

MISE AU POINT

## Thérapeutiques d'exception au cours des défaillances circulatoires et respiratoires d'origine toxique

C. Bosquet<sup>1\*</sup>, A. Jaeger<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service de réanimation médicale, accueil et urgences médicales, Hôpital Civil, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France ; <sup>2</sup> service de réanimation médicale, hôpital de Hautepierre, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France

(Reçu le 9 avril 2001 ; accepté le 10 avril 2001)

### Résumé

Les techniques d'assistance circulatoire mécanique ont été rarement utilisées au cours des intoxications. Leur efficacité a été démontrée par cinq études chez l'animal au cours d'intoxications par des cardiotropes ou des antidépresseurs tricycliques. Vingt-cinq cas d'intoxications humaines par des antiarythmiques ou d'autres substances cardiotoxiques et traités par une assistance circulatoire (ECMO ou CPBIA) ont été rapportés. L'assistance circulatoire a permis la survie de 80 % de ces patients qui présentaient un choc (sept fois) ou un arrêt cardiaque (18 fois) réfractaires aux mesures thérapeutiques conventionnelles maximales. Bien que les indications soient rares, ces techniques peuvent être salutaires lorsque les conditions médicotéchniques sont favorables. L'assistance respiratoire par ECMO a été utilisée dans quelques cas de syndromes de détresse respiratoire secondaires à des pneumopathies aux solvants mais n'a pas fait la preuve de son utilité. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**arrêt cardiaque / choc / contre-pulsion diastolique par ballon intra-aortique / ECMO / intoxication**

### Summary – Exceptional treatments in toxic circulatory and respiratory failures.

Circulatory assist devices have rarely been used in poisonings. Their efficacy has been demonstrated in five animal studies of intoxication by cardiotropic drugs or tricyclic antidepressants. Twenty-five cases of human poisonings by antiarrhythmic drugs or other cardiotoxic products and treated by circulatory support (ECMO or IABP) have been reported. The use of circulatory assist devices allowed the recovery in 80% of those patients who presented shock (seven times) or cardiac arrest (18 times) refractory to maximal therapy. Although the indications are rare, these techniques may be life-saving if the medical and technical conditions are fulfilled. Respiratory support by ECMO has been used in some cases of acute respiratory distress syndrome due to hydrocarbons but their usefulness has not been demonstrated. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**cardiac arrest / shock / IABP / ECMO / poisoning**

---

\*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : Christophe.Bosquet@chru-strasbourg.fr (C. Bosquet).

La défaillance cardiocirculatoire est une des causes principales de décès au cours des intoxications aiguës. La mortalité globale des intoxications est inférieure à 1 % mais peut dépasser 10 % dans les intoxications par des substances cardiotoxiques telles que les antiarythmiques de classes I et IV [1]. En effet, malgré des mesures thérapeutiques optimales et l'utilisation des traitements antidotiques spécifiques, la défaillance circulatoire est parfois irréversible. Certains toxiques, tels les solvants, sont responsables de pneumopathies sévères évoluant parfois vers un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) réfractaire aux traitements conventionnels [2]. Les techniques d'assistance circulatoire sont utilisées depuis de nombreuses années avec efficacité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde compliqué d'état de choc ne répondant pas aux agents pharmacologiques [3]. De même, des techniques d'oxygénation extracorporelle et plus récemment la ventilation liquide partielle ont été utilisées avec plus ou moins de succès dans le traitement du SDRA. L'agression cardiaque ou pulmonaire d'origine toxique étant le plus souvent transitoire et réversible, le recours à des techniques d'assistance circulatoire ou respiratoire extracorporelles devrait permettre de suppléer transitoirement la défaillance cardiocirculatoire ou respiratoire. Est-ce que ces techniques ont actuellement un intérêt au cours des intoxications et quelles en sont les indications potentielles ?

## ASSISTANCE CIRCULATOIRE MÉCANIQUE

### Bases théoriques

L'objectif de l'assistance circulatoire est de mettre le cœur dans une situation de travail minimum tout en assurant une perfusion tissulaire adéquate en attendant la récupération ou l'amélioration fonctionnelle myocardique. La défaillance cardiocirculatoire au cours des intoxications aiguës étant un phénomène dynamique transitoire et réversible dépendant de la pharmacocinétique du toxique, il était tentant d'utiliser ces techniques d'assistance circulatoire pendant une période transitoire jusqu'à ce que les effets cardiotoxiques aient régressé ou disparu. Dans de nombreux cas, les troubles cardiovasculaires ne sont présents que durant les 24 à 48 premières heures de l'intoxication et le patient peut survivre sans séquelle si une perfusion tissulaire adéquate peut être maintenue pendant cette période [4]. Ainsi, plusieurs cas d'intoxication par des substances cardiotoxiques ayant survécu sans séquelle après des arrêts circulatoires prolongés, de plusieurs heures par-

fois, traités par la réanimation cardiorespiratoire conventionnelle ont été rapportés [5, 6]. De même, des survies ont été rapportées avec l'utilisation de très fortes doses de vasopresseurs et d'agents inotropes permettant de corriger la dépression myocardique ou la vasodilatation [4]. Par ailleurs, le maintien d'une perfusion systémique pendant cette période critique devrait permettre de diminuer les concentrations du toxique au niveau des organes cibles en maintenant ou en augmentant son élimination hépatique et/ou rénale [7]. Le premier « succès » de l'assistance circulatoire au cours d'une intoxication a été rapporté en 1968 chez une patiente en arrêt circulatoire par fibrillation ventriculaire et en hypothermie profonde suite à une ingestion massive de barbituriques [8]. Une trentaine de cas ont été rapportés depuis, mais les indications ne sont pas clairement définies.

### Techniques utilisées

Quatre types d'assistance circulatoire ont été utilisés au cours des défaillances circulatoires d'origine toxique.

#### *Contre-pulsion diastolique par ballon intra-aortique*

Un cathéter comportant un ballon est introduit par voie percutanée dans l'artère fémorale, puis monté dans l'aorte ascendante immédiatement en aval de l'artère sous-clavière gauche. L'inflation diastolique du ballon va augmenter le flux sanguin destiné aux organes périphériques situés en aval, mais aussi en amont vers la racine aortique favorisant la perfusion coronaire, et vers l'encéphale. La déflation systolique réduit la pression intra-aortique protosystolique et la post-charge ventriculaire gauche. La contre-pulsion diastolique par ballon intra-aortique (CPBIA) est communément utilisée dans le choc cardiogénique sur infarctus du myocarde, le plus souvent associée à un geste de revascularisation [3]. Les limites sont une inefficacité relative en cas de troubles du rythme incontrôlables et une inefficacité totale lorsque la pression artérielle est inférieure à 40 mmHg ou en cas d'arrêt circulatoire [3].

#### *Assistance ventriculaire centrifuge*

Il s'agit d'un dispositif comportant une pompe centrifuge de type Bio-Medicus, une ligne artérielle et une ligne veineuse, et permettant une assistance temporaire soit monoventriculaire, soit biventriculaire, en particulier dans les chocs postcardiotomie ne répondant pas à la CPBIA. Elle favorise la récupération d'une fonction contractile en diminuant le travail myocardique et la consommation d'oxygène [9].

### ***Circulation extracorporelle conventionnelle par sternotomie***

C'est la technique de circulation extracorporelle (CEC) normothermique en chirurgie cardiaque utilisant, après sternotomie et mise en place de canules dans l'oreillette droite et l'aorte ascendante, un système de pompe centrifuge et un oxygénateur à membrane. Sa limitation principale est son caractère très invasif et la nécessité d'être réalisée au bloc opératoire. Elle n'est pas réalisable conjointement au massage cardiaque externe en cas d'arrêt cardiocirculatoire [3].

### ***Circulation extracorporelle périphérique ou Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)***

La technique associe une pompe centrifuge de type Bio-Medicus, un oxygénateur à membrane, un échangeur thermique, une ligne artérielle et une ligne veineuse dont l'abord se fait par voie fémorale le plus souvent, parfois par voie cervicale chez l'enfant. L'abord vasculaire peut être réalisé par voie percutanée selon la technique de Seldinger ou par voie chirurgicale, indispensable en cas d'arrêt cardiocirculatoire [2]. Dans des mains expérimentées, ce système peut être mis en place, au lit du malade en salle d'urgence, en réanimation ou en salle d'hémodynamique, en moins d'une heure.

### **Études expérimentales**

Cinq études expérimentales ont montré l'efficacité de l'assistance circulatoire par ECMO dans les intoxications par antidépresseurs ou cardiotropes. Une étude a comparé chez le chien intoxiqué par la lidocaïne (30 mg/kg en bolus) le traitement conventionnel par vasopresseurs, antiarythmiques et cardioversion (groupe contrôle) au traitement par ECMO pendant 90 minutes. Six des huit chiens du groupe contrôle sont décédés dans les 90 minutes suivant l'injection de lidocaïne. Les huit animaux traités par ECMO ont survécu. Dans ce dernier groupe, la clairance totale de la lidocaïne était similaire ( $39,75 \pm 4,16$  mL/min) à celle observée chez huit chiens ( $38,29 \pm 8,6$  mL/min) après administration d'une dose non toxique de lidocaïne (3 mg/kg). Ceci montre que le maintien d'un état hémodynamique satisfaisant par l'assistance circulatoire permet une métabolisation et une élimination normale de la lidocaïne [10]. Dans un modèle, chez le porc anesthésié sous ventilation mécanique, d'intoxication par amitriptyline (infusion de  $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) administrée jusqu'à la survenue d'une hypotension inférieure à

30 mmHg, le traitement par assistance circulatoire (ECMO) seule pendant 90 à 120 minutes a été comparé au traitement symptomatique standard (bicarbonate de sodium et vasopresseurs) complété par massage cardiaque à thorax ouvert (groupe contrôle). Neuf animaux du groupe contrôle sont décédés alors que tous ceux du groupe traité par ECMO ont survécu, un seul ayant nécessité l'administration de néosynéphrine lors du sevrage de l'assistance circulatoire [11]. Une autre étude a montré que chez six chiens intoxiqués par amitriptyline ( $1,25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), l'ECMO instaurée après la survenue d'un choc sévère (TA imprenable) permettait de restaurer un état hémodynamique avec survie des animaux après 60 à 120 minutes d'assistance circulatoire [12]. Dans un autre modèle, chez le chien intoxiqué par desipramine,  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , jusqu'à la survenue d'un arrêt cardiaque, l'assistance circulatoire par ECMO a permis la survie de six chiens sur six alors que seul un chien sur les six traités par mesures conventionnelles et massage cardiaque mécanique a survécu. Par ailleurs, les doses de catécholamines administrées pendant la période de l'étude étaient nettement plus faibles dans le groupe traité par ECMO : norépinéphrine : 31 contre 60 mg/kg, épinéphrine : 0 contre 2,2 mg/kg [13]. Dans un modèle de choc sévère chez le chien induit par l'infusion combinée de propranolol et de procainamide, la CPBIA a augmenté l'index cardiaque de 35 % et la pression systolique de 41 % chez 14 des 17 animaux [14].

### **Données cliniques**

Une revue de la littérature a permis de trouver 28 cas d'intoxications traités par une technique d'assistance circulatoire [15-35]. Une seule équipe a publié une série de six cas [34, 35]. La plupart des observations concernent des intoxications par des substances à forte toxicité cardiovasculaire, parfois réfractaire au traitement conventionnel. Trois observations n'ont pas été prises en compte en raison de leurs particularités : une intoxication par barbiturique avec hypothermie [8], une intoxication par digoxine avec arrêt cardiaque traitée secondairement par fragments Fab antidigoxine [36] et un surdosage accidentel par lidocaïne survenu en cours de circulation extracorporelle conventionnelle [37]. Afin de préciser les circonstances de prise en charge, en particulier les traitements appliqués avant la mise en place de l'assistance circulatoire, les observations sont rapportées brièvement.

### Observations isolées

Douze des 19 observations concernent des intoxications par des substances ayant une cardiotoxicité par action stabilisante de membrane : antiarythmiques de la classe I, antidépresseurs tricycliques,  $\beta$ -bloquants, chloroquine (tableau I). Trois cas concernent le vérapamil, les autres étant des intoxications plus rares.

#### Antiarythmiques de la classe I (cas 1–6)

##### Quinidine

*Cas 1.* Il s'agit d'un enfant de 16 mois qui a présenté des bradydysrythmies et un choc non régressifs sous ventilation mécanique, catécholamines, sels de sodium et entraînement électrosystolique (EES). L'ECMO, mise en place à la 33<sup>e</sup> heure, a été poursuivie pendant 11 jours. L'enfant a guéri sans séquelles [15].

*Cas 2.* Une fille de 16 ans, admise deux heures après l'ingestion de 8 g de quinidine, a développé un état de choc sévère, des troubles du rythme avec bloc intraventriculaire, des convulsions et une anurie non améliorés par la ventilation mécanique, les vasopresseurs (dopamine, isoprotérénol, norépinéphrine) et l'EES. Après mise en place d'une CPBIA, 14 heures après l'ingestion, l'état de choc s'est rapidement amélioré avec une reprise de la diurèse et les catécholamines ont pu être arrêtés. La CPBIA a été arrêtée après 31 heures et l'évolution a été très rapidement favorable [16].

##### Prajmaline

*Cas 3.* Cette femme de 25 ans a présenté, dans les 45 minutes suivant l'ingestion, un arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire traité par massage cardiaque externe pendant 45 minutes puis par CEC conventionnelle après sternotomie pendant 16 heures. L'évolution a été favorable mais avec des séquelles neurologiques modérées à type d'ataxie, de troubles des fonctions cognitives qui ont lentement régressé [17].

##### Disopyramide

*Cas 4.* Il s'agit d'un homme de 28 ans admis deux heures après l'ingestion de 8,4 g de disopyramide avec une hypotension régressive avec l'administration de catécholamines. En raison de la survenue à la huitième heure d'un choc avec élargissement des complexes ventriculaires puis d'un flutter ventriculaire non régressifs avec la réanimation cardiorespiratoire conventionnelle, une CEC par ECMO a été mise en place et poursuivie pendant 36 heures, ce qui a permis la restauration d'un état hémodynamique stable et la régression des anomalies électrocardiographiques [18].

##### Flécaïnide

*Cas 5.* Le premier cas est une intoxication par une dose non connue chez une femme de 20 ans mais la concentration sérique de flécaïnide, deux heures après l'ingestion, était de 5,45  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (taux thérapeutiques de 0,2 à 1,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Dans les 90 minutes suivant l'ingestion, sont survenus un choc, une bradycardie et un élargissement des complexes QRS non améliorés par la ventilation mécanique, l'administration de vasopresseurs et de sels de sodium hypertoniques. La CEC périphérique, mise en place deux heures après l'admission, a permis de restaurer une pression artérielle entre 80 et 100 mmHg avec des complexes QRS fins. Elle a dû être interrompue après dix heures en raison d'hémorragies au point de cathétérisation fémorale. La patiente est décédée quelques jours plus tard dans un tableau d'insuffisance rénale anurique et de coma postanoxique [19].

*Cas 6.* Il s'agit d'une intoxication par 3 à 4 g de flécaïnide chez une femme de 20 ans qui a rapidement présenté un choc avec un bloc intraventriculaire et des épisodes d'inefficacité cardiaque. Malgré un traitement associant une ventilation mécanique, du bicarbonate de sodium hypertonique, un EES, mais inefficace, et des doses croissantes d'adrénaline (jusqu'à 300  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), l'état de choc a persisté avec une anurie, une hyperlactatémie à 14,6 mmol/L et un score de Glasgow à 3. Une CEC par ECMO, débutée cinq heures après l'admission, a permis de restaurer rapidement une pression artérielle à 60–70 mmHg avec amélioration de la circulation périphérique et diminution des lactates à 9 mmol/L. Les troubles de la conduction intraventriculaire ont régressé progressivement et la CEC a été arrêtée après 30 heures. La patiente a récupéré un état de conscience à la 24<sup>e</sup> heure et a pu être sevrée de la ventilation mécanique. Les complications liées à la CEC ont été une coagulopathie, une compression nerveuse crurale et une thrombose veineuse fémorale profonde. Une insuffisance rénale aiguë a nécessité plusieurs hémodialyses. La patiente a guéri sans séquelles [20].

#### $\beta$ -bloquants (cas 7–9)

*Cas 7.* Le premier cas est une ingestion de 8 g de propranolol chez une femme de 17 ans qui a présenté une heure après l'admission un arrêt cardiocirculatoire alors que le traitement initial (intubation et 0,5 mg d'adrénaline) n'avait que partiellement corrigé l'état hémodynamique : restauration d'un rythme sinusal mais persistance du choc. Diverses catécholamines ont été administrées au cours de la réanimation cardiorespiratoire (adrénaline : 2 mg/5min, dopamine : 20  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , isoprotérénol et noradrénaline) ainsi

**Tableau I.** Assistance circulatoire dans 25 cas d'intoxications aiguës : revue de la littérature.

<i>Cas</i>	<i>Toxique ingéré</i>	<i>Dose</i> (g)	<i>Âge</i> (ans)	<i>Délai</i> <i>inges-</i> <i>tion-prise</i> <i>en charge</i> (h)	<i>Délai</i> <i>ACC-prise</i> <i>en charge</i> (h)	<i>Durée</i> <i>MCE</i> (min)	<i>Technique</i> <i>d'assistance</i> <i>utilisée</i>	<i>Complica-</i> <i>tions liées à</i> <i>la techni-</i> <i>que</i>	<i>Durée</i> <i>CEC</i> (h)	<i>Guérison</i>
1 [15]	Quinidine	?	1,5	?	na	na	CEC*	–	264	oui
2 [16]	Quinidine	8	16	2	na	na	CPBIA	–	31	oui
3 [17]	Prajmaline	0,32	25	< 1	0	45	CEC**	–	16	oui
4 [18]	Disopyramide	8,4	28	2	8	?	CEC*	–	36	oui
5 [19]	Flécaïnide	?	20	1,5	2	?	CEC*	hémorra- gie	10	non
6 [20]	Flécaïnide	3–4	20	0,5	1	?	CEC*	hémorra- gie	30	oui
7 [21]	Propranolol	8	17	0,5	< 1	160	CPBIA	–	45	oui
8 [22]	Propranolol	2	20	2	< 0,5	240	CEC*	–	10	oui
9 [23]	Acébutolol	?	28	2	12	?	CEC*	Phlébite	12	oui
10 [24]	Chloroquine	10	41	?	na	na	CEC*	–	96	oui
11 [25]	Désipramine	?	1,5	?	5	?	CEC*	AVC ischémi- que	60	oui
12 [26]	Imipramine	3,5	37	1,5	na	na	CEC*	–		non
13 [27]	Vérapamil	1,4	2	3	8	90	CEC**	–	4	non
14 [28]	Vérapamil	4,8–6,4	41	4	1,5	150	CEC*	–	5	oui
15 [29]	Vérapamil	2,4 (?)	57	?	na	na	CPBIA	–	24	oui
	Aténolol	2,5 (?)								
16 [30]	Aconit	?	32	< 2	< 1	?	CEC***	hémorra- gie	24	oui
17 [31]	Pyrilamine	10	46	?	na	na	CPBIA	–	120	oui
18 [32]	Diphenhydramine	7,5	14	1	0	30	CEC*	–	30	non
19 [33]	Fénitrothion	35	50	7	na	na	CEC*	–	39	oui
	Malathion	15					CBPIA			
20 [34]	Sotalol	4,8	40	?	0	160	CEC*	CIVD ischémie MI	46	non
	Vérapamil	7,2								
21 [34]	Disopyramide	10	36	10,5	0,5	150	CEC*	CIVD ischémie MI	72	non
22 [34]	Acébutolol	10	18	1	0	170	CEC**	CIVD ischémie MI	55	oui
	Méprobamate (+)	4								
23 [34]	Fluoxétine (+)	?	37	?	2,5	60	CEC*	ischémie MI	60	oui
24 [34]	Propranolol	4	17	1,5	1,5	70	CEC*	–	66	oui
	Vérapamil	1,2								
	Bétaxolol	0,8								
25 [34]	Acébutolol	8	22	?	?	50	CEC*	CIVD	52	oui
	Méprobamate	5								

(+) : psychotropes associés ; na : non applicable ; MCE : massage cardiaque externe ; ACC : arrêt cardiocirculatoire ; CEC\* : circulation extracorporelle périphérique (ECMO) ; CEC\*\* : circulation extracorporelle par sternotomie ; AV : assistance ventriculaire centrifuge ; CPBIA : contre-pulsion diastolique par ballon intra-aortique.

que du glucagon (10 mg en bolus puis infusion de 5 mg/h). Après la restauration d'une activité cardiaque, une CPBIA a été mise en place en raison de la persistance de l'hypotension et de troubles du rythme ventriculaire itératifs. Celle-ci a pu être interrompue à la 48<sup>e</sup> heure. L'échocardiographie pratiquée au troisième jour était normale [21].

*Cas 8.* Il s'agit d'une intoxication par propranolol chez une femme de 20 ans, admise trois heures après l'ingestion, avec une inefficacité cardiaque, une bradycardie à 40/min et une acidose métabolique (pH à 6,96). Le traitement par isoprotérénol, adrénaline, glucagon et EES n'a pas permis la récupération d'une activité cardiaque électrique et hémodynamique efficaces et, après 240 minutes de réanimation, une CEC périphérique a été mise en place et poursuivie pendant dix heures. La normalisation tensionnelle et la reprise d'une ventilation spontanée satisfaisante ont permis le sevrage des inotropes et de la ventilation. La patiente a guéri sans séquelles [22].

*Cas 9.* Cette femme de 28 ans a présenté un choc avec bradycardie et une détresse respiratoire après ingestion d'une dose supposée massive d'acébutolol. Le traitement a comporté : ventilation mécanique, atropine, glucagon (3 mg en bolus puis 3 mg/h en infusion), dopamine ( $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), isoprotérénol ( $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), adrénaline ( $14 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}$ ), norépinéphrine ( $32 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) et un EES endocavitaire. Cependant, l'état de choc a persisté (index cardiaque à  $2 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ ) puis s'est aggravé, 12 heures après l'admission, avec installation d'une oligo-anurie et apparition d'une tachycardie à complexes larges. Une CEC périphérique a été mise en place et maintenue pendant 12 heures. Les catécholamines ont pu être rapidement sevrées et la patiente a été extubée. Elle a quitté la réanimation le lendemain mais l'hospitalisation s'est prolongée pendant un mois en raison d'une phlébothrombose profonde fémorale, une hépatite ischémique et une tubulonéphrite aiguë [23].

### *Chloroquine*

*Cas 10.* Il s'agit d'une patiente ayant ingéré 10 g de la chloroquine qui a développé une détresse respiratoire liée à un œdème pulmonaire mixte, un choc cardiogénique et un syndrome de défaillance multiviscérale malgré un traitement conventionnel par adrénaline. Sous CEC poursuivie pendant 96 heures l'évolution a été favorable [24].

### *Antidépresseurs tricycliques (cas 11, 12)*

*Cas 11.* La CEC a été utilisée chez un enfant de 18 mois ayant ingéré une quantité inconnue de désipramine. La prise en charge, estimée inadéquate, avait comporté de l'atropine, de la physostigmine, de la dobutamine et de l'amrinone, et n'avait pu éviter l'évolution vers l'arrêt cardiocirculatoire réfractaire. Une CEC par voie cervicale a été mise en place dix heures après l'admission et a été maintenue pendant 60 heures. L'enfant a pu être extubé 36 heures plus tard. L'imagerie par résonance magnétique et la tomодensitométrie montraient de petits accidents vasculaires cérébraux mais sans déficit neurologique ultérieur [25].

*Cas 12.* Au cours de cette intoxication par 3,5 g d'imipramine avec un choc réfractaire au remplissage vasculaire, à l'alcalinisation et aux catécholamines, la CEC réalisée pendant sept heures a stabilisé l'état hémodynamique mais la patiente est décédée secondairement de défaillances multiviscérales [26].

### *Vérapamil (cas 13–15)*

*Cas 13.* Cet enfant de 25 mois, admis environ trois heures après l'absorption d'une dose supposée de 1,4 g, a présenté des convulsions puis rapidement un choc et un bloc auriculoventriculaire complet. En dépit du traitement par sels de calcium, adrénaline, dopamine puis isoprotérénol et EES, un arrêt cardiocirculatoire réfractaire est survenu. La CEC par sternotomie débütée 13 heures après l'ingestion a été poursuivie pendant plus de trois heures. L'enfant est décédé quelques heures plus tard d'un nouvel état de choc [27].

*Cas 14.* Ce patient de 41 ans, ayant ingéré une dose estimée entre 4,8 et 6,4 g, a été pris en charge à la quatrième heure avec une hypotension et une bradycardie partiellement améliorés par l'atropine, l'épinéphrine et l'orciprénaline. Malgré le traitement associant ventilation mécanique, alcalinisation, glucagon (30 mg), sels de calcium, épinéphrine à fortes doses, dopamine et EES, le patient a développé une dissociation électromécanique. Après deux heures et demie de massage cardiaque externe, une CEC périphérique a été débütée. L'échocardiographie transœsophagienne confirmait l'inefficacité cardiaque qui a été réversible après 500 mg de théophylline alors que des bolus itératifs d'épinéphrine avaient été sans effet. Sous CEC, dopamine, dobutamine et épinéphrine, l'état hémodynamique s'est stabilisé. La CEC a été arrêtée après cinq heures, les catécholamines après deux jours et la ventilation mécanique au 18<sup>e</sup> jour. Après une lente récupération neurologique le patient a guéri sans séquelles [28].

*Cas 15.* Il s'agit d'une intoxication par vérapamil et aténolol chez une femme de 57 ans qui a développé rapidement un choc, un bloc auriculoventriculaire complet, non régressifs avec le traitement par ventilation, EES et catécholamines (dopamine, dobutamine et noradrénaline). Sous CPBIA, mise en place en raison d'une suspicion d'infarctus mais non confirmé par la coronarographie, l'état hémodynamique s'est amélioré et a permis le sevrage rapide des catécholamines mais la patiente est restée en coma postanoxique [29].

#### *Autres toxiques (cas 16–19)*

##### *Aconit*

*Cas 16.* Un patient de 32 ans a présenté, après ingestion d'une décoction d'aconit, des dysrythmies ventriculaires incoercibles, non améliorées par différents antiarythmiques et de multiples cardioversions, puis un arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire. En raison de l'inefficacité de la réanimation cardiorespiratoire, une CEC conventionnelle a été réalisée pendant 24 heures jusqu'à normalisation de la fonction ventriculaire gauche. Les vasopresseurs et la ventilation mécanique ont pu être arrêtés au troisième jour, et le patient a quitté l'hôpital au sixième jour [30].

##### *Antihistaminiques*

*Cas 17.* Une patiente de 46 ayant ingéré 10 g de pyrilamine a présenté des crises convulsives et, à la 48<sup>e</sup> heure, des tachycardies ventriculaires puis un choc cardiogénique avec un index cardiaque effondré à 1 L/min/m<sup>2</sup> ne répondant pas aux vasopresseurs à fortes doses. Une CPBIA a permis d'améliorer rapidement l'état hémodynamique (doublement de l'index cardiaque). Les vasopresseurs ont pu être progressivement sevrés et la CPBIA arrêtée au septième jour [31].

*Cas 18.* Il s'agit d'une fille de 14 ans qui a présenté un arrêt cardiaque dans l'heure suivant l'ingestion de 7,5 g de diphenhydramine. Une CEC périphérique, mise en place après récupération d'une activité cardiaque mais persistance d'un choc non amélioré par les vasopresseurs, a rapidement permis de restaurer après 30 minutes une pression artérielle normale et de sevrer les vasopresseurs mais la patiente était par la suite en état de mort cérébrale [32].

##### *Organophosphorés*

*Cas 19.* Il s'agit d'une femme de 50 ans prise en charge, sept heures après l'ingestion d'organophosphorés, en coma, détresse respiratoire, hypotension et hypothermie à 27,5 °C. Une CEC périphérique, associée à une CPBIA, a été pratiquée en raison de l'hypotension non améliorée par la dopamine 20 µg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> et surtout

en raison de l'hypothermie sévère. Malgré la normalisation rapide de la température, l'assistance circulatoire a du être poursuivie pendant 39 heures. La persistance de paralysies a nécessité la poursuite de la ventilation pendant 23 jours [33].

#### ***Série d'observations (cas 20–25)***

Une seule série d'assistances circulatoires extracorporelles réalisées par la même équipe a été rapportée [34, 35]. Parmi les six cas, quatre étaient des intoxications par des cardiotropes associés parfois à d'autres médicaments. Dans tous les cas l'assistance circulatoire périphérique a été mise en œuvre alors que le patient était en arrêt cardiocirculatoire réfractaire survenu en dépit d'un traitement pharmacologique adapté. Le premier patient a dû être sevré prématurément de la CEC en raison d'un incident matériel alors que la pression artérielle s'était normalisée et il est décédé d'un nouvel état de choc réfractaire. Chez le second patient, la réanimation a été interrompue au troisième jour après que le diagnostic de mort cérébrale a été porté. Quatre patients ont guéri. Chez le troisième patient, une surveillance échographique biquotidienne a permis de guider le sevrage de la CEC. Quatre patients ont présenté une coagulopathie de consommation sévère.

#### **Quelle est la place de l'assistance circulatoire ?**

##### ***Évaluation et discussion***

Bien que peu nombreuses, les données de la littérature montrent indéniablement l'intérêt de l'assistance circulatoire au cours des défaillances circulatoires graves d'origine toxique. Les cinq études chez l'animal sont de très bonne qualité et démontrent que l'assistance circulatoire instaurée en cas de choc sévère ou même après survenue d'un arrêt circulatoire restaure un état hémodynamique satisfaisant et permet la survie des animaux alors que les mesures maximales de réanimation conventionnelles sont inefficaces [10-14]. Malgré les biais inhérents à la publication préférentielle de succès et le faible nombre d'observations, les données rapportées chez l'homme confirment aussi l'efficacité et l'intérêt de l'assistance circulatoire instaurée dans des circonstances héroïques et désespérées. Mis à part deux cas où une prise en charge initiale optimale n'est pas évidente (cas 11 et 19), tous les autres ont « bénéficié » de mesures maximales et adéquates avant l'assistance circulatoire qui a permis la survie sans séquelles de 80 % des patients. Parmi les 18 patients ayant présenté un arrêt circulatoire (durée moyenne de 115 minutes), 13 ont survécu. Les cinq patients décédés avaient présenté un

arrêt circulatoire. Le décès était lié trois fois à une anoxie cérébrale, une fois à une défaillance multiviscérale et deux fois à une récurrence du choc, la CEC ayant été techniquement efficace dans tous les cas. Dans deux des modèles animaux une amélioration de l'élimination du toxique sous CEC a été notée [10, 11] ainsi que dans un cas clinique d'intoxication par désipramine avec une ré-augmentation des taux sériques après arrêt de la CEC [25].

### ***Quelle technique d'assistance utiliser ?***

La durée de l'assistance circulatoire a été en moyenne de 48,3 heures. En cas d'arrêt cardiaque seules la CEC conventionnelle ou l'ECMO sont utilisables. Cette dernière, utilisée dans 17 cas, présente d'indéniables avantages comme sa rapidité de mise en œuvre (même au lit du patient). Dans la série de cas pris en charge par la même équipe, le délai moyen entre la survenue de l'arrêt cardiaque et le début de la CEC était de 78 minutes [34]. Dans les autres cas, il variait de 30 à 90 minutes. Lorsque l'indication d'une assistance circulatoire a été posée, l'ECMO semble donc être la technique de choix, elle est moins invasive et permet une assistance plus prolongée. La précocité de sa mise en route avant la survenue de lésions anoxiques ou d'un choc irréversible est déterminante pour son efficacité [7]. La CPBIA n'est pas utilisable en cas d'arrêt cardiaque ou de troubles du rythme sévères. Bien que peu utilisée (quatre cas), elle a permis de passer le cap d'un choc réfractaire. Il n'est pas exclu que, utilisée plus précocement dans les chocs ne répondant pas rapidement aux mesures thérapeutiques maximales, elle permette d'améliorer l'état hémodynamique et d'éviter l'évolution vers l'arrêt circulatoire, d'autant plus que cette technique est plus facilement disponible et moins invasive. En pratique, le recours à une technique d'assistance circulatoire est dépendante de l'environnement médicotannique et de la possibilité d'une mise en place rapide avant l'évolution vers un choc réfractaire ou la survenue d'une anoxie cérébrale irréversible.

### ***Quelles sont les indications ?***

Les indications sont essentiellement les intoxications par des cardiotropes dont les troubles cardiovasculaires ne sont pas toujours corrigés par des mesures thérapeutiques maximales [7]. Il s'agit principalement des toxiques ayant un effet stabilisateur de membrane et du vérapamil [1, 4]. En raison de la survenue très précoce de troubles cardiovasculaires graves liés à l'absorption très rapide de ces toxiques, la prise en charge initiale est déterminante pour l'évolution. Celle-ci inclut le moni-

toring cardiovasculaire, la ventilation mécanique, les catécholamines (à fortes doses si nécessaire), les sels de sodium hypertoniques pour les stabilisants de membrane, le glucagon pour les  $\beta$ -bloquants. Le choix des drogues peut être guidé par le monitoring hémodynamique par cathétérisme de Swan-Ganz ou par l'échographie cardiaque [1, 7].

En résumé, les éléments décisionnels permettant de poser l'indication d'une assistance circulatoire au cours d'une intoxication aiguë sont [7, 38] :

- la sévérité des troubles cardiovasculaires ;
- l'absence d'amélioration avec des mesures thérapeutiques conventionnelles maximales ;
- la présence d'une cardiopathie sous-jacente (ischémie myocardique) qui est un facteur aggravant et qui pourrait être améliorée par l'assistance circulatoire ;
- la réversibilité de la défaillance cardiovasculaire ;
- l'absence de contre-indication liée à la technique (abord vasculaire, héparinisation efficace).

Lorsque l'indication est posée, la mise en œuvre d'une assistance circulatoire avant la survenue de lésions anoxiques cérébrales ou viscérales irréversibles est fondamentale. Ceci implique une coordination préalable entre les différentes équipes incriminées, seule garante de succès éventuels [7].

## **TECHNIQUES PARTICULIÈRES D'ASSISTANCE RESPIRATOIRE**

### **Circulation extracorporelle périphérique**

Elle a été utilisée dans les pneumopathies aux solvants où plusieurs facteurs peuvent contribuer au développement d'un syndrome de détresse respiratoire aigu : la destruction du surfactant par l'hydrocarbure, une agression directe du tissu pulmonaire, des surinfections, le barotraumatisme [2]. La fréquence de ces pneumopathies est faible. Sur 950 enfants ayant ingéré des hydrocarbures, seuls 0,5 % ont développé une atteinte pulmonaire et seuls 0,2 % sont décédés [39]. Parmi les 883 enfants traités par circulation extracorporelle périphérique (ECMO) et recensés dans la base de données de l'Extracorporeal Life Support Organization Registry (ELSOR) de 1985 à 1994, 19 présentaient une pneumopathie aux solvants : 68 % ont survécu, le taux de survie global ayant été de 52 % . Une revue du Toxic Exposure Surveillance System (TESS) de l'American Association of Poison Control Centers (AAPCC), relevait pendant l'année 1994 cinq cas de pneumopathie aux solvants traités par ECMO [40]. Dans une autre

série de SDRA traités par ECMO, trois étaient secondaires à une inhalation de solvants chez des enfants dont aucun n'a survécu après une durée d'assistance de deux à trois semaines [41]. Enfin, deux autres cas ont été rapportés [42]. Le premier concernait un enfant de 15 mois, intubé précocement et traité initialement par assistance ventilatoire, pression expiratoire positive et ventilation à haute fréquence. En raison de l'aggravation de l'insuffisance respiratoire, l'ECMO a été instaurée au dixième jour mais a dû être interrompue 12 jours plus tard en raison de complications. La pneumopathie a guéri mais l'enfant a gardé des séquelles neurologiques. Un autre enfant de 16 mois a présenté très rapidement un SDRA traité par assistance ventilatoire puis ECMO au troisième jour mais qui a dû être interrompue après sept jours pour une complication infectieuse. L'évolution a été favorable. Ces quelques cas ne permettent pas de conclure à l'intérêt de l'ECMO dans les pneumopathies graves aux solvants dont le pronostic ne semble pas être différent des SDRA liés à d'autres causes [38].

### Ventilation liquide partielle

Elle a été utilisée dans un cas d'intoxication par 24 g de vérapamil chez un patient qui a présenté une défaillance cardiovasculaire et un œdème pulmonaire lésionnel. Le traitement par EES, catécholamines à fortes doses, sels de calcium et glucagon a corrigé l'état de choc mais l'insuffisance respiratoire a évolué vers un SDRA peu amélioré par la ventilation mécanique. Le patient a alors été inclus dans un essai clinique de phase II portant sur la ventilation liquide partielle (VLP) par un fluorocarbure. Malgré une amélioration au cours de la VLP, une réaggravation lors du sevrage a nécessité une corticothérapie à haute dose. Le patient a guéri [43]. Malgré les conclusions favorables des auteurs sur l'intérêt de la VLP qui, en améliorant l'oxygénation, aurait permis une meilleure métabolisation du vérapamil, cette observation est sujette à plusieurs critiques. Une toxicité pulmonaire du vérapamil, suggérée par les auteurs, n'a jamais été démontrée, et il s'agissait probablement d'une pneumopathie d'inhalation. Par ailleurs, l'amélioration du métabolisme du vérapamil n'a pas été confirmée par des données cinétiques ou dynamiques. Dans une étude animale récente sur un modèle murin de détresse respiratoire induite par inhalation de kérosène, la VLP par perfluorocarbure réalisée pendant une période brève augmentait la mortalité [44].

### CONCLUSION

L'utilisation de techniques d'assistance circulatoire, CPBIA ou ECMO, peut être salutaire chez des patients présentant une défaillance cardiocirculatoire d'origine toxique, réfractaire à des mesures thérapeutiques conventionnelles maximales. Bien que les indications soient rares, l'efficacité potentielle de ces mesures héroïques dépend de la rapidité de leur mise en œuvre avant la survenue d'une défaillance irréversible, ce qui implique une stratégie et une coordination prospectives entre les différentes équipes concernées. Les techniques particulières d'assistance respiratoire (ECMO, VLP) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans les détresses respiratoires graves dues à une agression toxique pulmonaire directe.

### RÉFÉRENCES

- 1 Berton ML, Jaeger A. Conduite à tenir devant une insuffisance circulatoire aiguë d'origine toxique : mécanismes, diagnostic et prise en charge. In : Jaeger A, Vale JA, Eds. Intoxications aiguës. Paris : Elsevier ; 1999. p. 125-45.
- 2 Chyka PA. Benefits of extracorporeal membrane oxygenation for hydrocarbon pneumonitis. *Clin Toxicol* 1996 ; 34 : 357-63.
- 3 Dubois-Randé JL, Deleuze P, Pernes JM, Loisançe D, Castaigne A. Assistance ventriculaire et reperfusion myocardique. In : Richard C, Vincent JL, Eds. Insuffisance circulatoire aiguë. Paris : Arnette ; 1994. p. 261-73.
- 4 Sauder P. Intoxications par les antiarythmiques de classes I et IV. In : Jaeger A, Vale JA, Eds. Intoxications aiguës. Paris : Elsevier ; 1999. p. 195-213.
- 5 Southall DP, Kilpatrick SM. Imipramine poisoning : survival of a child after prolonged cardiac massage. *Br Med J* 1974 ; 4 : 508.
- 6 Orr DA, Bramble MG. Tricyclic antidepressant poisoning and prolonged external cardiac massage during asystole. *Br Med J* 1981 ; 283 : 1107-8.
- 7 Albertson TE, Dawson A, De Latorre F, Hoffman RS, Hollander JE, Jaeger A, et al. TOX-ACLS : toxicologic-oriented advanced cardiac life support. *Ann Emerg Med* 2001 ; 37 : S78-S90.
- 8 Fell RH, Gunning AJ, Bardhan KD, Triger DR. Severe hypothermia as a result of barbiturate overdose complicated by cardiac arrest. *Lancet* 1968 ; 1 : 392-4.
- 9 Vitale N. Mechanical cardiac assistance. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 543-5.
- 10 Freedman MD, Gal J, Freed CR. Extracorporeal pump assistance. Novel treatment for acute lidocaine poisoning. *Eur J Clin Pharmacol* 1982 ; 22 : 129-35.
- 11 Larkin GL, Graeber GM, Hollingsed MJ. Experimental amitriptyline poisoning : treatment of severe cardiovascular toxicity with cardiopulmonary bypass. *Ann Emerg Med* 1994 ; 23 : 480-6.
- 12 Martin TG, O'Connell JJ, Pentel P, Miller DL, Killer DE, Knox MA, et al. Resuscitation from severe cyclic antidepressant toxicity using cardiopulmonary bypass [Abstract]. *Vet Hum Toxicol* 1988 ; 30 : 354.
- 13 Martin TG, Klain MM, Molner RL, Michelson EA, Schneider SM. Extracorporeal life support vs thumper after lethal desipramine OD [Abstract]. *Vet Hum Toxicol* 1990 ; 32 : 349.

- 14 Grossman JJ, Furman S. Intra-aortic balloon augmentation during drug-induced myocardial depression. *Surgery* 1971 ; 70 : 304-10.
- 15 Tecklenburg FW, Thomas NJ, Webb SA, Case C, Habib DM. Pediatric ECMO for severe quinidine cardiotoxicity. *Pediatr Emerg Care* 1997 ; 13 : 111-3.
- 16 Shub C, Gau GT, Sidell PM, Brennan LA Jr. The management of acute quinidine intoxication. *Chest* 1978 ; 73 : 173-8.
- 17 Pasic M, Potapov E, Kuppe H, Hetzer R. Prolonged cardiopulmonary bypass for severe drug intoxication. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 ; 119 : 379-80.
- 18 Yoshida K, Kimura K, Hibi K, Nemoto T, Iwasawa Y, Hongo Y, et al. A patient with disopyramide intoxication rescued by percutaneous cardiopulmonary support. *J Cardiol* 1998 ; 31 : 95-100.
- 19 Yasui RK, Culclasure TF, Kaufman D, Freed CR. Flecainide overdose : is cardiopulmonary support the treatment ? *Ann Emerg Med* 1997 ; 29 : 680-2.
- 20 Corkeron MA, Van Heerden PV, Newman SMAJ, Dusci L. Extracorporeal circulatory support in near-fatal flecainide overdose. *Anaesth Intensive Care* 1999 ; 27 : 405-8.
- 21 Lane AS, Woodward AC, Goldman MR. Massive propranolol overdose poorly responsive to pharmacologic therapy : use of the intraaortic balloon pump. *Ann Emerg Med* 1987 ; 16 : 1381-3.
- 22 McVey FK, Corke CF. Extracorporeal circulation in the management of massive propranolol overdose. *Anaesthesia* 1991 ; 46 : 744-6.
- 23 Rooney M, Massey KL, Jamali F, Rosin M, Thomson D, Johnson DH. Acebutolol overdose treated with hemodialysis and extracorporeal membrane oxygenation. *J Clin Pharmacol* 1996 ; 36 : 760-3.
- 24 Mauriat P, Pouard P, Malhère T, Journois D, Lefèbvre D, Deny N, et al. Assistance cardiocirculatoire percutanée en urgence au cours de l'intoxication aiguë grave par la chloroquine. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993 ; 12 suppl : R105.
- 25 Goodwin DA, Lally KP, Null DM. Extracorporeal membrane oxygenation support for cardiac dysfunction from tricyclic antidepressant overdose. *Crit Care Med* 1993 ; 21 : 625-7.
- 26 Williams JM, Hollingshed MJ, Vasilakis A, Morales M, Prescott JE, Graeber GM. Extracorporeal circulation in the management of severe tricyclic antidepressant overdose. *Am J Emerg Med* 1994 ; 12 : 456-8.
- 27 Hendren WG, Schieber RS, Garrettson LK. Extracorporeal bypass for the treatment of verapamil poisoning. *Ann Emerg Med* 1989 ; 18 : 984-7.
- 28 Holzer M, Sterz F, Schoerhuber W, Behringer W, Domanovits H, Weinmar D, et al. Successful resuscitation of a verapamil-intoxicated patient with percutaneous cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 2818-23.
- 29 Frierson J, Bailly D, Shultz T, Sund S, Dimas A. Refractory cardiogenic shock and complete heart block after unsuspected verapamil-SR and atenolol overdose. *Clin Cardiol* 1991 ; 14 : 933-5.
- 30 Fitzpatrick AJ, Crawford M, Allan RM, Wolfenden H. Aconite poisoning managed with a ventricular assist device. *Anaesth Intens Care* 1994 ; 22 : 714-7.
- 31 Freedberg RS, Friedman GR, Palu RN, et al. Cardiogenic shock due to antihistamine overdose. Reversal with intraaortic balloon counterpulsation. *JAMA* 1987 ; 257 : 660-1.
- 32 Krenzlok EP, Anderson GM, Mirick M. Massive diphenhydramine overdose resulting in death. *Ann Emerg Med* 1982 ; 11 : 212-3.
- 33 Kamijo Y, Soma K, Uchimiya H, Asari Y, Ohwada T. A case of serious organophosphate poisoning treated by percutaneous cardiopulmonary support. *Vet Hum Toxicol* 1999 ; 41 : 326-8.
- 34 Deredec R, Tasle M, Verrier V, Flais F, Gringore A, Renouf P, et al. Arrêt cardiaque réfractaire : place de l'assistance circulatoire. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000 ; 19 suppl 1 : R541.
- 35 Massetti M, Bruno P, Babatasi G, Neri E, Khayat A. Cardiopulmonary bypass and severe drug intoxication. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 ; 120 : 424-5.
- 36 Behringer W, Sterz F, Domanovits H, Schoerhuber W, Holtzer M, Foedinger M, et al. Percutaneous cardiopulmonary bypass for therapy resistant cardiac arrest from digoxin overdose. *Resuscitation* 1998 ; 38 : 47-50.
- 37 Noble J, Kennedy DJ, Latimer RD, Hardy I, Bethune DW, Collins JM, et al. Massive lidocaine overdose during cardiopulmonary bypass. Successful treatment with cardiac pacing. *Br J Anesth* 1984 ; 56 : 1439-41.
- 38 Banner W. Risks of extracorporeal membrane oxygenation : is there a role for use in the management of the acutely poisoned patient ? *Clin Toxicol* 1996 ; 34 : 365-71.
- 39 Anas N, Namasonthi V, Ginsburg CM. Criteria for hospitalizing children who have ingested products containing hydrocarbons. *JAMA* 1981 ; 246 : 840-3.
- 40 Litovitz TL, Felberg L, Soloway RA, Ford M, Geller R. Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Amer J Emerg Med* 1995 ; 13 : 551-97.
- 41 Adolph V, Heaton J, Steiner R, Bonis S, Falterman K, Arensman R. Extracorporeal membrane oxygenation for nonneonatal respiratory failure. *J Pediatr Surg* 1991 ; 26 : 326-30.
- 42 Scalzo AJ, Weber TR, Jaeger RW, Connors RH, Thompson MW. Extracorporeal membrane oxygenation for hydrocarbon aspiration. *Am J Dis Child* 1990 ; 144 : 867-71.
- 43 Szekely LA, Thompson BT, Woolf A. Use of partial liquid ventilation to manage pulmonary complications of acute verapamil-sustained release poisoning. *Clin Toxicol* 1999 ; 37 : 475-9.
- 44 Burns MJ, Dickson WE, Sivilottin MLA, Hocker M, Porcaro WA. Enhanced mortality from perfluorocarbon administration in a rat model of kerosene aspiration. *Clin Toxicol* 1999 ; 37 : 855-9.