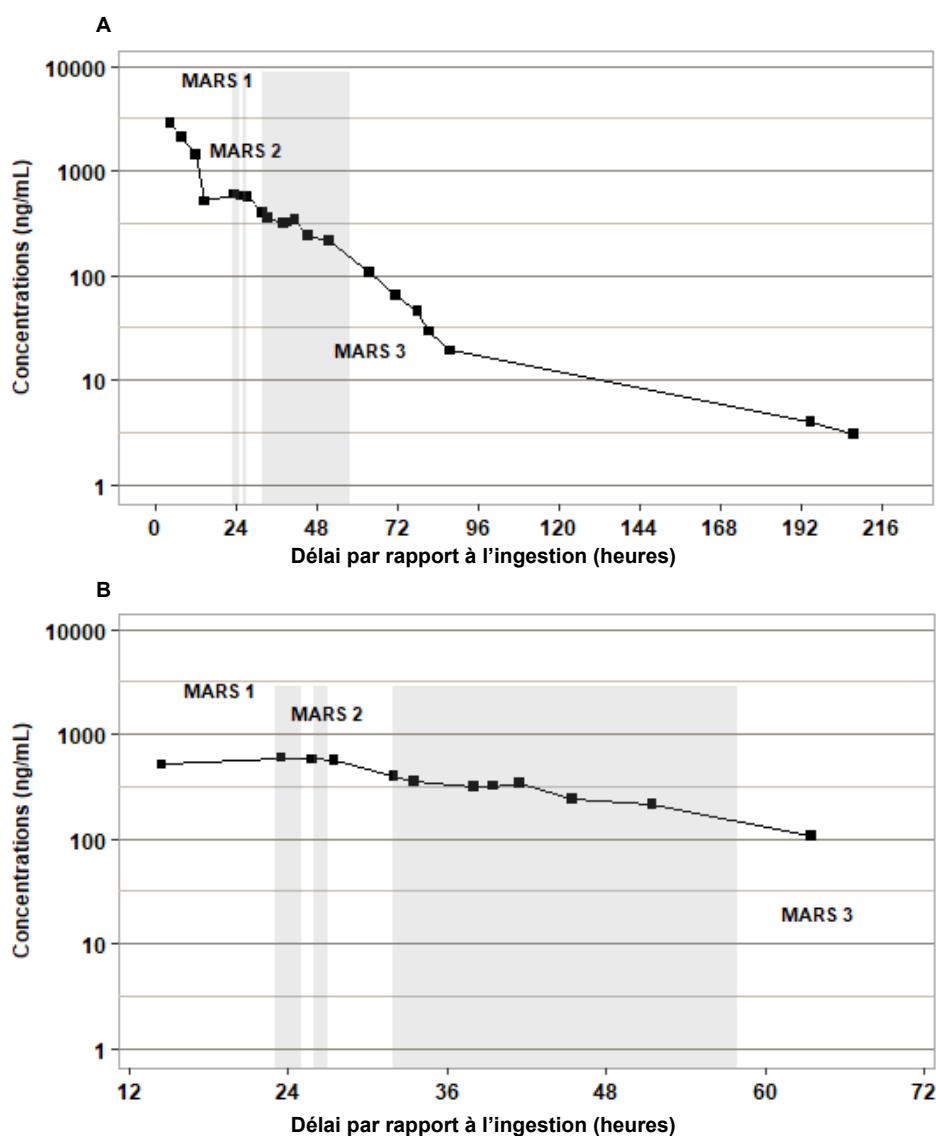
5.1.2. Diltiazem

Trois patients ayant ingéré du diltiazem ont été analysés.

Patient 6

La dose supposée ingérée s'élevait à 1680 mg. L'ingestion avait eu lieu 4,5 heures avant la prise en charge. Le patient avait bénéficié de trois séances de MARS™ de 2, 1 et 26 heures. La figure 17 représente la cinétique du diltiazem à partir de la date d'ingestion. Visuellement, on observait trois phases d'élimination dont une première très rapide. La demi-vie d'élimination du diltiazem pendant la séance de MARS™ était de 22,5 heures.

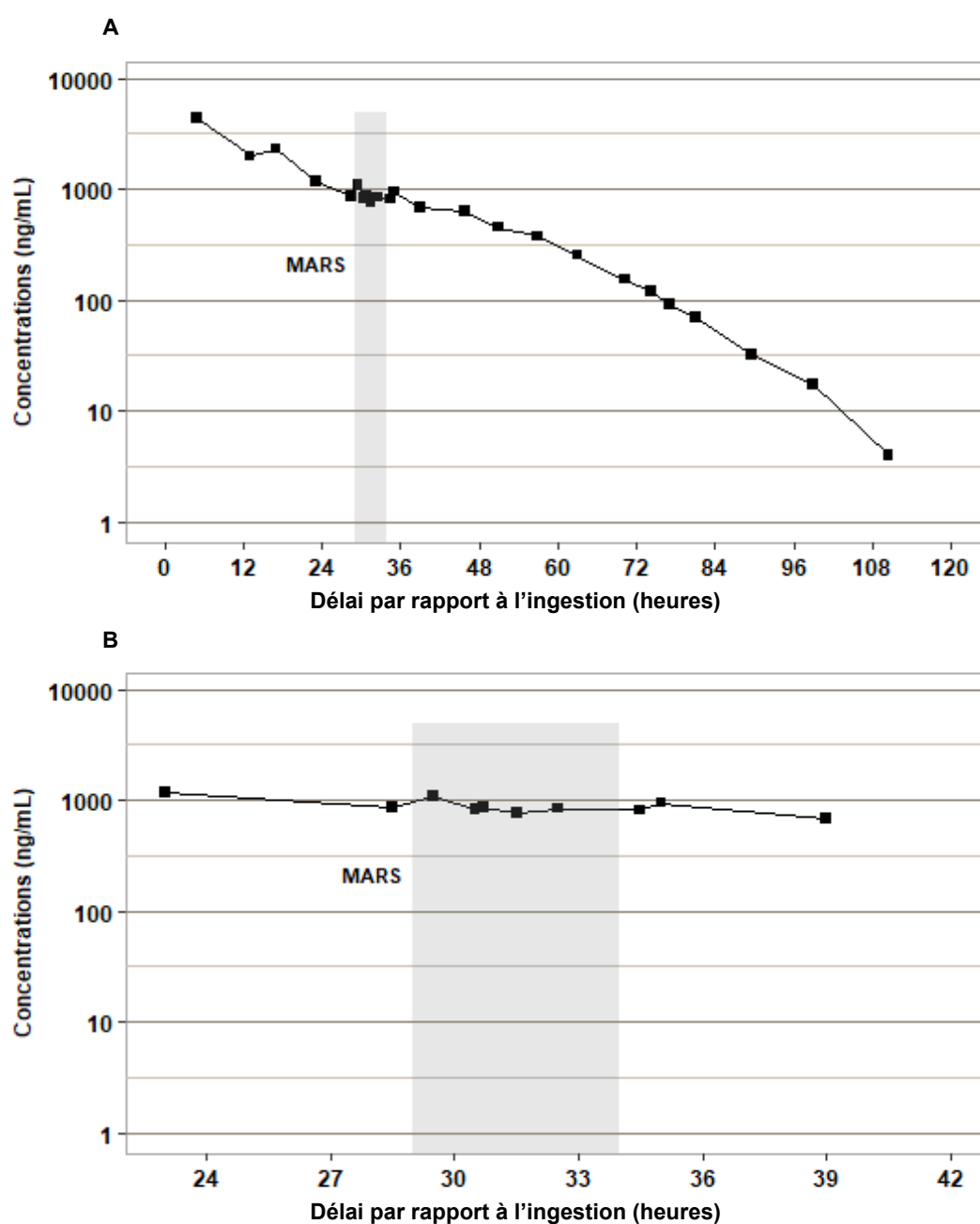
Figure 17 : Cinétique plasmatique du diltiazem pour le patient 6 depuis la date d'ingestion. A : courbe globale ; B: zoom autour de la date d'utilisation du MARS™ (représentation semi-logarithmique)



Patient 7

La dose supposée ingérée s'élevait à 9000 mg. L'ingestion avait eu lieu 5 heures avant la prise en charge. Le patient avait bénéficié d'une séance de MARS™ de 5 heures. La figure 18 représente la cinétique du diltiazem depuis la date d'ingestion. Visuellement, on observait une ou deux phases d'élimination. La demi-vie d'élimination du diltiazem pendant la séance de MARS™ était de 18,2 heures.

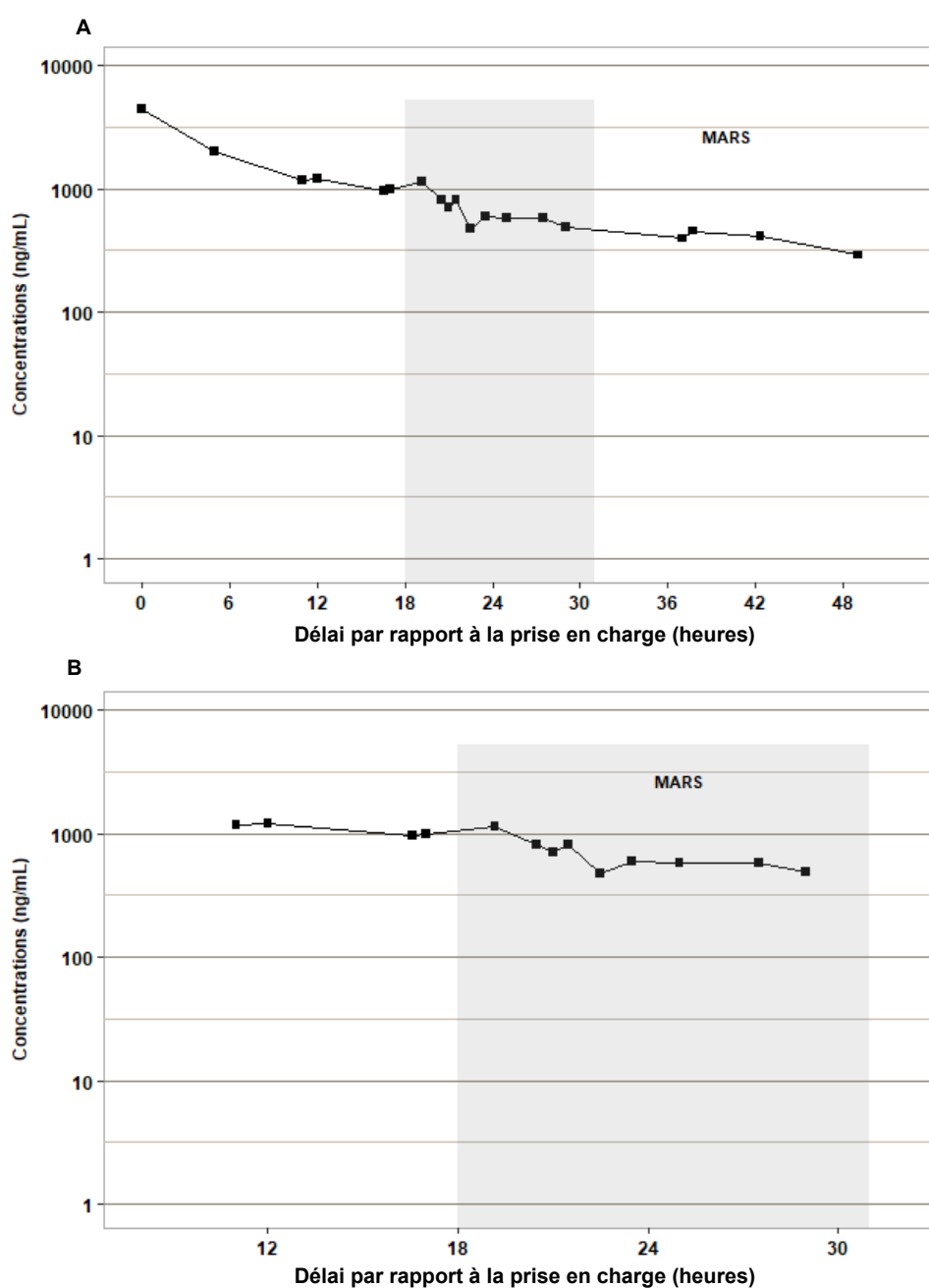
Figure 18 : Cinétique plasmatique du diltiazem pour le patient 7 depuis la date d'ingestion. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARS™ (représentation semi-logarithmique)



Patient 8

La dose supposée ingérée s'élevait à 2400 mg. L'heure d'ingestion était inconnue. Le patient avait bénéficié d'une séance de MARS™ de 13 heures. La figure 19 représente la cinétique de diltiazem depuis la date de prise en charge. Visuellement, on observait une phase d'élimination. La demi-vie d'élimination du diltiazem pendant la séance de MARS™ était de 10,7 heures.

Figure 19 : Cinétique plasmatique du diltiazem pour le patient 8 depuis la date de prise en charge. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARS™ (représentation semi-logarithmique)



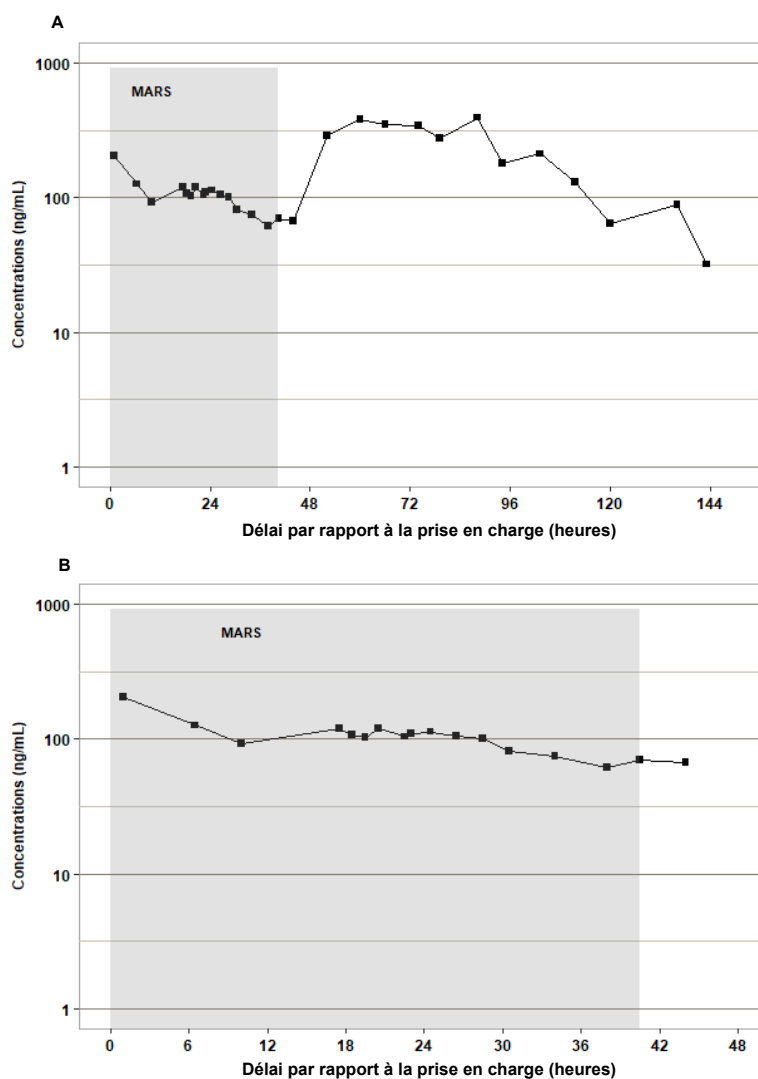
5.1.3. Nicardipine

Deux patients ayant ingéré de la nicardipine ont été analysés.

Patient 9

La dose supposée ingérée s'élevait à 2700 mg. L'heure d'ingestion était inconnue. La patiente avait bénéficié d'une séance de MARSTM de 40,5 heures. La figure 20 représente la cinétique de nicardipine depuis la date de prise en charge. Visuellement, on observait une phase d'élimination puis une remontée des concentrations après l'arrêt de la séance de MARSTM. La demi-vie d'élimination de la nicardipine pendant la séance de MARSTM était de 21 heures.

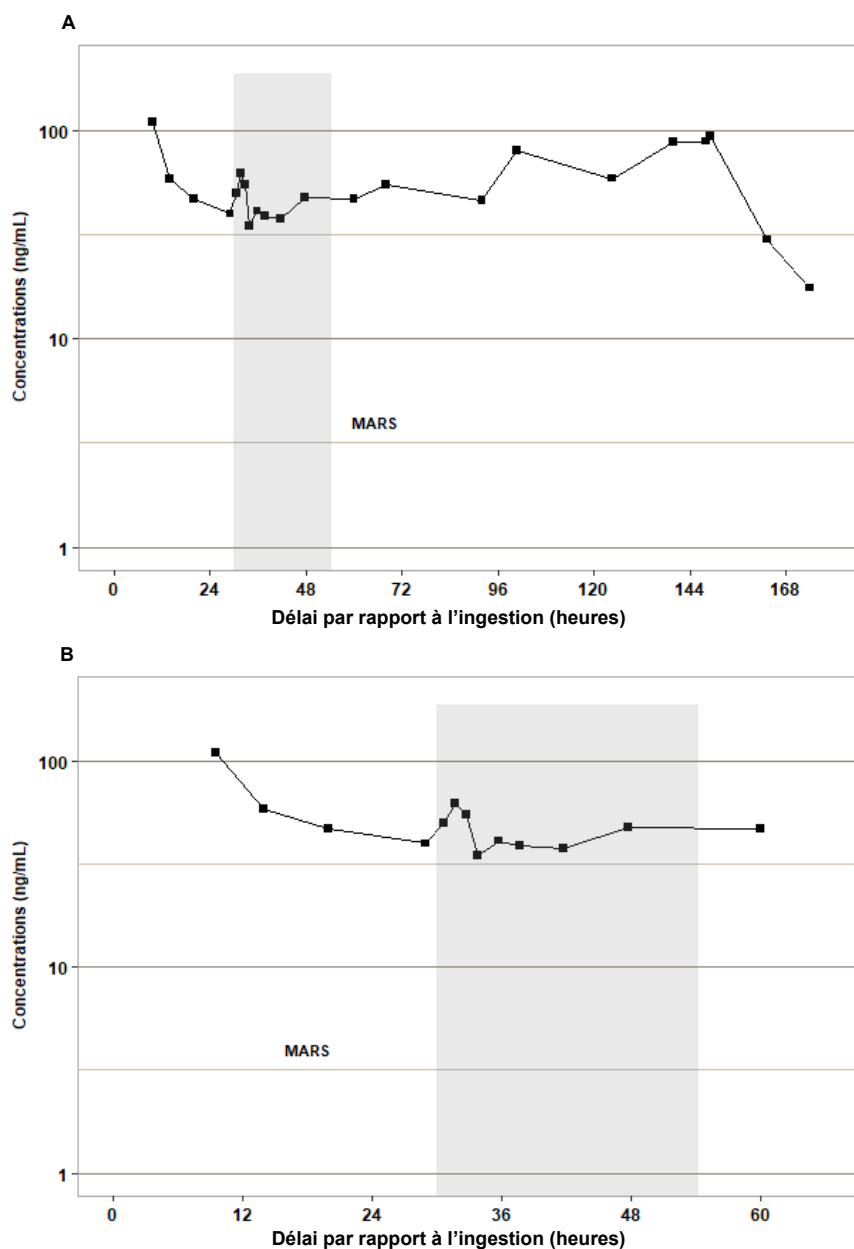
Figure 20 : Cinétique plasmatique de la nicardipine pour le patient 9 depuis la date de prise en charge. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARSTM (représentation semi-logarithmique)



Patient 10

La dose supposée ingérée s'élevait à 3000 mg. L'ingestion avait eu lieu 8,33 heures avant la prise en charge. La patiente avait bénéficié d'une séance de MARS™ de 24,75 heures. La figure 21 représente la cinétique de nicardipine depuis la date d'ingestion. Visuellement, on observait deux phases d'élimination dont une première rapide. La demi-vie d'élimination de la nicardipine était de 27 heures avant MARS™ et 62 heures pendant la séance de MARS™.

Figure 21 : Cinétique plasmatique de la nicardipine pour le patient 10 depuis la date d'ingestion. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARS™ (représentation semi-logarithmique)



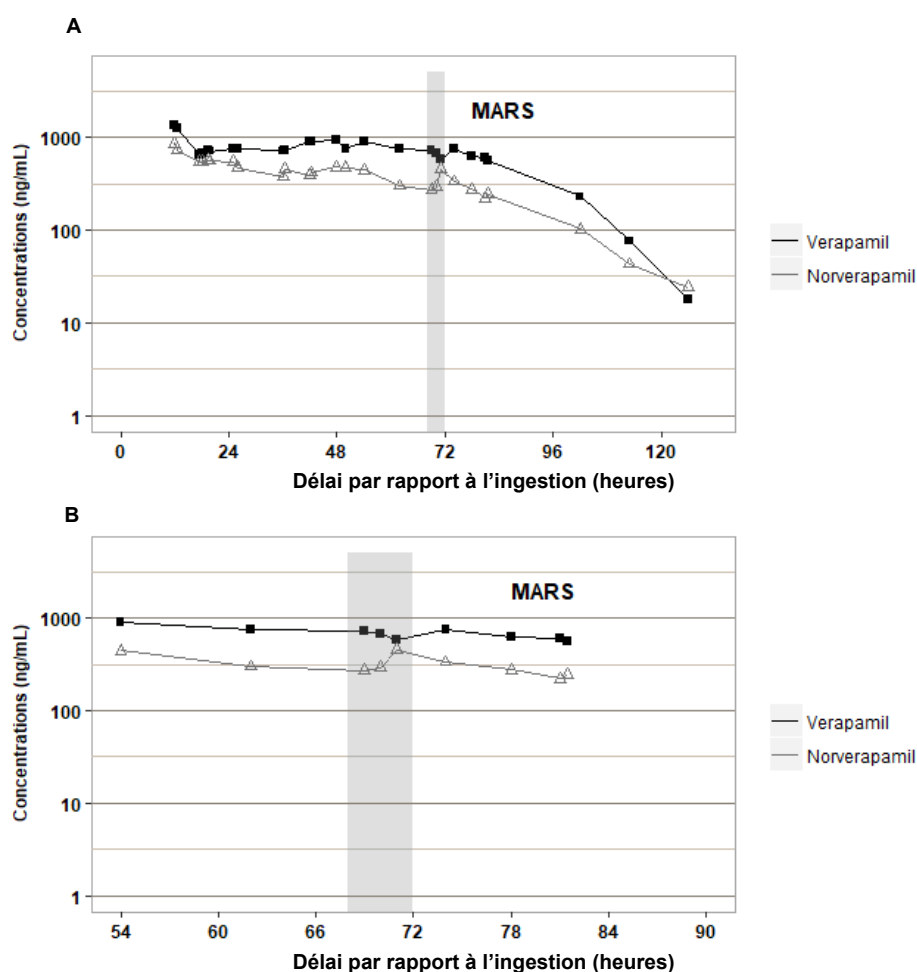
5.1.4. Vérapamil

Sept patients ayant ingéré du vérapamil ont été analysés. Pour cette molécule, les concentrations en vérapamil et en norvérapamil ont été déterminées.

Patient 11

La dose supposée ingérée s'élevait à 2880 mg. L'ingestion avait eu lieu 11 heures avant la prise en charge. Le patient avait bénéficié d'une séance de MARS™ de 4 heures. La figure 22 représente la cinétique de vérapamil et norvérapamil depuis la date d'ingestion. Visuellement, on observait deux phases d'élimination avec des concentrations proportionnelles en principe actif et en métabolite. Pendant la séance de MARS™, la demi-vie d'élimination du vérapamil était de 6,3 heures mais celle du norvérapamil n'était pas mesurable.

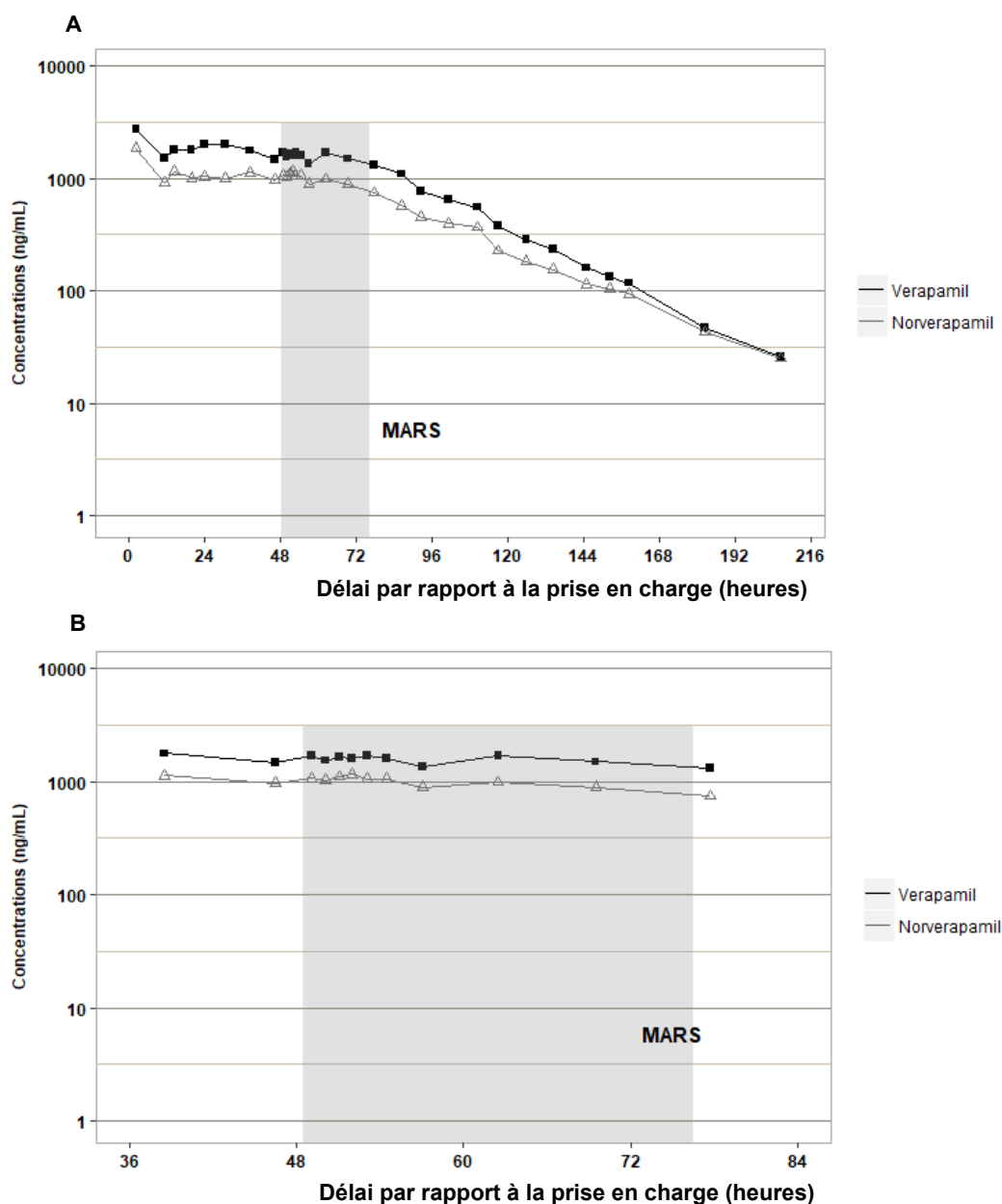
Figure 22 : Cinétique plasmatique du vérapamil et norvérapamil pour le patient 11 depuis la date d'ingestion. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARS™ (représentation semi-logarithmique)



Patient 12

La dose supposée ingérée était de 3600 mg. L'heure d'ingestion était inconnue. Le patient avait bénéficié d'une séance de MARSTM de 28 heures. La figure 23 représente la cinétique du vérapamil et norvérapamil depuis la date de prise en charge. Visuellement, on observait deux phases d'élimination avec des concentrations proportionnelles en principe actif et en métabolite. Pendant la séance de MARSTM, la demi-vie d'élimination du vérapamil était de 287 heures et celle du norvérapamil de 65 heures.

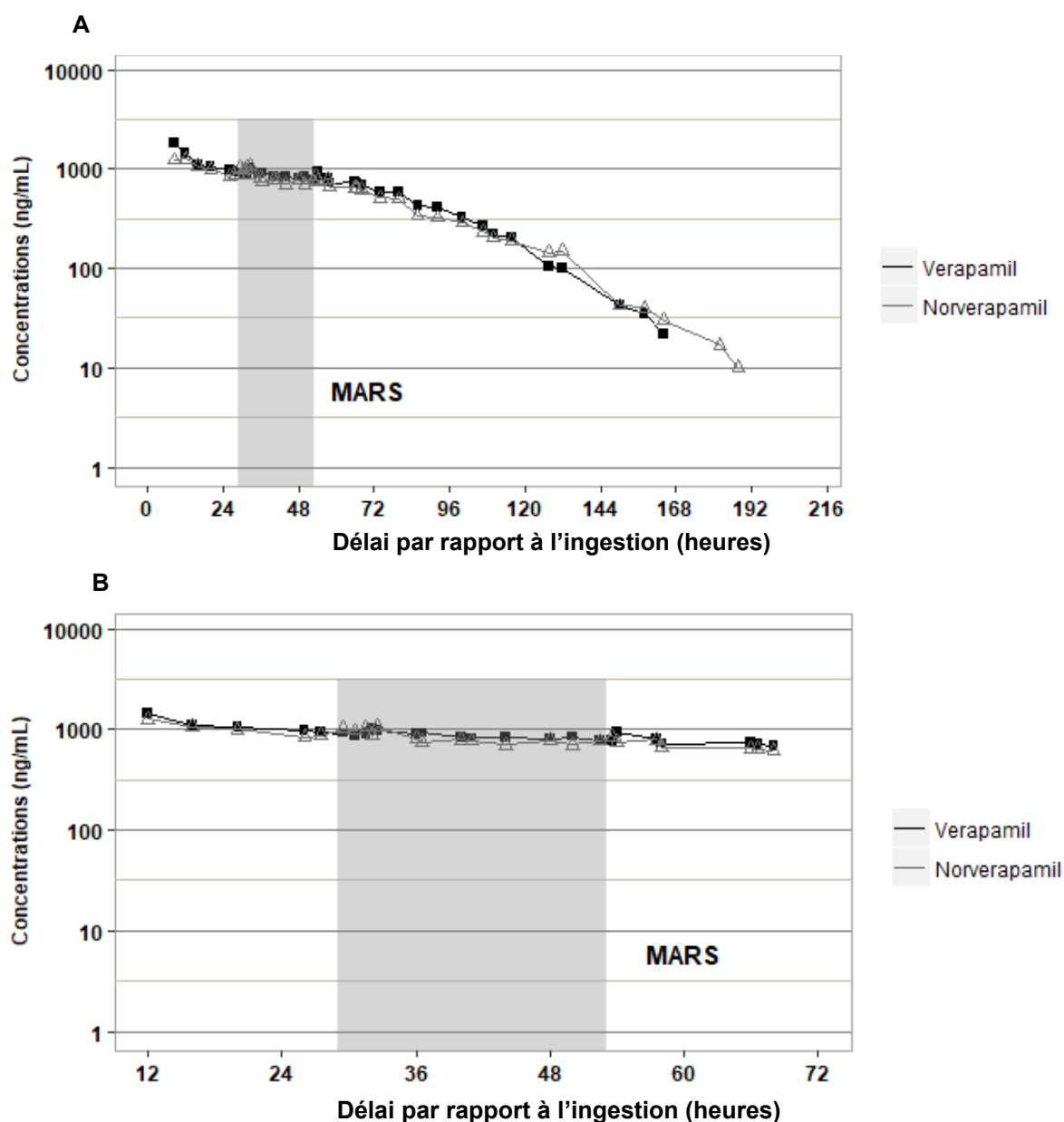
Figure 23 : Cinétique plasmatique du vérapamil et norvérapamil pour le patient 12 depuis la date de prise en charge. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARSTM (représentation semi-logarithmique)



Patient 13

La dose supposée ingérée était de 3600 mg. L'ingestion avait eu lieu 8,5 heures avant la prise en charge. Le patient avait bénéficié d'une séance de MARSTM de 28,5 heures. La figure 24 représente la cinétique du vérapamil et norvérapamil depuis la date d'ingestion. Visuellement, on observait deux phases d'élimination avec des concentrations similaires en principe actif et en métabolite. Pendant la séance de MARSTM, la demi-vie d'élimination du vérapamil était de 58 heures et celle du norvérapamil de 71 heures.

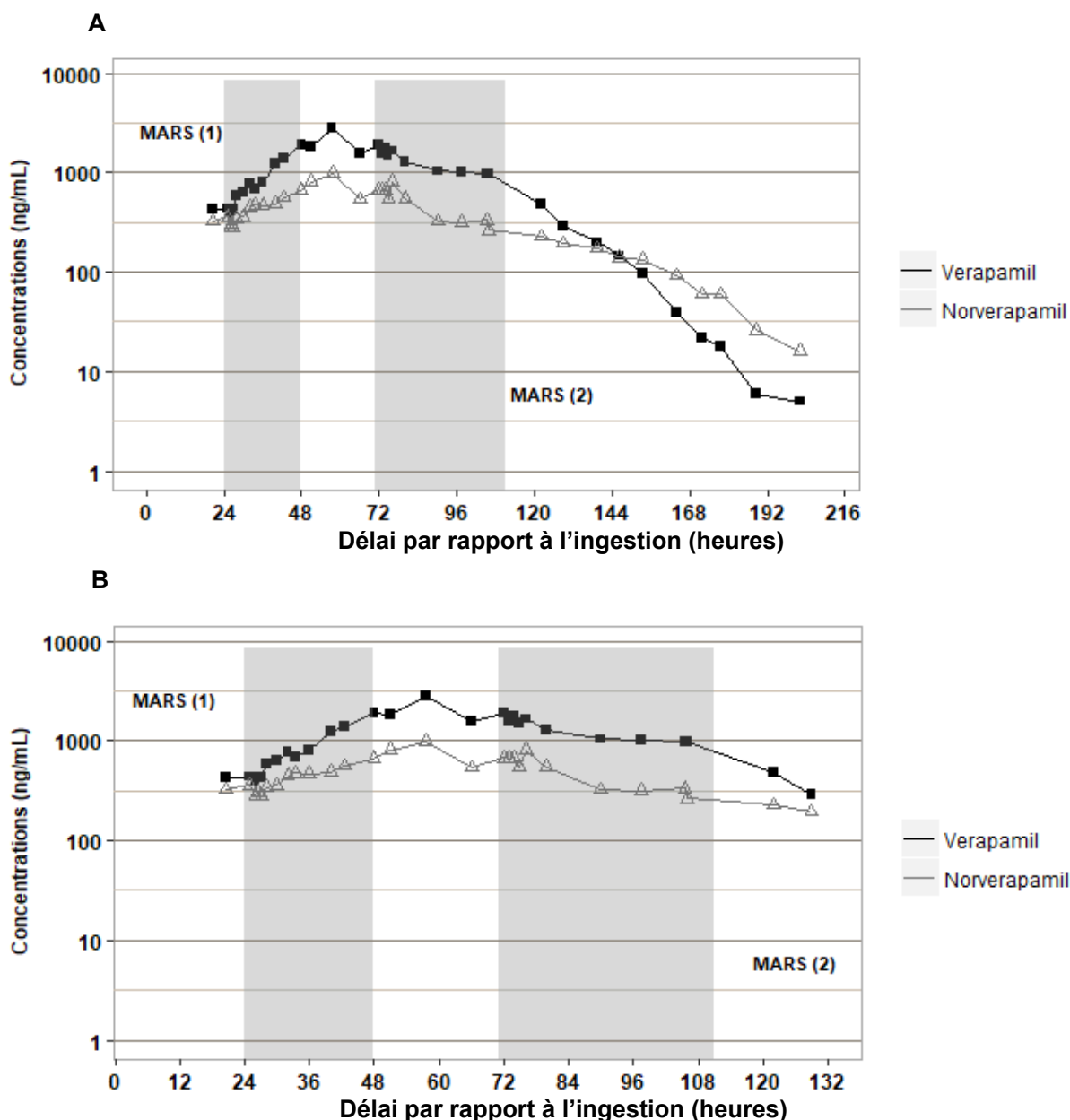
Figure 24 : Cinétique plasmatique du vérapamil et norvérapamil pour le patient 13 depuis la date d'ingestion. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARSTM (représentation semi-logarithmique)



Patient 14

La dose supposée ingérée était de 21600 mg. L'ingestion avait eu lieu 20 heures avant la prise en charge. Le patient avait bénéficié de deux séances de MARS™ de 25 et 42 heures. La figure 25 représente la cinétique du vérapamil et norvérapamil depuis la date d'ingestion. Visuellement, on observait une phase d'absorption de la forme LP non terminée puis deux phases d'élimination. Pendant le MARS™, la demi-vie d'élimination du vérapamil était de 42 heures et celle du norvérapamil de 299 heures.

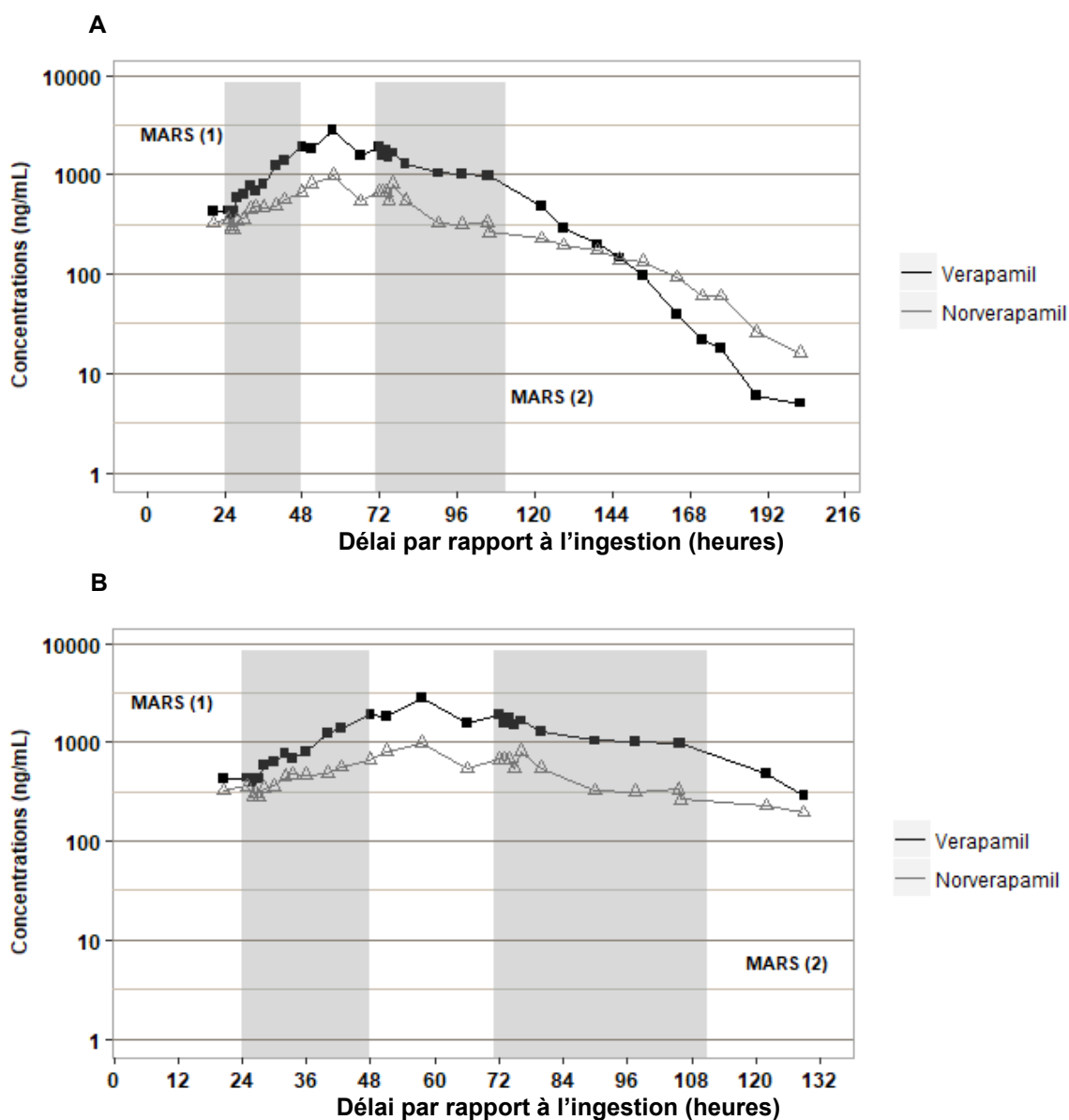
Figure 25 : Cinétique plasmatique du vérapamil et norvérapamil pour le patient 14 depuis la date d'ingestion. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARS™ (représentation semi-logarithmique)



Patient 15

La dose supposée ingérée était de 3000 mg. L'heure d'ingestion était inconnue. Le patient avait bénéficié de deux séances de MARS™ de 9 et 18,5 heures. La figure 26 représente la cinétique du vérapamil et norvérapamil depuis la date d'ingestion. Visuellement, on observait une phase d'élimination. La demi-vie d'élimination pendant la première séance de MARS™ était de 14 heures pour le vérapamil et 17 heures pour le norvérapamil. La demi-vie d'élimination pendant la deuxième séance de MARS™ était de 23 heures pour le vérapamil mais non calculable pour le norvérapamil.

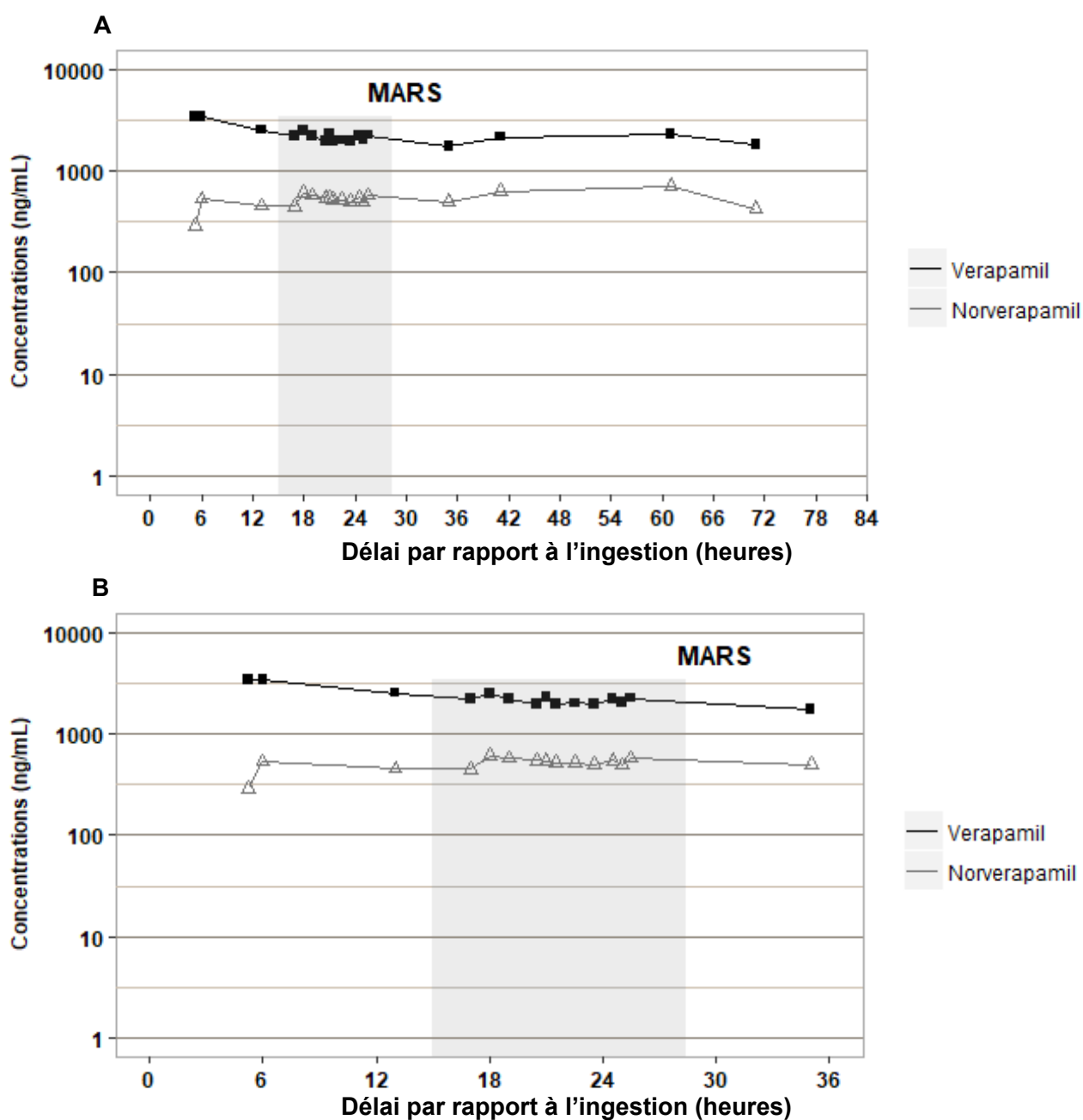
Figure 26 : Cinétique plasmatique du vérapamil et norvérapamil pour le patient 15 depuis la date d'ingestion. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARS™ (représentation semi-logarithmique)



Patient 16

La dose supposée ingérée s'élevait à 1200 mg. L'ingestion avait eu lieu 5,25 heures avant la prise en charge. Le patient avait bénéficié d'une séance de MARS™ de 13,5 heures. La figure 27 représente la cinétique de vérapamil et norvérapamil depuis la date d'ingestion. Visuellement, on observait une phase d'élimination. Pendant la séance de MARS™, la demi-vie d'élimination du vérapamil était de 62 heures et celle du norvérapamil de 50 heures.

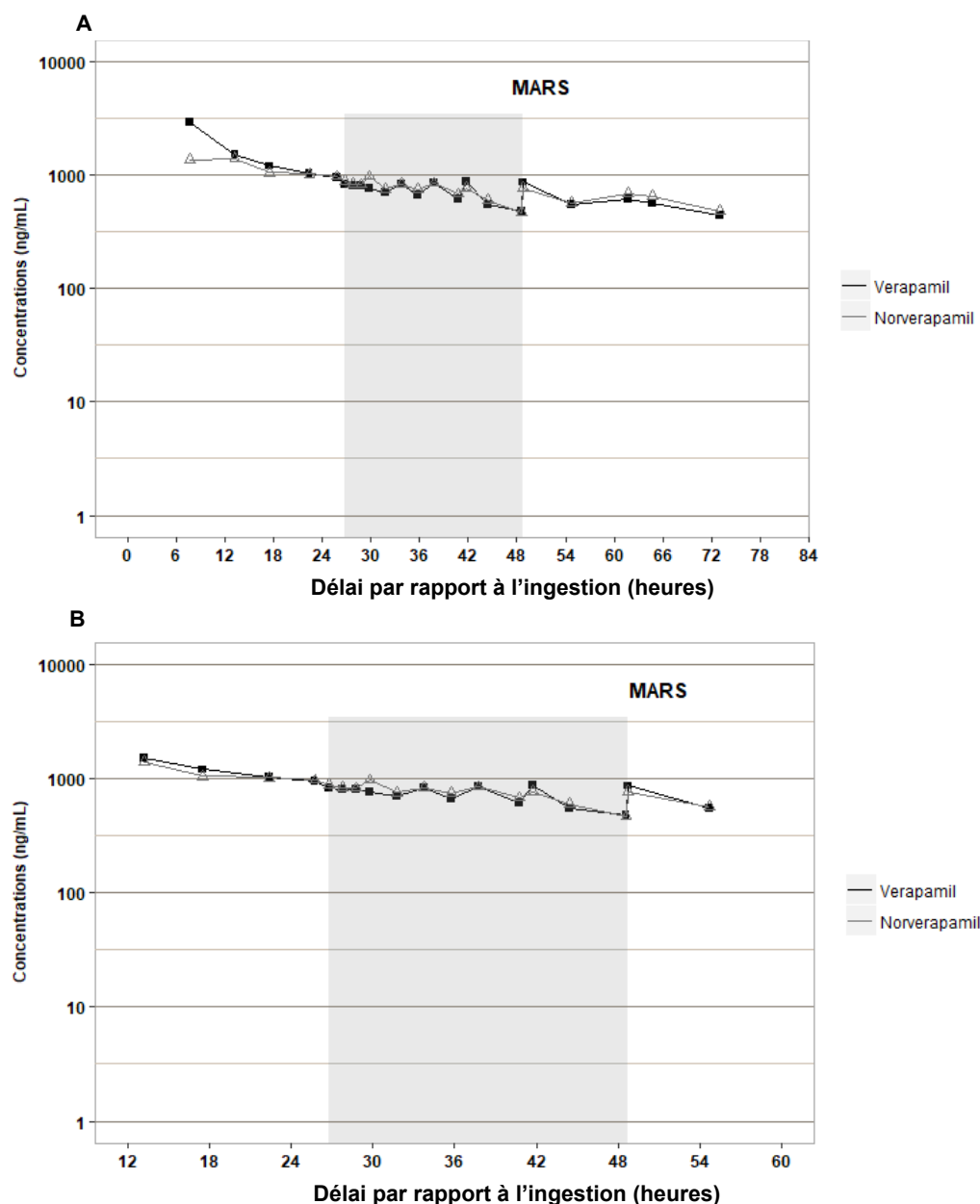
Figure 27 : Cinétique plasmatique du vérapamil et norvérapamil pour le patient 16 depuis la date d'ingestion. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARS™ (représentation semi-logarithmique)



Patient 17

La dose supposée ingérée était inconnue. L'ingestion avait eu lieu 5,55 heures avant la prise en charge. Le patient avait bénéficié d'une séance de MARSTM de 22 heures. La figure 28 représente la cinétique du vérapamil et norvérapamil depuis la date d'ingestion. Visuellement, on observait une phase d'élimination et des concentrations similaires en principe actif et en métabolite. Pendant le MARSTM, la demi-vie d'élimination du vérapamil était de 21 heures et celle du norvérapamil de 34 heures.

Figure 28 : Cinétique plasmatique du vérapamil et norvérapamil pour le patient 17 depuis la date d'ingestion. A : courbe globale ; B : zoom autour de la date d'utilisation du MARSTM (représentation semi-logarithmique)



5.2. Coefficients d'extraction et clairance du MARS™

Le tableau 10 présente pour chaque patient, les coefficients d'extraction globale, les clairances du MARS™ et les coefficients d'extraction de la colonne d'absorption par charbon actif et de celle de la résine d'absorption des toxines par échange d'ions.

Tableau 10 : Coefficients d'extraction et clairance du MARS™

	Extraction globale	Clairance (mL/min)	Extraction par charbon	Extraction par résine
AMLODIPINE				
Patient 1	< 0,1 %	< 0,1	53,1 %	< 0,1 %
Patient 2	6,1 %	7,9	16,3 %	< 0,1 %
Patient 3	5,2 %	7,8	ND	ND
Patient 4	6,1 %	12,4	36,9 %	4,5 %
Patient 5	< 0,1 %	< 0,1 %	45,7 %	< 0,1 %
Médiane	5,2 %	7,8	41,3%	< 0,1 %
DILTIAZEM				
Patient 6	9,3 %	15,22	58,3 %	< 0,1 %
Patient 7	19,4 %	22,61	75,3 %	< 0,1 %
Patient 8	11,9 %	20,3	ND	ND
Médiane	11,9 %	20,3	66,8 %	< 0,1 %
NICARDIPINE				
Patient 9	< 0,1 %	< 0,1	16,8 %	4,3 %
Patient 10	< 0,1 %	< 0,1	< 0,1 %	< 0,1 %
Médiane	< 0,1 %	< 0,1	8,4 %	2,15 %
VERAPAMIL				
Patient 11	2,3 %	3,21	58,9 %	< 0,1 %
Patient 12	< 0,1 %	< 0,1	76,0 %	< 0,1 %
Patient 13	0,6 %	0,62	43,0 %	0,1 %
Patient 14	< 0,1 %	< 0,1	51,6 %	< 0,1 %
Patient 15	5,5 %	6,6	ND	ND
Patient 16	5,9 %	7,7	56,0 %	2,1 %
Patient 17	6,8 %	9,88	34,0 %	< 0,1 %
Médiane	5,5 %	6,6	53,8 %	< 0,1 %
NORVERAPAMIL				
Patient 11	< 0,1 %	< 0,1	42,1 %	< 0,1 %
Patient 12	< 0,1 %	< 0,1	45,8 %	< 0,1 %
Patient 13	1,6 %	2,04	31,3 %	< 0,1 %
Patient 14	2,3 %	3,57	42,8 %	< 0,1 %
Patient 15	6,5 %	7,8	ND	ND
Patient 16	10,9 %	14,1	43,9 %	< 0,1 %
Patient 17	4,3 %	6,32	32,9 %	< 0,1 %
Médiane	2,3 %	3,57	42,4 %	< 0,1 %

ND : données manquantes. En rouge : valeurs corrigées par la concentration d'albumine.

DISCUSSION

1. Le MARS™ ne semble pas éliminer le toxique

Au cours de cette étude, nous avons montré que la dialyse à l'albumine par le système MARS™ ne permettait pas d'augmenter directement et de façon autre que négligeable, l'élimination des inhibiteurs calciques.

L'extraction par le système MARS™ variait néanmoins entre les 4 inhibiteurs calciques. Elle était la plus importante pour le diltiazem, de l'ordre de 12 %, dont 67 % par la colonne de charbon. Pour l'amlodipine, elle était de l'ordre de 5 %, essentiellement là aussi par la colonne de charbon (41 % versus < 0,1 % pour la résine échangeuse d'ion). Pour le vérapamil, l'extraction était de 2 %, dont 42 % par la colonne de charbon et < 0,1 % par la résine échangeuse d'ion. Pour son métabolite, le norvérapamil, l'extraction était de 2 % avec 42 % par la colonne de charbon. Enfin, pour la nicardipine, l'extraction était quasi-nulle.

Ainsi, l'extraction globale des inhibiteurs calciques semble négligeable, exceptée peut-être pour le diltiazem. Cette détoxification est essentiellement liée à la colonne de charbon, alors que la résine échangeuse d'ion semble avoir peu d'intérêt.

2. Le MARS™ semble avoir un impact hémodynamique

Le MARS™ semble avoir un impact sur les paramètres pharmacodynamiques de la majorité des patients.

A l'aide des courbes de pharmacodynamie (figures 5 à 11) et du tableau 9 nous avons pu évaluer l'impact hémodynamique pendant la dialyse à l'albumine. Trois des cinq patients intoxiqués à l'amlodipine s'étaient améliorés sous MARS™ (patients 1, 2 et 3), le patient 4 ne semblant pas en bénéficier et le patient 5 semblant, au contraire, se dégrader. Les patients intoxiqués par diltiazem ou nicardipine ont semblé, quant à eux, plutôt s'améliorer au cours de la dialyse à l'albumine (à l'exception du patient 7 pour lequel il manquait des données). Enfin, on observait une amélioration hémodynamique pour trois patients intoxiqués par le vérapamil (patients 12, 14 et 15), trois autres patients ne semblant pas bénéficier de la dialyse à l'albumine (patients 11, 16 et 17) et le patient 13 continuant à se dégrader au cours de la dialyse.

Au total, on observait donc une amélioration hémodynamique pendant la dialyse à l'albumine pour 10 patients (59 %), pas de modification évidente pour 4 patients (24 %) et une aggravation pour 2 patients (12 %).

3. L'hémoperfusion sur charbon pourrait avoir un intérêt

Puisque le taux d'extraction des toxiques par la colonne de charbon est élevé, allant de 0 à 76 % (médiane de 43 %), il semble justifié d'évoquer l'intérêt que l'hémoperfusion sur charbon pourrait présenter dans les intoxications par inhibiteurs calciques.

L'hémoperfusion a été développée dans les années 1950 et les premières applications cliniques dans le domaine de la toxicologie ont été publiées dans les années 1970. Le principe consiste à faire passer directement le sang au contact d'un adsorbant contenu dans une cartouche, le plus souvent du charbon activé. Son efficacité est supérieure à celle de l'hémodialyse ou de l'hémofiltration pour l'épuration des substances de haut poids moléculaire et à forte fixation protéique, qu'elles soient hydro ou liposolubles. Le facteur limitant principal est le volume de distribution du toxique : en cas de haut volume de distribution, la constante de vitesse de diffusion de la substance entre les divers compartiments conditionne l'efficacité de l'épuration. Les effets secondaires initialement décrits ont été considérablement réduits par l'amélioration de l'hémocompatibilité des revêtements d'encapsulation [45].

Il existe peu de données dans la littérature concernant l'hémoperfusion sur charbon dans les intoxications par inhibiteurs calciques ; seuls quelques cas cliniques ont été rapportés. Rosansky et al. ont publié en 1991 un cas d'intoxication par vérapamil qui, devant l'absence d'amélioration après remplissage vasculaire, atropine, chlorure de calcium, dopamine, furosémide et pose d'une EES interne, a bénéficié d'une hémoperfusion sur charbon associée à une dialyse pendant 5 heures. Il observait une baisse du taux de la concentration de vérapamil de 687 à 192 ng/mL. La clairance plasmatique moyenne a été calculé à $8,3 \pm 3,7$ mL/min pour la dialyse et $73,0 \pm 13,7$ mL/min pour l'hémoperfusion. Le patient était néanmoins décédé malgré ce traitement. L'hémoperfusion semblait dix fois plus efficace que la dialyse ; mais la clairance de l'hémoperfusion restait faible puisqu'elle représentait 1 % de la clairance hépatique normale. Ainsi, ce traitement ne semblait pas intéressant chez un patient ayant une fonction hépatique normale, mais pouvait avoir un possible bénéfice chez un patient ayant une dysfonction hépatique, à condition de l'utiliser de façon répétée [46].

Anthony et al. ont publié en 1986 un cas de co-intoxication par 1200 mg de diltiazem et métoprolol. Malgré un traitement par atropine, calcium, charbon activé, EES interne, glucagon, dopamine, isoprénaline, adrénaline, noradrénaline, l'évolution n'avait pas été

favorable. Le patient bénéficiait alors d'une hémoperfusion sur charbon, permettant une amélioration hémodynamique et une baisse de la concentration de diltiazem. Les taux d'extraction calculés étaient entre 45 et 69 % et la clairance entre 50,13 et 78,40 mL/min [47].

De façon contradictoire, Roberts et al. ont rapporté en 2008 un cas d'intoxication par 3600 mg de diltiazem LP. Malgré un traitement par remplissage vasculaire, calcium, adrénaline, noradrénaline et vasopressine, le patient était resté hypotendu. Il a donc bénéficié de charbon activé à doses répétées, d'une hémodialyse et d'une hémoperfusion sur charbon. La clairance maximale du diltiazem par l'hémoperfusion était entre 15,1 et 19,4 mL/min, correspondant à une élimination de 1,5 mg sur 4 heures d'hémoperfusion. Les auteurs concluaient ainsi à l'absence d'intérêt de l'hémoperfusion au cours des intoxications par diltiazem [48].

Plus récemment, Nasa et al. ont présenté un cas d'intoxication par 300 mg de lercanidipine et 50 mg d'amlodipine. L'évolution n'était pas favorable malgré une décontamination digestive (lavage gastrique par charbon activé et polyéthylène glycol) et un traitement par remplissage vasculaire, gluconate de calcium, bicarbonate de sodium, insuline, dopamine, noradrénaline, adrénaline, terlipressine, pose d'EES interne et ballon de contre-pulsion intra-aortique. Le patient bénéficiait alors d'une hémodiafiltration continue et d'une hémoperfusion sur charbon. L'évolution était dès lors favorable ; mais aucune analyse pharmacocinétique n'avait été réalisée [49].

Ainsi, il apparaît difficile à ce jour de conclure sur l'efficacité de l'hémoperfusion sur charbon. L'albumine ne permet pas de fixer le toxique afin de l'éliminer. La dialyse ne permet pas non plus d'éliminer le toxique (la majorité des concentrations mesurées dans la poche de dialysat étaient sous le seuil de quantification ou à des valeurs extrêmement basses).

4. La toxicocinétique diffère de la pharmacocinétique

Dans notre situation, comme les concentrations au cours des premières heures ne sont pas connues, le calcul de l'AUC était incomplet, et il n'a donc pas été possible de calculer les paramètres dérivés que sont la clairance et le volume de distribution. Seule l'estimation de la pente ($-k_e$) à partir de la représentation semi-logarithmique a été possible permettant d'obtenir la demi-vie.

Les demi-vies calculées au cours des intoxications sont majoritairement plus élevées que les demi-vies habituelles décrites. Cela peut s'expliquer par des doses particulièrement élevées d'inhibiteurs calciques ou par une redistribution tissulaire permettant d'observer que les paramètres toxicocinétiques (dans le cadre d'intoxications) ne sont pas comparables aux paramètres pharmacocinétiques. La dialyse à l'albumine ne permet pas d'améliorer le temps de demi-vie. Le tableau 11 résume les temps de demi-vie calculés de façon globale, avant le MARS™ et pendant le MARS™.

Tableau 11 : Temps de demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$)

	$T_{1/2}$ (h) globale	$T_{1/2}$ (h) avant MARS	$T_{1/2}$ (h) pendant MARS	Données VIDAL
Amlodipine	104 [103 ; 184] (46 – 794)	116 (21 – 211)	53	35 - 50 h
Diltiazem			18 [14 ; 20] (11- 22)	4 – 10 h
Nicardipine			41 (21 – 62)	8 – 9 h
Vérapamil			32,5 [19 ; 59] (6 - 287)	3 – 12 h
Norvérapamil			57 [38 ; 69] (17 – 299)	

Néanmoins, pour certains patients, le MARS™ semble avoir un impact quand on observe l'allure des courbes de concentration de toxique en fonction du temps pendant la dialyse à l'albumine, notamment pour les patients 1, 2, 9 et 11. Ces quatre patients ont survécu et ont eu une amélioration des paramètres pharmacodynamiques lors du MARS™.

Concernant le rôle des antidotes utilisés, il est intéressant de noter que pour les quatre patients (patients 5, 6, 14 et 16) qui ont bénéficié d'une émulsion lipidique, le MARS™ ne semble pas avoir eu d'impact sur la clairance du toxique. Il est donc possible que les émulsions lipidiques aient faussé les résultats. En effet, même si les émulsions lipidiques permettent de diminuer les taux tissulaires, les toxiques captés intravasculaires ne sont pas épurés par la dialyse à l'albumine.

5. Le MARS™ est-il bénéfique ?

Il est difficile de statuer sur la responsabilité de la dialyse à l'albumine concernant l'amélioration ou la dégradation hémodynamique car de multiples facteurs sont impliqués dans l'état clinique des patients. Chaque situation est unique du fait de la diversité inter-individuelle mais également de par l'inhibiteur calcique ingéré, la posologie, la forme (à libération immédiate ou prolongée) et les co-intoxications par des cardiotropes ou non. Ces patients sont, pour la plupart, dans un état de choc mixte vasoplégique et cardiogénique qui entraîne des modifications physiologiques et un impact sur les différents organes.

Il est intéressant d'observer que la plupart des patients pour lesquels il n'y avait pas d'amélioration hémodynamique, voire pour lesquels il y avait une dégradation lors de la séance de dialyse sont décédés par la suite (patients 3, 4, 5, 16 et 17), le patient 8 étant l'exception.

Les autres traitements (surtout pharmacologiques) utilisés pour traiter les intoxications par inhibiteurs calciques sont tout aussi importants et leur optimisation peut conditionner les effets bénéfiques ou non de la dialyse à l'albumine.

En pré-hospitalier, seuls 2 patients ont reçu du charbon activé alors que 9 patients avaient ingéré des formes LP. Néanmoins chez des patients non intubés avec des troubles de la conscience, le charbon activé est contre-indiqué à cause du risque d'inhalation. Aucun des patients ayant ingéré une forme LP n'avait reçu de charbon activé, or 6 patients parmi ceux-ci étaient intubés. Onze patients ont reçu du calcium en pré-hospitalier, et 2 patients ont reçu de l'insuline.

En réanimation, un seul patient ayant ingéré une forme LP n'a pas reçu de charbon activé. Un seul patient n'a pas reçu de calcium, et la posologie administrée de calcium était correcte pour tous les patients (1 à 2 g de chlorure de calcium ou 3 à 6 g de gluconate de calcium selon les recommandations). Tous les patients ont reçu un traitement par insulinothérapie euglycémique ; néanmoins, 6 patients avaient une posologie inférieure aux recommandations actuelles (1 à 10 UI/kg/heure). Deux patients n'ont pas eu d'assistance cardiaque par CEC devant l'absence de choc cardiogénique et la nature purement vasoplégique du choc développé.

6. Par quel(s) mécanisme(s) le MARS™ pourrait-il être bénéfique ?

Puisque l'extraction des inhibiteurs calciques par le MARS™ est minime, plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'apport du MARS™ dans l'amélioration clinique des intoxications par inhibiteurs calciques [50]:

- Les inhibiteurs calciques induisent une vasodilatation en stimulant l'oxyde nitrique synthase endothéliale et en augmentant la production de guanosine monophosphate cyclique, puissant vasodilatateur. Or le MARS™ semble épurer le monoxyde d'azote en le fixant à l'albumine du circuit, formant de l'albumine thionitrite [51].

- L'amélioration hémodynamique peut être expliquée par l'épuration des cytokines pro-inflammatoires et par l'augmentation de la réserve alcaline secondaire à l'hémodialyse classique associée à la dialyse à l'albumine, comme on peut l'observer sur le tableau 9 avec les variations de bicarbonatémie avant et après dialyse à l'albumine [52].

- Bien qu'on n'observe pas de signe biologique d'insuffisance hépatique, on ne peut exclure une altération des fonctions hépatiques en raison de la défaillance cardiovasculaire. Or les inhibiteurs calciques étant métabolisés par le foie, le support des fonctions hépatiques par le MARS™ pourrait expliquer le bénéfice clinique observé en maintenant la clairance métabolique des inhibiteurs calciques. Un élément en faveur de cette hypothèse est l'augmentation du norvérapamil pendant la dialyse à l'albumine, ce qui est le cas pour le patient 11 alors que le taux de vérapamil diminuait de façon concomitante.

7. Forces de l'étude

Les points forts de cette étude sont un nombre de patients relativement élevé pour une pathologie rare ainsi que le nombre important de prélèvements à partir de la prise en charge, permettant une analyse cinétique fine. L'inclusion d'intoxications par les quatre types d'inhibiteur calcique permettait une comparaison du bénéfice de la dialyse à l'albumine entre les différents toxiques.

8. Limites de l'étude

L'analyse rétrospective a rendu la collecte de données *a posteriori* difficile, notamment parce que les prescriptions et les feuilles de surveillance ne sont pas informatisées, il y a ainsi des données manquantes (notamment pour le patient 7).

Les prélèvements de toxiques n'ont pas toujours été réalisés au « bon » moment : pour certains patients, il n'y avait pas de prélèvement avant la mise en place du MARS™, ce qui ne permettait pas de calculer une demi-vie avant la séance de dialyse ; pour d'autres patients, un seul ou deux prélèvements étaient réalisés pendant le MARS™, ce qui a empêché de calculer une demi-vie pendant la séance de dialyse.

Les quantités de prélèvement étaient parfois insuffisantes car les concentrations très élevées de toxiques nécessitaient de faire des dilutions, sans compter la quantité nécessaire pour le dosage d'albumine. Ainsi, le calcul des coefficients d'extraction et la correction par le taux d'albumine n'ont pas été possibles pour tous les patients car certains prélèvements étaient manquants.

Il est important également de souligner les limites de la toxicocinétique par rapport à la pharmacocinétique. En toxicocinétique, les patients sont particuliers et ne sont donc pas comparables aux études de pharmacocinétiques des années 1980. Les données sur la dose et l'heure d'ingestion ne sont pas toujours disponibles. Il n'y a pas ou peu de concentrations dans les premières heures qui suivent la prise. De plus, l'administration de certains antidotes peut affecter en parallèle les paramètres pharmacocinétiques.

PERSPECTIVES

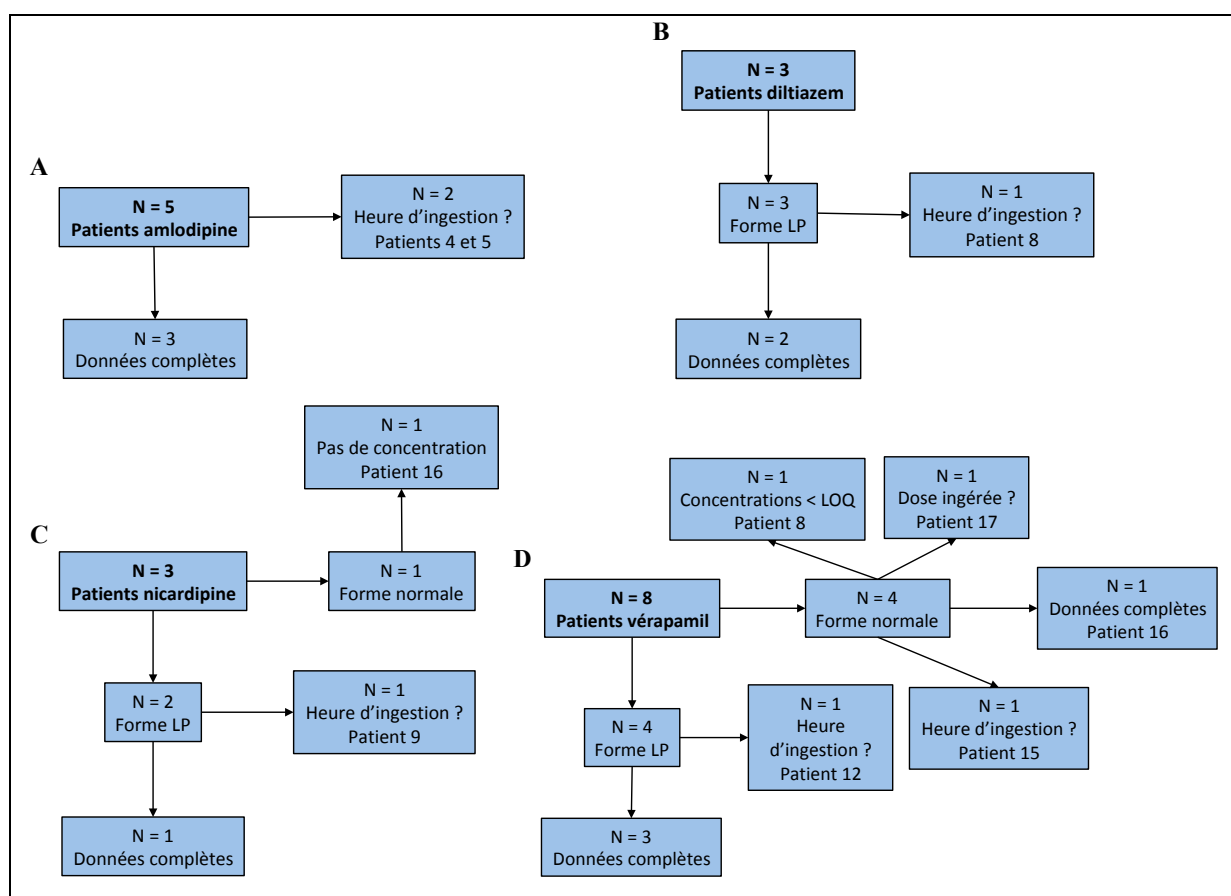
Plusieurs perspectives découlent de ce travail.

Pour certains inhibiteurs calciques (nicardipine et diltiazem), le nombre de patients inclus dans cette étude était faible (2 et 3 respectivement), requérant d'acquérir des données supplémentaires avec le traitement par MARS™ pour renforcer la solidité de nos résultats actuels.

En augmentant le nombre de patients, nous pourrions approfondir l'analyse pharmacocinétique avec des analyses compartimentales et une modélisation de pharmacocinétique de population.

Pour l'approche de population, trois patients étaient exploitables pour l'amlopidine, deux pour le diltiazem, un pour la nicardipine et quatre pour le vérapamil. La figure 29 résume pour chaque molécule le nombre de patients initial, les formes LP *versus* à libération immédiate et les patients exclus des modèles par absence de connaissance de la dose ingérée, de l'heure d'ingestion ou de données suffisantes de concentrations.

Figure 29 : Etat des lieux pour la création de modèles par approche de population



CONCLUSION

Les intoxications par inhibiteurs calciques sont graves et peuvent être réfractaires aux traitements habituels. Une prise en charge agressive optimisant les traitements pharmacologiques et incrémentant une suppléance multi-organe incluant les techniques usuelles (ventilation mécanique et hémodialyse) et les thérapeutiques d'exception (ECMO et MARS™) pourrait s'avérer bénéfique.

D'après nos données, la contribution du MARS™ dans l'élimination du toxique apparaît limitée ; néanmoins, un effet bénéfique sur les paramètres pharmacodynamiques a été observé pour une majorité de patients traités par cette technique.

La prise en charge des patients intoxiqués par inhibiteurs calciques reste encore un défi majeur, en l'absence d'antidote constamment efficace. Pour les formes graves, il convient d'opter rapidement pour une stratégie de remplacement multi-organe dans un centre spécialisé et par une équipe rodée et multidisciplinaire.

ANNEXE - Description détaillée des patients

Patient 1

Il s'agissait d'une patiente de 64 ans aux antécédents de syndrome dépressif, trouble bipolaire, trois tentatives d'autolyse dont deux médicamenteuses, dépendance aux benzodiazépines. Elle avait ingéré de l'amlodipine 150 mg, du périndopril 300 mg, de la venlafaxine LP 1500 mg, du lorazépam 75 µg, de la rosuvastatine 150 mg et de la miansérine 300 mg. A l'arrivée du SMUR, la patiente présentait un score de Glasgow à 10 et était hypotendue. L'ECG initial retrouvait un BAV de 1^{er} degré. Elle était transférée aux urgences d'un centre hospitalier. Elle se dégradait sur le plan hémodynamique malgré 6000 mL de remplissage vasculaire, il était donc décidé d'introduire de la noradrénaline jusqu'à 80 mg/h, de l'adrénaline jusqu'à 6 mg/h, du calcium et du glucagon. Après avis du réanimateur de l'Hôpital Lariboisière, une ECMO était posée après induction en séquence rapide et IOT. L'évolution immédiate était favorable avec baisse de la noradrénaline à 40 mg/h et sevrage de l'adrénaline. Elle bénéficiait d'une antibiothérapie par amoxicilline – acide clavulanique pour une pneumonie d'inhalation probable et était transférée en Réanimation Médicale et Toxicologique pour suite de la prise en charge à H13 de l'ingestion. Le bilan initial retrouvait une acidose métabolique (pH 7,04 PaCO₂ 36 mmHg HCO₃⁻ 10 mmol/L, lactate 8,2 mM, créatinine 71 µM). Le taux initial d'amlodipine était de 18 ng/mL. La prise en charge initiale en réanimation avait consisté en l'administration de charbon activé, de 7 g de calcium dans les premières heures, d'une insulinothérapie euglycémique (jusqu'à 1 UI/kg/h), de 5 mg de glucagon, d'une poursuite de la noradrénaline, d'un remplissage vasculaire par 11000 mL, d'une antibiothérapie probabiliste et d'une dialyse à l'albumine par le système MARSTTM pour une durée de 26,5 heures et 4 heures pour la deuxième séance. L'évolution était favorable, la patiente étant décanulée à J5, la noradrénaline sevrée à J6 (posologie maximale 80 mg/h) et l'extubation faite à J10. Plusieurs complications étaient alors survenues lors de l'hospitalisation : une insuffisance rénale aiguë, un œdème aigu du poumon cardiogénique, une thrombose veineuse jugulaire droite sur un cathéter veineux central, une crise convulsive généralisée sur sevrage en benzodiazépines, une PAVM bactériémique à *Enterobacter cloacae* traitée par pipéracilline - tazobactam. La patiente sortait en médecine à J15.

Patient 2

Il s'agissait d'une patiente de 51 ans sans antécédent qui avait commis une ingestion médicamenteuse à but suicidaire par amlodipine 3600 mg. A l'arrivée du SMUR, la patiente

présentait un score de Glasgow à 15, une PA de 60/39 mmHg et une fréquence cardiaque de 112 bpm. L'ECG était sans particularité. La prise en charge initiale consistait en un remplissage vasculaire par 1750 mL, du chlorure de calcium, du glucagon, une insulinothérapie euglycémique, de l'adrénaline, de la noradrénaline puis un transfert en Réanimation Médicale et Toxicologique à H4 de l'ingestion. Le bilan initial retrouvait une acidose métabolique compensée (pH 7,41 PaCO₂ 29 mmHg HCO₃⁻ 18 mM, lactate 6,4 mM, créatinine 87 µM). La concentration d'amlodipine était de 810 ng/mL. La prise en charge initiale avait consisté en une induction en séquence rapide suivi d'une IOT, la majoration des catécholamines (posologie maximale de noradrénaline à 120 mg/h, posologie maximale d'adrénaline à 3 mg/h), l'introduction de dobutamine jusqu'à 30 µg/kg/min, la poursuite du remplissage vasculaire par 1000 mL, la poursuite de l'insulinothérapie euglycémique (jusqu'à 2,7 UI/kg/h), l'administration de charbon activé, de bicarbonate de sodium molaire, de bleu de méthylène, d'une pose d'ECMO veino-artérielle et d'une dialyse à l'albumine par le système MARS™ pour une durée de 26 heures. L'évolution était marquée par des crises convulsives compliquées d'un état de mal épileptique résolutif, d'une pneumonie d'inhalation, d'une PAVM à *Pseudomonas aeruginosa*, d'une insuffisance rénale aiguë dialysée, d'une CIVD et d'un œdème aigu du poumon cardiogénique. La patiente était extubée à J13 puis transférée dans le service de psychiatrie à J37.

Patient 3

Il s'agissait d'une patiente de 67 ans aux antécédents d'HTA, d'hypothyroïdie, de maladie bipolaire avec plusieurs épisodes de tentative d'autolyse médicamenteuse. Elle avait ingéré de l'amlodipine (900 mg), du périndopril (900 mg), de la zopiclone (420 mg) et du diazépam (800 mg). A l'arrivée du SMUR, les paramètres vitaux étaient une PA de 70/40 mmHg, une fréquence cardiaque de 66 bpm, une fréquence respiratoire de 24/min, une SpO₂ à 90 % sous 9 L/min d'oxygène sous masque haute concentration. La patiente présentait un score de Glasgow à 14 et l'ECG était en rythme jonctionnel à 60 /min. L'évolution immédiate était marquée par une instabilité hémodynamique persistante malgré un remplissage vasculaire par 2000 mL de cristalloïdes, l'introduction de noradrénaline jusqu'à 5 mg/h, la persistance d'un état hémodynamique précaire avec introduction de dobutamine à 5 µg/kg/min augmenté à 10 µg/kg/min, puis une IOT en séquence rapide avec une ventilation en FiO₂ à 100 %, permettant d'avoir une SpO₂ à 90 %. La patiente bénéficiait également de flumazénil 1 mg à deux reprises et de chlorure de calcium 2 g. Elle était transférée en Réanimation Médicale et Toxicologique pour la suite de la prise en charge. Le

bilan initial retrouvait une acidose mixte et une insuffisance rénale aiguë (pH 7,21 PaCO₂ 51 mmHg HCO₃⁻ 20 mmol/L, lactate 2,8 mM, créatinine 130 µM). La concentration initiale d'amlodipine était de 664 ng/mL. La prise en charge consistait par un remplissage vasculaire (NaCl 0,9 % 4000 mL et Ringer-lactate 500 mL), du bicarbonate de sodium molaire, une insulinothérapie euglycémique (jusqu'à 0,47 UI/kg/h), du chlorure de calcium (4 g), une sédation par midazolam et sufentanil et une mise en route d'adrénaline. L'apparition de QRS larges avec hypotension profonde nécessitant l'augmentation des doses de noradrénaline jusqu'à 90 mg/h et d'adrénaline jusqu'à 100 mg/h et un rythme en échappement ventriculaire avec une bradycardie progressive jusqu'à 35/min motivait la pose d'une ECMO veino-artérielle. La patiente recevait une antibiothérapie probabiliste par céfotaxime et métronidazole pendant 7 jours pour probable pneumonie d'inhalation. L'état respiratoire se compliquait d'un SDRA. Les doses de catécholamines étaient progressivement baissées avec sevrage de l'adrénaline à J2 et de l'isoprénaline (posologie maximale de 6 mg/h) à J7. A J9, devant la réascension des concentrations d'amlodipine, la persistance du choc cardiogénique et la dépendance à l'ECMO, une dialyse à l'albumine par le système MARSTM était mise en place pour une durée de 26,5 heures. L'antibiothérapie était élargie par piperacilline - tazobactam et amikacine devant la gravité du tableau. Une bactériémie à *Enterobacter cloacae* et *Escherichia coli* motivait l'élargissement à l'imipénème. L'ECMO était modifiée pour une ECMO veino-veineuse à J11. Par la suite, la posologie de noradrénaline était augmentée jusqu'à 60 mg/h et la dobutamine jusqu'à 20 µg/kg/min. La patiente présentait une asystolie à J11 avec une tentative de nouvelle canulation artérielle infructueuse. Elle décédait après 50 minutes de réanimation cardiaque.

Patient 4

Il s'agissait d'une patiente de 30 ans aux antécédents d'asthme, d'interruption volontaire de grossesse et de tentative d'autolyse médicamenteuse, qui avait réalisé une ingestion polymédicamenteuse associant 900 mg d'amlodipine et quelques comprimés d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. A l'arrivée du SMUR, la patiente présentait un score de Glasgow à 15 et les paramètres vitaux étaient comme suit : PA 84/45 mmHg et fréquence cardiaque 91 bpm. L'ECG initial était sans particularité. La patiente recevait du charbon puis était transférée en Réanimation Médicale et Toxicologique pour la suite de la prise en charge. Le bilan initial retrouvait une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë (pH 7,26 PaCO₂ 15 mmHg HCO₃⁻ 6,7 mM, lactate 10 mM, créatinine 278 µM). La concentration initiale d'amlodipine était de 560 ng/mL. L'état hémodynamique de la patiente se dégradait

peu après l'admission. La prise en charge initiale avait alors consisté en l'administration d'un remplissage vasculaire par 4500 mL, de 8 g de calcium dans les premières heures, d'une insulinothérapie euglycémique (jusqu'à 0,97 UI/kg/h), de 10 mg de glucagon, d'une induction en séquence rapide et d'une IOT, de noradrénaline jusqu'à 66 mg/h, de dobutamine 20 µg/kg/min, d'adrénaline (posologie maximale 8 mg/h), d'isoprénaline 2 mg/h et en la mise en place d'une sonde d'EES. La patiente continuait néanmoins de se dégrader, elle bénéficiait alors de la pose d'une ECMO veino-artérielle et d'une dialyse à l'albumine par le système MARS™ pour une durée de 6 heures puis de 7 heures pour la deuxième séance. L'hospitalisation se compliquait d'un syndrome de défaillance multiviscérale, de plusieurs épisodes de dissociation électromécanique, d'une ischémie de membre inférieur gauche sur thrombose de la canule de reperfusion, d'une pneumonie d'inhalation, d'un œdème aigu pulmonaire cardiogénique, d'un syndrome de fuite capillaire, d'une CIVD et d'un hématome du Scarpa. La patiente était transférée à J3 dans un autre service de réanimation pour prise en charge de l'ischémie aiguë de membre et décédait le lendemain de son transfert.

Patient 5

Il s'agissait d'une patiente de 44 ans dépressive qui réalisait, à but suicidaire, une ingestion polymédicamenteuse combinant amlodipine 360 mg, rilménidine 63 mg, paracétamol 32000 mg, doxylamine 300 mg et furosémide 260 mg. A l'arrivée du SMUR, la patiente présentait un score de Glasgow à 11, une PA de 52/24 mmHg et une fréquence cardiaque à 54 bpm. La patiente recevait 1000 mL de remplissage puis était transférée en unité de surveillance continue d'un centre hospitalier. Elle se dégradait rapidement sur le plan hémodynamique nécessitant de la noradrénaline jusqu'à 26 mg/h et de l'adrénaline jusqu'à 3 mg/h avec un remplissage vasculaire massif par 4 L. Après induction en séquence rapide, la patiente était intubée et sédaturée par midazolam et sufentanil. Le bilan initial retrouvait une acidose métabolique (pH 7,12 PaCO₂ 25 mmHg HCO₃⁻ 8 mM, lactate 12 mM, créatinine 69 µM). La concentration plasmatique d'amlodipine était de 407 ng/mL. En l'absence d'amélioration, une ECMO veino-artérielle était posée et la patiente transférée en Réanimation Médicale et Toxicologique pour prise en charge, consistant en l'administration de charbon activé, de 4 g de calcium sur les premières heures, d'une antibiothérapie probabiliste par céfazoline pour une pneumonie d'inhalation, de N-Acétylcystéine, d'un remplissage vasculaire par 12000 mL, d'une insulinothérapie euglycémique (jusqu'à 1,91 UI/kg/h), de bleu de méthylène, d'une émulsion lipidique (Intralipid®), de bicarbonate molaire de sodium, d'une majoration de la noradrénaline jusqu'à 200 mg/h et de l'adrénaline

jusqu'à 60 mg/h, de l'introduction de terlipressine, d'atropine, et de dialyse à l'albumine par le système MARS™ pour une durée de 17 heures. L'évolution était rapidement défavorable avec plusieurs complications : syndrome de défaillance multiviscérale avec insuffisance rénale aiguë et CIVD, SDRA, bactériémie à *Enterococcus faecium* traitée par vancomycine, PAVM à *Serratia marcescens* productrice de bêta-lactamases à spectre étendu traitée par pipéracilline – tazobactam, état de mal épileptique sur une transformation hémorragique d'un AVC ischémique cérébral moyen et antérieur responsable d'un effet de masse avec engagement sous-falcorien gauche, temporal gauche et amygdalien évoluant vers un état de mort cérébrale. La patiente décédait à J10.

Patient 6

Il s'agissait d'un patient de 82 ans aux antécédents d'HTA, de diabète insulino-dépendant, d'insuffisance rénale chronique avec un débit de filtration glomérulaire à 20 mL/min, une hypertrophie bénigne de prostate, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, une hyperthyroïdie, une pancréatite aiguë lithiasique, une cardiopathie ischémique, une cholécystectomie, une résection trans-urétrale de prostate, qui réalisa une ingestion médicamenteuse de diltiazem LP 1680 mg. A l'arrivée du SMUR, le patient était somnolent et la PA à 80/45 mmHg. L'ECG retrouvait un BAV de 1^{er} degré. Après avis du réanimateur de l'Hôpital Lariboisière, il bénéficiait de l'administration de gluconate de calcium et de 1500 mL de remplissage vasculaire puis était transféré en Réanimation Médicale et Toxicologique pour la suite de la prise en charge à H3 de l'ingestion. Le bilan initial retrouvait une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë (pH 7,28 PaCO₂ 26 mmHg HCO₃⁻ 12 mM, lactate 5,1 mM, créatinine 239 µM). La concentration initiale de diltiazem était de 2890 ng/mL. La prise en charge consistait en une induction en séquence rapide et IOT puis en une sédation par midazolam et sufentanil avec administration d'un remplissage vasculaire par 2000 mL, d'une insulinothérapie euglycémique (jusqu'à 0,49 UI/kg/h), de 4 g de calcium sur les premières heures, de charbon activé, d'une émulsion lipidique (Intralipid®), de noradrénaline et d'adrénaline. L'évolution initiale était marquée par une instabilité hémodynamique majeure nécessitant l'augmentation des doses de catécholamines (posologie maximale d'adrénaline 10 mg/h, posologie maximale de noradrénaline 10 mg/h). Devant une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche, un traitement par dobutamine (posologie maximale 7,5 µg/kg/min) était entrepris en plus de l'adrénaline et une ECMO veino-artérielle mise en place. Le patient bénéficiait également d'une dialyse à l'albumine par le système MARS™ pour une durée de 26 heures (après deux

séances courtes de 2 heures et 1 heure suite à un dysfonctionnement). Par la suite, l'état du patient se stabilisait, la noradrénaline et l'adrénaline étaient sevrées à J1, la dobutamine à J2 et le patient était décanulé à J4. L'insuffisance rénale aiguë initiale était supplée par une EER pendant 48 heures. Une pneumonie d'inhalation était traitée par céfotaxime et métronidazole. L'hospitalisation se compliquait d'une thrombose veineuse profonde. Le patient était transféré en médecine à J13.

Patient 7

Il s'agissait d'un patient de 50 ans aux antécédents d'HTA, de dyslipidémie, de diabète non insulino-dépendant, d'obésité, de syndrome d'apnée - hypopnée du sommeil appareillé, d'énurésie et de schizophrénie. Il avait ingéré dans un but suicidaire, diltiazem LP 9000 mg, irbésartan 9000 mg et alprazolam 2,5 mg. A l'arrivée du SMUR, le patient présentait un score de Glasgow de 13, une PA de 60/30 mmHg et une fréquence cardiaque à 60 bpm. L'ECG initial était sans particularité. La prise en charge consistait en un remplissage vasculaire par 2000 mL de NaCl 0,9% et la perfusion de noradrénaline. Le patient était ensuite transféré en Réanimation Médicale et Toxicologique pour prise en charge à H5 de l'ingestion. Le bilan initial retrouvait une acidose mixte (pH 7,16 PaCO₂ 51 mmHg HCO₃⁻ 18 mM, lactate 5,4 mM, créatinine 106 µM). La concentration initiale de diltiazem était de 4419 ng/mL. La prise en charge consistait en une induction en séquence rapide et IOT, sédation par midazolam et sufentanil, curarisation devant une hypoxémie majeure, poursuite de la noradrénaline (posologie maximale 26 mg/h), d'hémisuccinate d'hydrocortisone, de calcium, d'une insulinothérapie euglycémique, du charbon activé ainsi qu'une antibiothérapie probabiliste par céfotaxime et métronidazole pour une probable pneumonie d'inhalation. Devant une dégradation hémodynamique, le patient bénéficiait de dobutamine 7,5 µg/kg/min, de bleu de méthylène et d'une dialyse à l'albumine par le système MARSTM pour une durée de 5 heures, permettant un sevrage de la dobutamine à J3 et de la noradrénaline à J5. L'hospitalisation se compliquait d'une insuffisance rénale aiguë et d'une thrombose veineuse profonde. L'état respiratoire se compliquait d'un SDRA. Après amélioration rapide le patient était extubé à J12 et transféré en médecine à J22.

Patient 8

Il s'agissait d'une patiente de 60 ans ayant pour seul antécédent un syndrome dépressif majeur, qui réalisa une ingestion polymédicamenteuse par vérapamil, diltiazem 2400 mg, prazepam et loprazepam. A l'arrivée des pompiers, la patiente présentait un score

de Glasgow de 14, une PA de 61/30 mmHg et une fréquence cardiaque de 39 bpm. A l'arrivée du SMUR, la patiente se dégradait avec un score de Glasgow à 13, une PA de 50/30 mmHg et une fréquence cardiaque de 20 bpm. L'ECG retrouvait un BAV de 3^{ème} degré. Après avis du réanimateur de l'Hôpital Lariboisière, elle recevait du charbon activé, un remplissage vasculaire par 3000 mL de NaCl 0,9 %, de l'adrénaline jusqu'à 4 mg/h, de la noradrénaline jusqu'à 4 mg/h et du chlorure de calcium. Elle était ensuite intubée après induction en séquence rapide et sédaturée par midazolam et sufentanil, puis transférée en Réanimation Médicale et Toxicologique pour la suite de la prise en charge. Le bilan initial retrouvait une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë (pH 7,00 PaCO₂ 35 mmHg HCO₃⁻ 9,2 mM, lactate 11,6 mM, créatinine 134 µM). La concentration initiale de diltiazem était de 4447 ng/mL. La prise en charge initiale consistait en l'administration de charbon activé, de 3 g de calcium sur les premières heures, d'une antibiothérapie probabiliste par céfotaxime et métronidazole devant une suspicion de pneumonie d'inhalation, d'une insulinothérapie euglycémique (jusqu'à 10 UI/kg/h), de l'instauration d'isoprénaline jusqu'à 8 mg/h, d'une majoration de l'adrénaline et noradrénaline, de bicarbonate de sodium, d'un remplissage vasculaire par 5500 mL, de l'introduction d'atropine et d'une dialyse à l'albumine par le système MARSTTM pour une durée de 13 heures. La patiente se dégradait rapidement le lendemain avec majoration de la noradrénaline jusqu'à 60 mg/h et de l'adrénaline jusqu'à 50 mg/h. Devant une dysfonction biventriculaire majeure, elle bénéficiait de dobutamine 20 µg/kg/min puis en raison de l'absence d'amélioration, de la pose d'une ECMO veino-artérielle. Après une amélioration initiale, la patiente se dégradait secondairement avec un état de mal épileptique et un syndrome de défaillance multiviscérale (insuffisance rénale aiguë, insuffisance hépatocellulaire, CIVD, SDRA). Devant la gravité extrême, il était décidé d'une limitation des soins, la patiente décédait à J2.

Patient 9

Il s'agissait d'un patient de 64 ans aux antécédents d'AVC ischémique frontal et pariéto-occipital droit sur athérome carotidien avec hémiparésie gauche séquellaire ayant bénéficié d'une endartériectomie interne droite, d'épilepsie post-traumatique, de hernie inguinale, d'HTA, de reflux gastro-oesophagien et de syndrome dépressif. Alors qu'il était hospitalisé dans un service de soins de suite et de rééducation neurologique depuis dix jours suite à son AVC, il était retrouvé inconscient. La PA initiale était de 70/40 mmHg avec une désaturation à 85% en air ambiant. La dose supposée ingérée était de 350 mg de ramipril,

1800 mg d'uradipil et 2700 mg de nicardipine LP. A l'arrivée du SMUR, le patient était intubé après induction en séquence rapide et mis sous noradrénaline 10 mg/h et dobutamine 15 µg/kg/min. L'ECG était sans particularité. Il était par la suite transféré vers une réanimation polyvalente. Le patient recevait un remplissage de 4000 mL. La noradrénaline était majorée jusqu'à 17 mg/h. Le patient était réintubé devant une perforation du ballonnet avec signes d'inhalation, et un traitement par ceftriaxone et métronidazole était débuté pour suspicion de pneumonie d'inhalation. La sédation par midazolam et sufentanil était poursuivie et le patient curarisé par cisatracurium. Un traitement par adrénaline jusqu'à une vitesse maximale de 24 mg/h, du calcium IV et de la N-acétylcystéine étaient débutés. Devant la persistance d'une instabilité hémodynamique sous adrénaline 20 mg/h et noradrénaline 20 mg/h et poursuite de l'augmentation du lactate avec une acidose à 7,13, il était décidé de poser une ECMO veino-artérielle à J0 de la prise en charge. Un traitement par insuline 80 mg/h, hémisuccinate d'hydrocortisone et bicarbonate de sodium molaire était initié. Le patient était transféré en Réanimation Médicale et Toxicologique pour suite de la prise en charge. Le bilan initial retrouvait une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë (pH 7,25 PaCO₂ 33 mmHg HCO₃⁻ 14 mM, lactate 7,6 mM, créatinine 216 µM). La concentration de nicardipine était de 204 ng/mL. A l'entrée, le patient bénéficiait de glypressine en bolus, d'un remplissage par 2 L de Ringer-lactate et 500 ml d'albumine 4 %, de l'atropine et du bicarbonate de sodium. Sur le plan toxique, il recevait du charbon activé, du bleu de méthylène, 3 g de calcium et une insulinothérapie euglycémique (jusqu'à 1,08 UI/kg/h). Une dialyse à l'albumine par le système MARSTM était mise en place à H0 de la prise en charge pour une durée de 40,5 heures. L'antibiothérapie était modifiée pour pipéracilline - tazobactam et amikacine. La curarisation était arrêtée et le midazolam remplacé par du propofol. La dobutamine (posologie maximale de 20 µg/kg/min) et l'adrénaline étaient sevrées à J1 et la noradrénaline (posologie maximale de 34 mg/h) à J3. L'ECMO était retirée à J4. L'évolution était marquée par un coma brutal sur la prise d'oxazépam fourni par la femme du patient, résolutif par la suite et une PAVM d'évolution favorable. Le patient sortait en médecine à J32.

Patient 10

Il s'agissait d'un patient de 74 ans aux antécédents de myélome multiple en cours de traitement, d'HTA, d'insuffisance rénale chronique non dialysée et d'épilepsie ancienne. Il avait ingéré de la nicardipine (3000 mg LP), du zolpidem (105 mg), du bisoprolol (12,5 mg) et du divalproate de sodium (2600 mg). A l'arrivée du SMUR, le patient présentait un score

de Glasgow à 14. Les paramètres vitaux étaient une PA à 80/40 mmHg, une fréquence cardiaque à 50 bpm, une fréquence respiratoire à 20/min et une SpO₂ à 97 % en air ambiant. L'ECG était sans particularité. La prise en charge initiale consistait en un remplissage par 750 mL, une perfusion de dobutamine et de noradrénaline, une administration de gluconate de calcium, une induction en séquence rapide et une IOT. Le patient était ensuite transféré en Réanimation Médicale et Toxicologique pour suite de prise en charge à H8,3 de l'ingestion. Le bilan initial retrouvait une alcalose respiratoire avec une insuffisance rénale aiguë (pH 7,44 PaCO₂ 35 mmHg HCO₃⁻ 24 mmol/L, lactate 3,5 mM, créatinine 216 µM). La concentration initiale de nicardipine était de 111 ng/mL. La prise en charge initiale en réanimation consistait en un remplissage vasculaire par 1250 mL, une majoration des doses de noradrénaline jusqu'à 66 mg/h et de dobutamine jusqu'à 30 µg/kg/min, 3 g de calcium sur les premières heures, du charbon activé, une insulinothérapie euglycémique (jusqu'à 1 UI/kg/h), une antibiothérapie par céfotaxime et métronidazole pour une pneumonie d'inhalation. Devant l'absence d'amélioration, le patient bénéficiait d'une séance de dialyse à l'albumine par le système MARSTM pour une durée de 24,8 heures. L'état respiratoire se compliquait d'une PAVM à *Pseudomonas aeruginosa* traitée par pipéracilline - tazobactam et amikacine puis pipéracilline seule. L'évolution était favorable avec sevrage de la dobutamine à J5 et de la noradrénaline à J6 et une extubation à J8. Le patient sortait en psychiatrie à J16.

Patient 11

Il s'agissait d'un patient de 22 ans, sans antécédent qui avait ingéré 110 mg de nébivolol, 275 mg d'hydrochlorothiazide et 2880 mg de vérapamil LP. A l'arrivée du SMUR, le patient présentait un score de Glasgow à 14, une PA et un pouls imprenables, ainsi qu'une SpO₂ à 84% en air ambiant. L'ECG initial retrouvait un BAV du 3^{ème} degré. La prise en charge initiale consistait en un remplissage vasculaire par 3500 mL, une induction en séquence rapide, une IOT et ventilation mécanique, une sédation par midazolam et sufentanil ainsi qu'une administration d'adrénaline en perfusion continue jusqu'à 3 mg/h, de gluconate de calcium 1 g IV suivi par 1 g/heure et du glucagon 3 mg IV bolus suivi par 3 mg/h en continu. Le remplissage vasculaire était poursuivi par 3000 mL de NaCl 0,9%. L'ECG de contrôle retrouvait un BAV de 2^{ème} degré Mobitz 1. Le patient était alors transféré en Réanimation Médicale et Toxicologique pour la suite de la prise en charge à H11 de l'ingestion. Le bilan initial retrouvait une acidose mixte et une insuffisance rénale aiguë (pH 7,20 PaCO₂ 45 mmHg HCO₃⁻ 18 mM, lactate 6,6 mM, créatinine 152 µM). La concentration plasmatique de vérapamil était à 1259 ng/mL et le norvérapamil à 734 ng/mL.

A l'entrée, le remplissage était poursuivi par 2000 mL de NaCl 0,9%, l'adrénaline augmentée jusqu'à 18 mg/h, une insulinothérapie euglycémique introduite (jusqu'à 1,54 UI/kg/h) et du charbon activé donné de façon répétée devant une forme LP. Le patient recevait 5 g de calcium dans les premières heures. Il présentait un état de choc mixte (vasoplégique et cardiogénique). Devant l'aggravation hémodynamique rapide nécessitant une majoration de l'adrénaline associée à des troubles de la conduction cardiaque avec élargissement des QRS à 150 ms, une ECMO veino-artérielle était mise en place à H4 de la prise en charge. Le patient recevait également du bicarbonate de sodium molaire pour les QRS larges. Un relai des catécholamines était effectué avec sevrage de l'adrénaline (posologie maximale de 20 mg/h) au profit de la noradrénaline (posologie maximale de 40 mg/h) et de la dobutamine (jusqu'à 20 µg/kg/min). Les catécholamines étaient alors progressivement sevrées avec arrêt de la noradrénaline à J2 et de la dobutamine à J3. L'ECMO était retirée à J3, sans complication au décours. Une dialyse à l'albumine par le système MARS™ avait été mise en place à H9 de la prise en charge, pour une durée de 4,5 heures. Le patient recevait dès son admission en réanimation, une antibiothérapie probabiliste par céfotaxime et métronidazole pour une pneumonie d'inhalation non documentée pendant sept jours au total. Le patient s'auto-extubait à J5. L'évolution était alors rapidement favorable avec un arrêt de l'oxygéno-requérance dès J5. Le patient sortait pour le service de psychiatrie à J9.

Patient 12

Il s'agissait d'une patiente de 52 ans aux antécédents d'HTA, d'arthrodèse, de syndrome dépressif et de tentative d'autolyse médicamenteuse qui réalisait une ingestion polymédicamenteuse par vérapamil LP 3600 mg, trandolapril 28 mg et zopiclone 105 mg. A l'arrivée du SMUR, elle présentait un score de Glasgow à 6, une PA imprenable et une fréquence cardiaque à 28 bpm. L'ECG initiale retrouvait un BAV de 3^{ème} degré. La prise en charge consistait en une induction en séquence rapide puis IOT, une perfusion de 2700 mL de remplissage, de calcium, d'atropine, d'adrénaline 2 puis 5 mg/h, de noradrénaline 2 puis 5 mg/h et de la pose d'un EES externe. La patiente était ensuite transférée en Réanimation Médicale et Toxicologique pour la suite de la prise en charge. Le bilan initial retrouvait une acidose mixte avec insuffisance rénale aiguë (pH 6,99 PaCO₂ 46 mmHg HCO₃⁻ 11,4 mM, lactate 12,7 mM, créatinine 171 µM). La concentration de vérapamil était à 2718 ng/mL et le norvérapamil à 1862 ng/mL. La prise en charge en réanimation consistait dans un remplissage vasculaire par 3500 mL, une poursuite des catécholamines, l'introduction d'isoprénaline (jusqu'à 4 mg/h) et de dobutamine (posologie maximale 20 µg/kg/min), la

pose d'une assistance circulatoire, l'administration de charbon activé, d'une insulinothérapie euglycémique (jusqu'à 3,33 UI/kg/h), de 6 g de calcium sur les premières heures, de bicarbonate de sodium et d'une antibiothérapie par céfotaxime et métronidazole pour une suspicion de pneumonie d'inhalation. La patiente bénéficiait également d'une dialyse à l'albumine par le système MARS™ pour une durée de 28 heures. L'évolution était favorable, l'adrénaline sevrée à J2 (posologie maximale 10 mg/h), les autres catécholamines à J4 (posologie maximale de noradrénaline 23 mg/h). La patiente était décanulée à J6. L'état respiratoire initialement compliqué d'un SDRA avec deux PAVM à *Pseudomonas aeruginosa* traitées par pipéracilline – tazobactam puis imipénème s'améliora et la patiente était extubée à J19. Elle était transférée en service de médecine à J25.

Patient 13

Il s'agissait d'une patiente de 73 ans aux antécédents d'HTA, de diabète de type 2, de cholécystectomie, d'hystérectomie sur fibrome, d'appendicectomie et d'état dépressif majeur compliqué d'une tentative d'autolyse. Elle réalisait une ingestion massive de vérapamil LP 3600 mg à but suicidaire. A l'arrivée du SMUR, les paramètres vitaux étaient une PA à 70/50 mmHg et une fréquence cardiaque de 59 bpm. L'ECG initial retrouvait un BAV de 1^{er} degré. La prise en charge initiale consistait en un remplissage vasculaire par 2000 mL de cristalloïdes, une insulinothérapie euglycémique, l'injection de chlorure de calcium et d'adrénaline 0,5 mg. La patiente était ensuite transférée en Réanimation Médicale et Toxicologique pour la suite de la prise en charge à H8,5 de l'ingestion. Le bilan initial retrouvait une acidose métabolique compensée et une insuffisance rénale aiguë (pH 7,38 PaCO₂ 24 mmHg HCO₃⁻ 14 mM, lactate 5,5 mM, créatinine 149 µM). La concentration plasmatique de vérapamil était à 1840 ng/mL et celle de norvérapamil à 1230 ng/mL. La prise en charge en réanimation consistait en un remplissage vasculaire par 2000 mL, l'induction en séquence rapide et l'IOT, l'administration de 5 g de calcium sur les premières heures, de charbon activé, la poursuite de l'insulinothérapie euglycémique (jusqu'à 0,62 UI/kg/h), l'introduction de noradrénaline jusqu'à 8 mg/h, la perfusion de bicarbonate molaire, de bleu de méthylène, le traitement d'une pneumonie d'inhalation par céfotaxime et métronidazole, la pose d'une ECMO veino-artérielle et la dialyse à l'albumine par le système MARS™ pour une durée de 28,5 heures. L'évolution était rapidement favorable, l'adrénaline sevrée à J1 (posologie maximale 40 mg/h), la noradrénaline sevrée à J8, la patiente décanulée à J6 et extubée à J7. Elle était transférée en médecine à J12.

Patient 14

Il s'agissait d'une patiente de 51 ans aux antécédents d'HTA, d'hypothyroïdie, de syndrome dépressif et d'allergie aux céphalosporines, qui avait réalisé une ingestion à but suicidaire de vérapamil LP (21600 mg), alimémazine (2400 mg), prazépam (800 mg) et lortazépam (56 mg). A l'arrivée du SMUR, la patiente présentait un score de Glasgow à 3, une PA de 120/70 mmHg et une fréquence cardiaque de 70 bpm. L'ECG était sans particularité. La prise en charge initiale consistait en une induction en séquence rapide avec IOT, un remplissage vasculaire par 750 mL de NaCl 0,9%, l'introduction de noradrénaline et le transfert en réanimation dans un centre hospitalier. La patiente bénéficiait d'une administration de charbon activé et d'émulsions lipidiques (Intralipid®). Son état se dégradait alors avec la survenue d'une première bradycardie extrême (No Flow = 0 et Low Flow < 2 min) nécessitant massage cardiaque externe et injection d'adrénaline. Après récurrence, la patiente recevait de l'isoprénaline, du gluconate de calcium et du glucagon. Une 2^{ème} récurrence motivait la pose d'une ECMO veino-artérielle et le transfert en Réanimation Médicale et Toxicologique pour la suite de la prise en charge à H20. Le bilan à l'arrivée retrouvait une acidose métabolique (pH 7,26 PaCO₂ 38 mmHg HCO₃⁻ 17 mM, lactate 3,3 mM, créatinine 71 µM). La concentration plasmatique de vérapamil était de 434 ng/mL et celle de norvérapamil de 324 ng/mL. La prise en charge en réanimation consistait en l'administration de 2500 mL de remplissage vasculaire, de charbon activé, de calcium (10 g) sur les premières heures, de glucagon (4 mg), d'une insulinothérapie euglycémique (jusqu'à 0,8 UI/kg/h), d'atropine, d'isoprénaline jusqu'à 10 mg/h, de bicarbonate de sodium, d'une émulsion lipidique (Intralipid®), d'une antibiothérapie par lévofloxacine et métronidazole puis vancomycine pour une pneumonie à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et *Streptococcus agalactiae* ainsi que la réalisation de deux séances de dialyse à l'albumine par le système MARS™ pour une durée de 25 et 42 heures suivis d'une hémodialyse intermittente. L'hospitalisation se compliquait d'un SDRA et d'une insuffisance rénale aiguë. L'évolution était favorable, la noradrénaline sevrée à J3 (posologie maximale 3 mg/h), l'adrénaline (posologie maximale 2 mg/h) et l'isoprénaline sevrés à J4, la patiente décanulée à J6, et extubée à J8. La décanulation se compliquait néanmoins d'une ischémie aiguë du membre inférieur gauche, nécessitant une revascularisation. La patiente sortait en psychiatrie à J17.

Patiente 15

Il s'agissait d'une patiente de 50 ans aux antécédents de migraine, de chirurgie du rachis et de dépression sévère qui avait ingéré 3000 mg de vérapamil à but suicidaire. A l'arrivée du SMUR, la patiente présentait un score de Glasgow à 12, une PA de 60/30 mmHg et une fréquence cardiaque à 45 bpm. L'ECG retrouvait un BAV de 3^{ème} degré. La prise en charge consistait en une induction en séquence rapide avec IOT, un remplissage vasculaire par 2500 mL, la perfusion de gluconate de calcium et d'adrénaline, puis le transfert en Réanimation Médicale et Toxicologique. Le bilan initial retrouvait une acidose mixte et une insuffisance rénale aiguë (pH 7,16 PaCO₂ 49 mmHg HCO₃⁻ 18 mM, lactate 3,9 mM, créatinine 110 µM). La concentration de vérapamil était de 2930 ng/mL et celle de norvérapamil de 1539 ng/mL. La prise en charge consistait en un remplissage vasculaire par 3000 mL, l'introduction de dobutamine et d'adrénaline (posologie maximale de 10 mg/h), la perfusion de 6 g de calcium sur les premières heures, d'une insulinothérapie euglycémique (jusqu'à 0,51 UI/kg/h), de glypressine, d'atropine, d'isoprénaline devant un BAV de 3^{ème} degré avec échappement à 25 bpm, de bicarbonate de sodium, d'une antibiothérapie probabiliste par ceftriaxone et métronidazole pour une pneumonie d'inhalation. L'évolution était marquée par la survenue d'un pneumothorax gauche iatrogène. Une ECMO veino-artérielle était mise en place devant un choc cardiogénique réfractaire compliqué d'un arrêt cardiaque. Cette prise en charge se compliquait d'un syndrome bilatéral des loges nécessitant des incisions de décharge, d'une CIVD et d'un SDRA. Deux séances de dialyse à l'albumine par le système MARSTTM d'une durée de 9 et 18,5 heures étaient effectuées, suivies d'une hémodialyse intermittente puis d'hémodialyse continue. La patiente était décanulée à J6, puis présentait un choc septique avec comme point de départ, une 1^{ère} PAVM. La dobutamine était sevrée à J7 (posologie maximale de 20 µg/kg/min). La patiente présentait une 2^{ème} PAVM à J12. La noradrénaline était sevrée à J15 (posologie maximale de 30 mg/h) et la patiente était extubée à J24. La patiente était ensuite transférée vers une autre réanimation pour poursuite de la prise en charge à J65.

Patient 16

Il s'agissait d'un patient de 32 ans aux antécédents d'hypothyroïdie, d'HTA et de syndrome dépressif. Il avait ingéré 4800 mg de nicardipine, 12 mg de lormétazépam, 500 mg de thiamazol, 1200 mg de vérapamil et 560 mg d'escitalopram. A l'arrivée du SMUR à H4 de l'ingestion, le patient était conscient (score de Glasgow à 15), hypotendu avec une PA à 60/40 mmHg et une fréquence cardiaque à 60 bpm. L'ECG retrouvait un BAV de 3^{ème} degré

et des QRS élargis. Sur le plan respiratoire, le patient était polypnéique en air ambiant avec une saturation à 100 %. Un traitement par remplissage vasculaire de 750 mL de NaCl 0,9% et un support hémodynamique par noradrénaline 1,5 mg/h était débuté (posologie maximale de 43 mg/h). Le patient était transféré en Réanimation Médicale et Toxicologique pour la suite de la prise en charge à H5,5 de l'ingestion. Le bilan initial retrouvait une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë (pH 7,36 PaCO₂ 22 mmHg HCO₃⁻ 12,8 mM, lactate 7,9 mM, créatinine 199 µM). La concentration de vérapamil était de 3414 ng/mL et celle de norvérapamil de 292 ng/mL. Devant ce choc vasoplégique et cardiogénique, la prise en charge initiale consistait en une induction en séquence rapide, une IOT et une ventilation mécanique, du remplissage vasculaire par 7000 mL ainsi que l'introduction d'adrénaline (posologie maximale de 15 mg/h) et de dobutamine (posologie maximale de 20 µg/kg/min), de terlipressine, de glypressine, d'atropine, d'isoprénaline puis d'une sonde d'EES, une émulsion lipidique (Intralipid[®]), du bicarbonate de sodium, du charbon activé, du calcium IV (8 g dans les premières heures) et une insulinothérapie euglycémique (jusqu'à 4 UI/kg/h). Une dialyse à l'albumine par le système MARS[™] était mise en place à H9,5 de la prise en charge pour une durée de 14 heures. L'évolution était marquée par un choc réfractaire et survenue d'une asystolie (low flow de 50 min) avec pose d'une ECMO veino-artérielle à J2. L'état respiratoire se compliquait d'un SDRA. Le patient décédait à J3 en état de défaillance multiviscérale.

Patient 17

Il s'agissait d'une patiente de 50 ans aux antécédents d'HTA avec hypertrophie ventriculaire gauche concentrique, d'asthme, d'hypothyroïdie, d'atrophie rénale droite sans insuffisance rénale et de syndrome dépressif. Elle avait ingéré une surdose de vérapamil, de valsartan et d'hydroxyzine. A l'arrivée du SMUR, la patiente présentait un score de Glasgow à 8. La PA était à 60/40 mmHg et la fréquence cardiaque à 40 - 45 bpm. La prise en charge initiale consistait en l'administration d'atropine 1 mg, d'un remplissage vasculaire par 2000 mL, de noradrénaline jusqu'à 3 mg/h, d'adrénaline jusqu'à 8 mg/h, de dobutamine, de bicarbonate de sodium, de gluconate de calcium (3 g), de glucagon (5 mg puis 5 mg/h IVSE), et en une induction en séquence rapide avec IOT. L'ECG retrouvait un bloc sino-atrial avec échappement ventriculaire nécessitant un EES externe. La patiente était ensuite transférée en Réanimation Médicale et Toxicologique pour la suite de la prise en charge à H13 de l'ingestion. Le bilan initial retrouvait une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë (pH 7,02 PaCO₂ 27 mmHg HCO₃⁻ 7 mM, lactate 3,5 mM, créatinine 216 µM). La

concentration de vérapamil était à 2941 ng/mL et celle du norvérapamil à 1374 ng/mL. La prise en charge initiale en réanimation consistait en un remplissage vasculaire par 1500 mL, la mise en place d'une ECMO veino-artérielle, de l'isoprénaline, l'arrêt de l'adrénaline et l'introduction de dobutamine à 15 µg/kg/min, la majoration de la noradrénaline jusqu'à 90 mg/h ainsi que la perfusion de 4 g de calcium sur les premières heures, d'une insulinothérapie euglycémique (jusqu'à 2,5 UI/kg/h), l'administration de charbon activé, d'hémisuccinate d'hydrocortisone, de bicarbonate de sodium molaire, d'une antibiothérapie par céfazoline puis céfotaxime + métronidazole pour pneumonie d'inhalation. L'état respiratoire se compliquait d'un SDRA. Par la suite, le patient bénéficiait de glypressine, de N-acétylcystéine, de bleu de méthylène et d'une séance de dialyse à l'albumine par le système MARS™ pour une durée de 22 heures. L'évolution était secondairement défavorable avec une asystolie à J2 sur hyperkaliémie justifiant la perfusion d'adrénaline, d'isoprénaline, de bicarbonate de sodium, d'un remplissage, d'une majoration des catécholamines (noradrénaline à 240 mg/h, adrénaline à 20 mg/h, dobutamine à 20 µg/kg/min) et la mise en place d'une dialyse. Un EES externe était débuté, l'antibiothérapie modifiée pour de la pipéracilline - tazobactam et de l'amikacine. Malgré ces mesures thérapeutiques, un état de défaillance multiviscérale avec CIVD survenait aboutissant au décès de la patiente à J3.

REFERENCES

- [1] D. D. Gummin, J. B. Mowry, D. A. Spyker, D. E. Brooks, M. O. Fraser, and W. Banner, "2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report," *Clin. Toxicol.*, vol. 55, no. 10, pp. 1072–1254, Nov. 2017.
- [2] A. Fleckenstein, "History of calcium antagonists," *Circ. Res.*, vol. 52, no. 2 Pt 2, pp. I3–16, Feb. 1983.
- [3] T. Godfraind, R. Miller, and M. Wibo, "Calcium antagonism and calcium entry blockade," *Pharmacol. Rev.*, vol. 38, no. 4, pp. 321–416, Dec. 1986.
- [4] M. Spedding and R. Paoletti, "Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function," *Pharmacol. Rev.*, vol. 44, no. 3, pp. 363–376, Sep. 1992.
- [5] D. R. Abernethy and J. B. Schwartz, "Calcium-antagonist drugs," *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, no. 19, pp. 1447–1457, Nov. 1999.
- [6] D. Murdoch and R. C. Heel, "Amlodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease," *Drugs*, vol. 41, no. 3, pp. 478–505, Mar. 1991.
- [7] J. T. Flynn, M. C. Nahata, J. D. Mahan, R. J. Portman, and PATH-2 Investigators, "Population pharmacokinetics of amlodipine in hypertensive children and adolescents," *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 46, no. 8, pp. 905–916, Aug. 2006.
- [8] K. Murata, H. Yamahara, M. Kobayashi, K. Noda, and M. Samejima, "Pharmacokinetics of an oral sustained-release diltiazem preparation," *J. Pharm. Sci.*, vol. 78, no. 11, pp. 960–963, Nov. 1989.
- [9] P. H. Hermann, S. D. Rodger, G. Remones, J. P. Thenot, D. R. London, and P. L. Morselli, "Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 24, no. 3, pp. 349–352, 1983.
- [10] A. Gordin, P. Pohto, S. Sundberg, S. Nykänen, H. Haataja, and P. Männistö, "Pharmacokinetics of slow-release diltiazem and its effect on atrioventricular conduction in healthy volunteers," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 31, no. 4, pp. 423–426, 1986.
- [11] P. Höglund and L. G. Nilsson, "Pharmacokinetics of diltiazem and its metabolites after single and multiple dosing in healthy volunteers," *Ther. Drug Monit.*, vol. 11, no. 5, pp. 558–566, Sep. 1989.
- [12] D. J. Graham, R. J. Dow, D. J. Hall, O. F. Alexander, E. J. Mroszczak, and D. Freedman, "The metabolism and pharmacokinetics of nicardipine hydrochloride in man.," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 20, no. S1, p. 23S–28S, 1985.
- [13] S. Shityakov and C. Förster, "Pharmacokinetic Delivery and Metabolizing Rate of Nicardipine Incorporated in Hydrophilic and Hydrophobic Cyclodextrins Using Two-Compartment Mathematical Model," *Sci. World J.*, vol. 2013, pp. 1–9, 2013.
- [14] S. R. Hamann, R. A. Blouin, and R. G. McAllister, "Clinical pharmacokinetics of verapamil," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 9, no. 1, pp. 26–41, Feb. 1984.
- [15] D. L. Keefe, Y. G. Yee, and R. E. Kates, "Verapamil protein binding in patients and in normal subjects," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 29, no. 1, pp. 21–26, Jan. 1981.
- [16] M. Levine, S. C. Curry, A. Padilla-Jones, and A.-M. Ruha, "Critical Care Management of Verapamil and Diltiazem Overdose With a Focus on Vasopressors: A 25-Year Experience at a Single Center," *Ann. Emerg. Med.*, vol. 62, no. 3, pp. 252–258, Sep. 2013.
- [17] B. J. Brass, S. Winchester-Penny, and B. L. Lipper, "Massive verapamil overdose complicated by noncardiogenic pulmonary edema," *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 14, no. 5, pp.

459–461, 1996.

- [18] D. M. Herrington, B. M. Insley, and G. G. Weinmann, “Nifedipine overdose,” *Am. J. Med.*, vol. 81, no. 2, pp. 344–346, 1986.
- [19] D. M. Howarth, A. H. Dawson, A. J. Smith, N. Buckley, and I. M. Whyte, “Calcium Channel Blocker Drug Overdose: an Australian Series,” *Hum. Exp. Toxicol.*, vol. 13, no. 3, pp. 161–166, 1994.
- [20] S. S. Karti, “Non-cardiogenic pulmonary oedema in the course of verapamil intoxication,” *Emerg. Med. J.*, vol. 19, no. 5, pp. 458–459, Sep. 2002.
- [21] R. M. Denton, “Regulation of mitochondrial dehydrogenases by calcium ions,” *Biochim. Biophys. Acta BBA - Bioenerg.*, vol. 1787, no. 11, pp. 1309–1316, Nov. 2009.
- [22] P. E. Lheureux, S. Zahir, M. Gris, A.-S. Derrey, and A. Penalzoza, “Bench-to-bedside review: hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers,” *Crit. Care*, vol. 10, no. 3, p. 212, 2006.
- [23] M. Ohta, J. Nelson, D. Nelson, M. D. Meglasson, and M. Erecińska, “Effect of Ca⁺⁺ channel blockers on energy level and stimulated insulin secretion in isolated rat islets of Langerhans,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 264, no. 1, pp. 35–40, 1993.
- [24] M. St-Onge *et al.*, “Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults:,” *Crit. Care Med.*, vol. 45, no. 3, pp. e306–e315, Mar. 2017.
- [25] K. M. Engebretsen, K. M. Kaczmarek, J. Morgan, and J. S. Holger, “High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning,” *Clin. Toxicol.*, vol. 49, no. 4, pp. 277–283, Apr. 2011.
- [26] M. Cottrel *et al.*, “Les émulsions lipidiques dans les intoxications aux stabilisants de membrane,” *Réanimation*, vol. 17, no. 7, pp. 670–675, Oct. 2008.
- [27] M. R. Fettiplace and G. Weinberg, “The Mechanisms Underlying Lipid Resuscitation Therapy:,” *Reg. Anesth. Pain Med.*, vol. 43, no. 2, pp. 138–149, Feb. 2018.
- [28] S. Gosselin *et al.*, “Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning,” *Clin. Toxicol.*, vol. 54, no. 10, pp. 899–923, Nov. 2016.
- [29] B. D. Hayes *et al.*, “Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration,” *Clin. Toxicol.*, vol. 54, no. 5, pp. 365–404, May 2016.
- [30] M. St-Onge *et al.*, “Treatment for calcium channel blocker poisoning: A systematic review,” *Clin. Toxicol.*, vol. 52, no. 9, pp. 926–944, Nov. 2014.
- [31] A. Combes, P. Leprince, C.-E. Luyt, J.-L. Trouillet, and J. Chastre, “Assistance cardiorespiratoire par extracorporelle membrane oxygenation (ECMO),” *Réanimation*, vol. 18, no. 5, pp. 420–427, Jul. 2009.
- [32] J. Stange, W. Ramlow, S. Mitzner, R. Schmidt, and H. Klinkmann, “Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins,” *Artif. Organs*, vol. 17, no. 9, pp. 809–813, 1993.
- [33] C. Francoz and F. Durand, “Suppléance artificielle du foie par le système MARSTM : intérêt et limites en réanimation,” *Réanimation*, vol. 16, no. 7–8, pp. 587–594, Nov. 2007.
- [34] P. Sorkine *et al.*, “Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure,” *Crit. Care Med.*, vol. 29, no. 7, pp. 1332–1336, Jul. 2001.
- [35] M.-V. Catalina *et al.*, “Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure,” *Liver Int.*, vol. 23, no. s3, pp. 39–43, 2003.
- [36] H. Hetz *et al.*, “Molecular adsorbent recirculating system in patients with early allograft dysfunction after liver transplantation: A pilot study,” *Liver Transpl.*, vol. 12, no. 9, pp. 1357–1364, Sep. 2006.
- [37] P. Faybik *et al.*, “Molecular adsorbent recirculating system and hemostasis in patients

- at high risk of bleeding: an observational study,” *Crit. Care*, vol. 10, no. 1, p. R24, 2006.
- [38] S. Sen *et al.*, “Treatment of Phenytoin Toxicity by the Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS),” *Epilepsia*, vol. 44, no. 2, pp. 265–267, Feb. 2003.
- [39] S. Sen *et al.*, “Albumin dialysis: a new therapeutic strategy for intoxication from protein-bound drugs,” *Intensive Care Med.*, vol. 30, no. 3, pp. 496–501, Mar. 2004.
- [40] N. Pichon, B. François, M. Clavel, P. Vignon, C. Chevreuil, and J. Michel Gaulier, “Letter to the Editor: Albumin Dialysis: A New Therapeutic Alternative for Severe Diltiazem Intoxication,” *Clin. Toxicol.*, vol. 44, no. 2, pp. 195–196, Jan. 2006.
- [41] N. Pichon, A. Dugard, M. Clavel, J. B. Amiel, B. François, and P. Vignon, “Extracorporeal Albumin Dialysis in Three Cases of Acute Calcium Channel Blocker Poisoning With Life-Threatening Refractory Cardiogenic Shock,” *Ann. Emerg. Med.*, vol. 59, no. 6, pp. 540–544, Jun. 2012.
- [42] M. Belleflamme *et al.*, “Survival despite extremely high plasma diltiazem level in a case of acute poisoning treated by the molecular-adsorbent recirculating system:,” *Eur. J. Emerg. Med.*, vol. 19, no. 1, pp. 59–61, Feb. 2012.
- [43] L. Gérard, A.-C. Galloy, A. Capron, and P. Hantson, “Mixed amlodipine/valsartan overdose treated by the molecular adsorbent recirculating system (MARSTM),” *Clin. Toxicol.*, vol. 53, no. 6, pp. 573–577, Jul. 2015.
- [44] Y. Zhang, M. Huo, J. Zhou, and S. Xie, “PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel,” *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 99, no. 3, pp. 306–314, Sep. 2010.
- [45] F. Saulnier, T. Onimus, R. Lubret, S. Ledoux, and A. Durocher, “Hémo-perfusion en toxicologie,” *Réanimation*, vol. 19, no. 6, pp. 568–580, Oct. 2010.
- [46] S. J. Rosansky, “Verapamil toxicity--treatment with hemoperfusion,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 114, no. 4, pp. 340–341, Feb. 1991.
- [47] T. Anthony, M. Jastremski, W. Elliott, G. Morris, and H. Prasad, “Charcoal hemoperfusion for the treatment of a combined diltiazem and metoprolol overdose,” *Ann. Emerg. Med.*, vol. 15, no. 11, pp. 1344–1348, 1986.
- [48] D. M. Roberts, J. A. Roberts, R. J. Boots, R. Mason, and J. Lipman, “Lessons learnt in the pharmacokinetic analysis of the effect of haemoperfusion for acute overdose with sustained-release diltiazem: Haemoperfusion for diltiazem overdose,” *Anaesthesia*, vol. 63, no. 7, pp. 714–718, Jun. 2008.
- [49] P. Nasa, A. Singh, D. Juneja, O. Singh, and Y. Javeri, “Continuous venovenous hemodiafiltration along with charcoal hemoperfusion for the management of life-threatening lercanidipine and amlodipine overdose,” *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.*, vol. 25, no. 6, p. 1255, 2014.
- [50] D. Vodovar and B. Mégarbane, “Could extracorporeal albumin dialysis be considered as an adjunct therapy in calcium channel blocker overdose?,” *Nail Haemorrhage High Alt. What Is Your Diagn.*, p. 277, 2016.
- [51] L.-M. Guo *et al.*, “Application of Molecular Adsorbents Recirculating System to remove NO and cytokines in severe liver failure patients with multiple organ dysfunction syndrome,” *Liver Int.*, vol. 23, no. s3, pp. 16–20, 2003.
- [52] X. Wittebole and P. Hantson, “Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARSTM) for the management of acute poisoning with or without liver failure,” *Clin. Toxicol.*, vol. 49, no. 9, pp. 782–793, Nov. 2011.

TRAITEMENT DES INTOXICATIONS SÉVÈRES AUX INHIBITEURS CALCIQUES PAR DIALYSE À L'ALBUMINE AVEC LA TECHNIQUE MARS™ : INTÉRÊTS ET LIMITES

Contexte : Les intoxications aux inhibiteurs calciques sont rares mais graves. Plusieurs cas cliniques rapportés dans la littérature suggèrent un possible intérêt pour la dialyse à l'albumine par le système de suppléance MARS™. **Objectif :** Déterminer le taux d'extraction du toxique par dialyse à l'albumine avec le système MARS™ chez des patients admis en réanimation pour intoxication sévère aux inhibiteurs calciques. **Méthode :** Les patients hospitalisés en Réanimation Médicale et Toxicologique de l'Hôpital Lariboisière pour intoxication par inhibiteur calcique bénéficient, dans les cas les plus graves, d'une dialyse à l'albumine. Le dosage plasmatique régulier des toxiques est réalisé de façon habituelle dans le service. Dans le cadre de la dialyse à l'albumine, des prélèvements complémentaires ont été effectués sur les différentes étapes du circuit du MARS™. Le coefficient d'extraction a été calculé de façon globale et sur les différents éléments du circuit. **Résultats :** Dix-sept patients intoxiqués ont été inclus en six ans. Cinq patients avaient ingéré de l'amlodipine, trois du diltiazem (dont une co-intoxication au vérapamil), trois de la nicardipine (dont une co-intoxication au vérapamil) et huit du vérapamil. Six patients sont décédés. Tous les patients ont bénéficié d'au moins une séance de dialyse à l'albumine par le système MARS™. Les coefficients d'extraction globale étaient plutôt faibles, de l'ordre de 0 à 12 % dont la part principale (40 - 70 %) était due à la colonne de charbon du système. **Conclusion :** Les intoxications aux inhibiteurs calciques peuvent être graves et réfractaires aux traitements habituels. En se basant sur nos données, la contribution de la dialyse à l'albumine par le système MARS™ à l'élimination du toxique est plutôt limitée, même si un effet bénéfique clinique a pu être observé chez une majorité de patients et dont le mécanisme exact reste à clarifier.

Mots-clefs : intoxication, inhibiteur calcique, MARS™, pharmacodynamie, pharmacocinétique, extraction

MANAGEMENT OF SEVERE CALCIUM CHANNEL BLOCKER POISONINGS USING ALBUMIN DIALYSIS BY THE MARS™ SYSTEM: BENEFITS AND LIMITS

Background: Calcium channel blocker poisonings are rare but life-threatening. Based on limited case reports published in the literature, possible benefit of albumin dialysis by the MARS™ system was suggested. **Objective:** We aimed to determine the toxicant extraction rates by albumin dialysis using the MARS™ system in severely calcium channel blocker-poisoned patients managed in the intensive care unit. **Method:** Severely calcium channel blocker-poisoned patients admitted in the Department of Medical and Toxicological Critical Care of Lariboisière hospital are treated by albumin dialysis using the MARS™ system. Quantification of the plasma concentrations of the involved toxicants is routinely performed. In selected patients treated with albumin dialysis, the different components of the MARS™ circuit were sampled. The extraction ratios were calculated for the whole system and the different circuit components. **Results:** Seventeen poisoned patients were included during six years, corresponding to five amlodipine, three diltiazem (of which one with verapamil co-ingestion), three nicardipine (of which one with verapamil co-ingestion) and eight verapamil poisonings. Six patients died. All patients were managed with at least one albumin dialysis session using the MARS™ system. The overall extraction ratios were relatively low in the 0-12 % range, mainly due to the charcoal column of the system (40-70 %). **Conclusion:** Calcium channel blocker poisonings may be severe and refractory to the usual treatments. Based on our findings, MARS™ contribution to the drug elimination seems limited although beneficial clinical effects were observed. However, the exact mechanism of such benefit remains to be clarified.

Keywords : poisoning, calcium channel blocker, MARS™, pharmacodynamics, pharmacokinetics, extraction

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06