

Rapports d'expert

## Décontamination et élimination des toxiques médicamenteux

### Decontamination and elimination of drugs

P. Hantson<sup>a,\*</sup>, A. Jaeger<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Département des soins intensifs, centre de toxicologie clinique, cliniques universitaires Saint-Luc, université catholique de Louvain, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique*

<sup>b</sup> *Service de réanimation médicale, hôpital de Haute-pierre, avenue Molière, BP 49, 67098 Strasbourg cedex, France*

Disponible sur internet le 14 juillet 2006

#### Résumé

Les pratiques de décontamination digestive comprennent les vomissements provoqués, le lavage gastrique, le charbon de bois activé à dose unique ou multiple, les laxatifs et l'irrigation intestinale. Il n'y a aucune preuve d'une efficacité clinique des vomissements provoqués par l'administration de sirop d'ipéca. Le lavage gastrique s'il est réalisé dans l'heure suivant l'ingestion d'une substance à haut potentiel toxique peut être envisagé après une analyse risque/bénéfice. Le même raisonnement prévaut pour l'administration d'une dose unique de charbon de bois activé. Un nombre très limité de toxiques justifie une administration de doses répétées. L'usage de laxatifs ne peut être préconisé. L'irrigation intestinale n'est pas suffisamment documentée. Quant aux méthodes d'élimination, l'hémodialyse sera réservée à un nombre restreint de toxiques, l'accélération de la cinétique ne s'accompagnant pas toujours d'une amélioration clinique. L'hémodiafiltration continue peut être une alternative à l'hémodialyse pour l'intoxication au lithium lorsque cette dernière n'est pas disponible ou est mal tolérée. L'hémo-perfusion n'a que des indications exceptionnelles (théophylline). Il n'y a aucune place pour l'exsanguinotransfusion ou la plasmaphèrese. De nouvelles techniques d'élimination (MARS) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Epurative techniques include emetics, gastric lavage, single or multiple dose of activated charcoal, cathartics and whole bowel irrigation. There is no scientific evidence that ipecac induced emesis is of any benefit. Gastric lavage may be performed within one hour following the ingestion of a highly toxic substance after a careful analysis of the risk-benefit ratio. This will also apply for the administration of a single dose of activated charcoal. The use of multiple doses can only be proposed for a limited number of toxic substances. The use of cathartics is not recommended. Whole bowel irrigation is still poorly documented. As for elimination techniques, hemodialysis is indicated in a restricted number of toxic substances; the enhanced clearance is not always followed by clinical improvement. Hemodiafiltration may be proposed in case of lithium intoxication when hemodialysis is not available or is not well tolerated. Hemoperfusion is exceptionally indicated (theophylline). Blood exchange transfusions or plasma exchanges are never indicated. New elimination techniques (MARS) are not validated.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Intoxications ; Décontamination ; Élimination

*Keywords* : Poisoning; Decontamination; Epuration

La décontamination a pour objectif de diminuer ou d'empêcher l'absorption du toxique et sa pénétration dans le sang ou les tissus. L'élimination a pour but d'augmenter ou d'accélérer

l'élimination du toxique soit par les voies d'élimination naturelle ou par des techniques artificielles.

#### 1. Méthodes de décontamination

Les pratiques de décontamination digestive (vomissements provoqués, lavage gastrique, charbon de bois activé à dose

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : [hantson@rean.ucl.ac.be](mailto:hantson@rean.ucl.ac.be) (P. Hantson),  
[albert.jaeger@chru-strasbourg.fr](mailto:albert.jaeger@chru-strasbourg.fr) (A. Jaeger).

unique ou multiple, laxatifs, irrigation intestinale) ont été profondément modifiées par la publication de deux documents importants : les recommandations de la X<sup>e</sup> conférence de consensus de la SRLF en 1993 et les « positions statements » communes de l'American Academy of Clinical Toxicology (AACT) et de l'European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) publiées en 1997 et 1999 et révisées partiellement en 2004 [1–10]. Ces documents n'ont pas été fondamentalement remis en question par les données les plus récentes de la littérature.

### 1.1. Vomissements provoqués

#### 1.1.1. Principes

L'émétine, un des principes actifs du sirop d'ipéca, a une action irritante sur la muqueuse gastrique entraînant des vomissements qui sont également la conséquence d'une action centrale des alcaloïdes. Pratiquement 85 % des patients vomissent au bout de 25 à 30 minutes après l'administration d'une dose unique de sirop d'ipéca.

#### 1.1.2. Études expérimentales

Les études réalisées chez l'animal montrent une extrêmement grande variabilité de la quantité de toxique épurée [1,2,7,11]. De façon attendue, la quantité de toxique récupérée semble diminuer avec le temps. Ces données ne peuvent être extrapolées à la pratique clinique. Plus d'une dizaine d'études cliniques sont disponibles chez des volontaires sains (niveau d'évidence de type 1b ou 2b) [2,7]. Ces études ont été réalisées avec des substances atoxiques (sucralfate, ampicilline) ou administrées à faibles doses lorsque potentiellement toxiques (paracétamol, théophylline), chez des volontaires maintenus à jeun. Ces conditions expérimentales sont très éloignées des situations réelles d'intoxications aiguës (délai, produits et doses ingérées, estomac plein). Les résultats de ces études montrent une grande hétérogénéité du rendement de récupération lorsque l'ipéca est administré immédiatement après l'ingestion de la substance servant de marqueur. Après un délai de 30 minutes, l'administration de sirop d'ipéca n'apporte plus aucun avantage en termes de cinétique d'absorption.

#### 1.1.3. Études cliniques

La plupart des études réalisées souffrent de biais méthodologiques importants et présentent de faibles niveaux d'évidence (évidence de type 2b ou 4). Elles ont été pour la plupart réalisées après des ingestions de paracétamol. Il n'y aucune évidence que l'administration de sirop d'ipéca, quel que soit le délai, diminue de façon significative l'absorption digestive de paracétamol [2,7].

Aucune étude clinique publiée ne permet d'envisager une influence favorable de l'administration du sirop d'ipéca sur le devenir clinique des patients intoxiqués ni sur la fréquence d'hospitalisation ou la durée de séjour [11,12].

#### 1.1.4. Complications

L'administration d'ipéca est susceptible de s'accompagner d'effets secondaires importants (vomissements prolongés,

léthargie), d'autant que l'état de vigilance du patient peut se modifier rapidement. Il existe alors un risque élevé d'inhalation.

### 1.2. Lavage gastrique

#### 1.2.1. Principe

La réalisation d'un lavage gastrique implique l'administration par une sonde nasogastrique d'un calibre adéquat de petits volumes de liquides tièdes qui sont aspirés dans l'espoir de récupérer une quantité significative de substance toxique présente dans l'estomac.

#### 1.2.2. Études expérimentales

Les études expérimentales conduites chez l'animal n'ont pas permis de documenter une récupération importante du toxique, même lorsque le lavage gastrique est réalisé dans l'heure qui suit l'administration [1,3,10,11]. Assez logiquement, le délai de réalisation du lavage gastrique a une influence sur la quantité de toxique récupérée, le pourcentage étant de l'ordre de 29 à 38 % lorsque le lavage est effectué dans les 15 à 20 minutes après l'administration de la substance. Passée la 60<sup>e</sup> minute, le taux de substance récupérée n'est plus que de 8,6 à 13 % [11].

De même chez les volontaires, la récupération de la substance est très variable et également influencée par le délai de réalisation du lavage gastrique. Après 60 minutes, le bénéfice cinétique est non significatif.

#### 1.2.3. Études cliniques

La plupart des études cliniques réalisées chez des patients intoxiqués n'ont pas permis de démontrer un bénéfice thérapeutique du lavage gastrique [10,11]. Ces études n'ont pas de méthodologie comparable (délai de réalisation du lavage gastrique, type de toxique, administration complémentaire ou non de charbon de bois activé). À nouveau, le délai de réalisation du lavage gastrique a une influence sur son efficacité.

Les deux études cliniques les plus fréquemment citées sont celles de Kulig et al., et de Pond et al. [13,14]. L'étude de Kulig et al., qui est présentée comme une étude contrôlée, randomisée, est cependant affectée d'un biais de sélection (évidence de type 2b) [13]. Le lavage gastrique, associé à l'administration de charbon de bois, a montré une amélioration clinique chez les patients présentant une altération de l'état de conscience lorsqu'il était réalisé dans l'heure suivant l'ingestion du toxique. La comparaison ne porte cependant que sur un très faible échantillon de 16 patients traités par lavage gastrique et charbon, comparés à trois patients traités par charbon de bois uniquement. L'étude de Pond et al. prospective, randomisée et contrôlée portait sur 876 patients [14]. Les groupes de traitement étaient correctement appariés. Parmi les patients présentant un trouble de la conscience, une comparaison a été établie entre les patients traités par lavage gastrique avec administration de charbon de bois activé et de sorbitol ( $n = 209$ ) et ceux traités par charbon de bois et sorbitol ( $n = 133$ ). Aucune différence dans l'évolution clinique n'a été retrouvée selon que le lavage gastrique avait été ou non réalisé (évidence de type 1b). Des descriptions cliniques isolées font mention d'une

récupération significative du toxique, même plus d'une heure après l'ingestion, en cas d'ingestion massive ou en cas d'intoxications par les antidépresseurs tricycliques ralentissant la vidange gastrique (évidence de type 4).

#### 1.2.4. Complications

Un certain nombre de complications mécaniques ont été rapportées dans des cas cliniques isolés (spasme laryngé, lésion traumatique ou hémorragique, œsophagienne ou gastrique) (évidence de type 4). Les complications potentielles les plus significatives sont d'ordre respiratoire (évidence de type 4). Elles peuvent être liées soit à une altération de l'état de conscience avec protection insuffisante des voies respiratoires, soit également à la nature du toxique (hydrocarbures). La possibilité d'une inhalation chez des patients conscients et n'ayant pas ingéré d'hydrocarbures ne peut être exclue. Enfin, des troubles ioniques (hypo-, hypernatrémie) en rapport avec la solution de lavage utilisée ont été rapportés, en particulier chez l'enfant.

### 1.3. Charbon de bois activé en dose unique

#### 1.3.1. Principes

Le charbon de bois activé est susceptible d'adsorber une grande variété de médicaments et de substances toxiques à l'exclusion des acides, des bases, de l'éthanol, du méthanol, de l'éthylène glycol, du fer et du lithium. Il pourrait contribuer à une réduction de la biodisponibilité des substances adsorbées. La justification de l'administration de doses multiples réside dans la possibilité théorique d'interrompre le cycle entéroentérique ou entérohépatique ou entérogastrique de certaines substances, ou encore dans la possibilité d'adsorber des substances encore présentes tardivement dans le tube digestif [1,4,11,15].

#### 1.3.2. Études expérimentales

L'administration d'une dose unique de charbon de bois activé réalisée 30 à 60 minutes après l'ingestion permet de diminuer l'absorption de nombreux médicaments (évidence de type 2b). Les protocoles expérimentaux font appel à des volontaires à jeun, qui ont reçu des doses non toxiques de médicaments et des doses de charbon de bois de l'ordre de 50 g. Les substances plus particulièrement étudiées sont : l'aminophylline, l'ampicilline, l'aspirine, la carbamazépine, la digoxine, la doxépine, l'acide méfénamique, le paracétamol, le phénobarbital, la phénytoïne, la tétracycline, la théophylline, l'acide tolfénamique. En résumé, selon les données cumulées de la publication AACT/EAPCCT, le charbon de bois activé à une dose supérieure ou égale à 50 g permet de diminuer l'absorption du médicament en moyenne de 88,6 % lorsqu'il est administré dans un délai de 30 minutes et de 37,3 % lorsqu'il est donné 60 minutes après la prise du médicament [4,11].

#### 1.3.3. Études cliniques

Les études cliniques réalisées n'ont pas montré de bénéfice clinique lors de l'administration d'une dose unique de charbon de bois activé. Une étude prospective, contrôlée, randomisée portant sur 1479 patients a comparé l'administration de charbon de bois activé à un traitement symptomatique. L'adminis-

tration de charbon de bois n'a apporté aucun bénéfice et s'est accompagnée d'une incidence plus grande de complications (évidence de type 1b) [15].

#### 1.3.4. Complications

Une analyse récente des complications respiratoires et autres directement ou indirectement attribuables à l'administration de charbon attire l'attention sur les risques potentiels d'un traitement dont l'innocuité a longtemps été mise à l'avant-plan (évidence de type 4) [16].

### 1.4. Laxatifs

#### 1.4.1. Principes

Les laxatifs sont supposés diminuer l'absorption digestive des substances en accélérant l'expulsion des substances toxiques du tube digestif. La plupart des toxiques étant absorbés dans la partie haute du tube digestif, l'intérêt de l'utilisation de laxatifs devrait logiquement se limiter aux substances dont la résorption est lente et distale. Les principaux laxatifs étudiés sont le sorbitol et les sels de magnésium ou de sodium.

#### 1.4.2. Études expérimentales

Un certain nombre d'études in vitro se sont intéressées aux effets des laxatifs sur l'adsorption des substances par le charbon de bois activé, car le sorbitol est couramment utilisé pour dissoudre le charbon de bois activé et faciliter son administration par voie orale chez le patient conscient [1,5,8,11]. Il n'existe pas de données fiables permettant de conclure que les laxatifs influencent positivement ou négativement l'adsorption des substances par le charbon de bois activé. Plusieurs études animales ont étudié la biodisponibilité des substances toxiques en présence de laxatifs seuls ou de laxatifs combinés à du charbon de bois activé. S'il semble exister dans certaines études une tendance à la diminution de la biodisponibilité, voire une réduction de létalité avec certaines substances, l'extrapolation de ces résultats au traitement des intoxications humaines est extrêmement difficile. Les conditions expérimentales sont très différentes (notamment le délai d'administration des laxatifs) et la puissance statistique des études ne permet pas de dissocier le bénéfice de l'utilisation de charbon de bois combiné aux laxatifs par rapport au charbon de bois utilisé seul.

#### 1.4.3. Études cliniques

Les résultats des études réalisées chez des volontaires, soit avec des laxatifs seuls, soit avec du sorbitol combiné à du charbon de bois activé, sont inconstants. Aucune étude clinique n'a été publiée quant à la capacité des laxatifs, avec ou sans administration de charbon de bois, de réduire la biodisponibilité des substances toxiques ou d'influencer le pronostic des patients intoxiqués [1,5,8,11].

#### 1.4.4. Complications

L'administration de doses excessives de laxatifs est susceptible d'entraîner des troubles hydroélectrolytiques.

## 1.5. Irrigation intestinale

### 1.5.1. Principes

La réalisation d'une irrigation intestinale a pour objectif d'accélérer dans l'ensemble du tractus gastro-intestinal l'élimination mécanique du contenu entérique. Elle fait appel à l'administration via une sonde nasogastrique d'un volume horaire important d'une solution osmotique composée de polyéthylène glycol et d'ions, jusqu'à l'obtention de selles claires [1,6].

### 1.5.2. Études expérimentales

Peu d'études animales sont disponibles. Une étude réalisée chez le chien montre une augmentation de la clairance corporelle totale de paraquat. Parmi les études réalisées chez les volontaires, trois études portant sur l'ampicilline, l'aspirine à résorption prolongée et le lithium à résorption prolongée ont montré une diminution de la biodisponibilité de ces substances (évidence de type 2b) [6,9]. D'autres études n'ont pas abouti à des résultats probants.

### 1.5.3. Études cliniques

Aucune étude clinique contrôlée n'est disponible sur le sujet. Il existe une vingtaine d'observations (cas isolés ou séries limitées) traitant de multiples substances médicamenteuses à résorption retardée ou à enrobage entérique (évidence de type 4) [17–19]. Les ingestions accidentelles de fer, assez fréquentes dans la population pédiatrique nord-américaine, ont été particulièrement documentées. Ces publications mettent en avant une évolution clinique favorable chez des patients ayant ingéré des doses de fer pouvant menacer le pronostic vital, rappelant qu'aucune autre thérapeutique de décontamination digestive (lavage gastrique, charbon de bois activé) n'apporte de bénéfice dans cette intoxication [19]. Par ailleurs, le recours à cette technique est suggéré par certaines publications isolées pour l'élimination de sachets de substances illicites (héroïne ou cocaïne) transportés *in corpore* [20]. L'objectif est alors probablement d'éviter d'utiliser des procédures plus agressives d'élimination (endoscopie, chirurgie). Cependant, ni l'efficacité ni l'innocuité de la méthode dans cette indication ne peuvent à ce jour être évaluées.

### 1.5.4. Complications

Il n'existe pas de documentation établie des complications directement attribuables à la réalisation d'une irrigation intestinale.

## 2. Méthodes d'élimination

Depuis la première observation d'une intoxication traitée par hémodialyse rapportée par Schreiner et al. en 1955 [21], de nombreuses techniques visant à augmenter l'élimination des toxiques ont été utilisées soit en modifiant l'élimination par les voies normales (diurèse forcée, diurèse alcaline, charbon de bois à doses répétées), ou en utilisant des techniques d'épuration artificielles (hémodialyse, hémofiltration, hémoperfusion, échanges plasmatiques, exsanguinotransfusion et plus récemment le MARS (Molecular Adsorbent Recirculating

System). Les indications actuelles de ces méthodes doivent répondre à trois objectifs [22]. La technique doit :

- être efficace du point de vue toxicocinétique en augmentant de manière significative l'élimination du toxique ;
- être efficace du point de vue toxicodynamique en raccourcissant la durée d'évolution et/ou en diminuant la gravité de l'intoxication ;
- apporter un bénéfice réel par rapport aux autres thérapeutiques, symptomatiques ou antidotiques, en tenant compte des risques et du coût de la technique utilisée.

En fait, l'utilisation potentielle de ces techniques est fondée sur trois approches rationnelles :

- l'approche technique qui implique que les caractéristiques physicochimiques du toxique (poids moléculaire, hydro- ou liposolubilité, fixation sur les protéines, coefficient d'adsorption) et les principes de la technique utilisée (diffusion, convection, filtration, adsorption, débit du sang et du dialysat, caractéristiques des membranes ou des colonnes) permettent en théorie une élimination des toxiques [22–26] ;
- l'approche cinétique qui implique que les caractéristiques cinétiques du toxique (concentration plasmatique, volume de distribution, liaison aux protéines, demi-vie plasmatique, clearance) permettent une élimination significativement accrue par la technique (clearance d'épuration, quantité retirée) en comparaison de l'élimination normale du toxique [22–24,26–28] ;
- l'approche dynamique qui évalue l'effet de cette élimination plus importante de toxique sur la symptomatologie, le pronostic et l'évolution, cet effet étant fortement dépendant des mécanismes de toxicité [22].

De manière générale, de nombreux toxiques remplissent les critères techniques, beaucoup moins les critères cinétiques et seuls un très petit nombre les critères dynamiques. En fait, quels que soient les toxiques et quelles que soient les techniques, il n'existe pratiquement aucune étude contrôlée permettant d'affirmer qu'une augmentation de l'élimination du toxique modifie la morbidité et/ou la mortalité. Cependant, pour quelques toxiques, des arguments cinétiques et cliniques permettent d'affirmer qu'une technique donnée est susceptible d'apporter un bénéfice réel au patient.

### 2.1. Alcalinisation urinaire

L'intérêt de l'alcalinisation urinaire a fait l'objet récemment d'un « positions statement » de l'American Academy of Clinical Toxicology (AACT) et de l'European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) publié en 2004 [29].

#### 2.1.1. Principes

L'alcalinisation urinaire est une méthode thérapeutique qui augmente l'élimination des toxiques en administrant du bicarbonate de sodium en intraveineux pour atteindre un pH urinaire



supérieur ou égal à 7,5. Au pH physiologique la plupart des toxiques sont en partie sous forme non dissociée. L'importance de la dissociation dépend de la constante d'ionisation ( $K_a$ ) et du pH du milieu. Pour un toxique acide, le degré d'ionisation est plus élevé à pH 8 qu'à pH 7,4 et de ce fait la quantité éliminée dans les urines est plus importante [29]. Par ailleurs, l'alcalinisation n'a un effet significatif que si la voie rénale est prépondérante dans l'élimination du toxique.

### 2.1.2. Études expérimentales

Une étude expérimentale chez le chien intoxiqué par salicylate de sodium a montré que l'élimination urinaire moyenne de salicylate était augmentée par l'alcalinisation urinaire. Les études chez des volontaires sains ont montré que l'alcalinisation urinaire augmentait significativement l'élimination urinaire du chlorpropamide, du fluor, du phénobarbital et des salicylés [29].

### 2.1.3. Études cliniques

Dans plusieurs études au cours des intoxications barbituriques, l'alcalinisation n'avait aucun effet significatif sur l'élimination des barbituriques d'action courte ou intermédiaire (allobarbital, aprobarbital, pentobarbital, secobarbital) alors que celle du phénobarbital est augmentée [29]. Sur les quatre études concernant le méthotrexate, deux études ont montré une augmentation de l'élimination urinaire avec l'hydratation et l'alcalinisation. Parmi la dizaine d'études réalisées dans l'intoxication salicylée, une seule a été conduite selon une méthodologie rigoureuse et a montré que l'alcalinisation (pH urinaire = 8,1 +/6 0,5) augmentait la clearance rénale des salicylés (23,5 vs 1,4 ml/min) et diminuait la demi-vie plasmatique de manière significative (5,0 vs 19,4 heures) [30].

### 2.1.4. Complications

L'alcalinisation sanguine peut entraîner une hypokaliémie (risque de troubles du rythme cardiaque) et une hypocalcémie (risque de tétanie).

## 2.2. Hémodialyse

### 2.2.1. Principes

L'hémodialyse est fondée sur le principe de la diffusion, à travers une membrane semi-perméable, de substances de faible poids moléculaire et hydrosolubles. Seuls les toxiques de poids moléculaire inférieur à 600 daltons et très hydrosolubles sont potentiellement éliminés de manière efficace [23,24]. Bien que de nombreux toxiques soient dialysables [31,32], la plupart ne répondent pas aux critères cinétiques ou toxicodynamiques d'efficacité.

### 2.2.2. Études expérimentales

Des études réalisées dans les années 1970 essentiellement ont montré que de nombreux toxiques étaient potentiellement « dialysables », c'est-à-dire passaient à travers les membranes. Cependant, parmi l'ensemble des substances listées [32], seul un très faible nombre remplit les critères cinétiques (Vd bas, liaison aux protéines faible, clearance totale spontanée basse)

pour être efficacement éliminée dans une situation clinique. Pour des raisons éthiques aucune étude n'a été réalisée chez des volontaires.

### 2.2.3. Études cliniques

Bien que l'élimination de nombreux toxiques soit susceptible d'être augmentée par l'hémodialyse, seules les intoxications pour lesquelles l'hémodialyse pourrait apporter un bénéfice par rapport au traitement symptomatique ou antidotique seront considérées.

**2.2.3.1. Lithium.** Le lithium remplit aussi bien les critères physicochimiques ( $PA = 6,94$  daltons, hydrosolubilité) que cinétiques (pas de liaison aux protéines, volume de distribution bas de 0,8 à 1,2 l/kg, demi-vie sérique longue de 12–50 heures, clearance totale basse de 15–20 ml/min) pour être efficacement éliminé par hémodialyse [33–36]. L'efficacité de l'hémodialyse a été confirmée par de nombreux travaux [33–39]. Sous hémodialyse la demi-vie sérique est de trois à six heures et la clearance d'hémodialyse est de 80 à 120 ml/min soit égale à cinq à dix fois la clearance rénale normale [33]. Une hémodialyse de six heures diminue les concentrations sériques de 50 à 60 pour cent et les quantités retirées sont environ cinq à dix fois les quantités éliminées pendant la même période dans les urines en l'absence d'insuffisance rénale. Au décours de l'hémodialyse on observe souvent un rebond de la lithémie qui est dû à un relargage vers l'espace extracellulaire du lithium du secteur cellulaire dont la diminution sous l'effet de l'hémodialyse a été démontrée [33]. L'efficacité de l'hémodialyse sur la symptomatologie dépend du type d'intoxication. Dans les intoxications aiguës, les symptômes régressent rapidement si la diffusion tissulaire du lithium n'a pas été prolongée. Dans les intoxications par surdosage, la demi-vie d'élimination du lithium à partir des tissus est augmentée et de ce fait la persistance de concentrations cérébrales élevées explique la persistance des symptômes malgré des concentrations sériques basses. Cependant, l'hémodialyse en diminuant plus rapidement les concentrations cellulaires de lithium est susceptible de réduire la durée de la symptomatologie [33]. Selon les critères d'indication de l'hémodialyse proposés [34,37–39] le nombre de patients susceptibles d'être traités par hémodialyse peut varier d'un facteur de 1 à 10 [33]. L'hémodialyse semble devoir être réservée actuellement aux patients présentant une intoxication sévère (coma, convulsions, détresse respiratoire) associée à des critères cinétiques (demi-vie sérique augmentée, diminution de l'élimination rénale, poursuite de l'absorption digestive avec lithémie qui augmente, poursuite de la diffusion cellulaire du lithium, quantité de lithium potentiellement éliminée par une hémodialyse de six heures nettement supérieure à l'élimination urinaire de 24 heures) qui peuvent être déterminés au cours des 8–12 heures suivant l'admission [33]. En pratique, il s'agit principalement des intoxications avec insuffisance rénale. Bien qu'aucune étude contrôlée n'ait été réalisée, des arguments cinétiques plaident en faveur d'un effet bénéfique de l'hémodialyse plus important pour les patients présentant une intoxication aiguë-chronique ou chronique que pour les patients présentant une intoxication aiguë [33].

**2.2.3.2. Acide acétyl salicylique.** L'acide acétyl salicylique (PM = 180 daltons, volume de distribution = 0,15 l/kg, liaison protéique (saturable) = 50–80 %) est efficacement éliminé, ainsi que ses métabolites par hémodialyse. L'hémodialyse (clearance = 35–80 ml/min) est préférable à l'hémo perfusion (clearance = 57–115 ml/min) car elle permet aussi de corriger l'acidose métabolique présente dans les intoxications graves [40]. L'hémodialyse peut être indiquée en cas d'intoxication cliniquement sévère avec une salicylémie supérieure à 1 g/l, une insuffisance rénale et une acidose métabolique non corrigée par l'apport de bicarbonate ou lorsque l'apport de sodium est contre-indiqué en raison d'une insuffisance cardiaque [40–42].

**2.2.3.3. Procainamide.** La procainamide (PM = 235 daltons, volume de distribution = 0,76 l/kg), est significativement éliminée par hémodialyse (clearance = 38 à 115 ml/min) ainsi que son métabolite la N-acétyl procainamide (clearance = 36 à 102 ml/min). L'hémo perfusion est deux fois plus efficace (clearance = 73 à 200 ml/min) [43–45]. Cependant, la clearance spontanée de la N-acétyl procainamide étant de 150 to 200 ml/min l'hémodialyse n'a d'indication potentielle qu'en cas d'insuffisance rénale.

**2.2.3.4. Bromures.** L'hémodialyse diminue la demi-vie plasmatique du brome (volume de distribution = 0,4 l/kg) de 9–12 jours à 0,8–2 heures et augmente la clearance totale de 0,4 à 13,7 ml/min. [46].

**2.2.3.5. Valproate de sodium.** Le valproate de sodium ne répond que partiellement aux critères théoriques : PM = 144 daltons, VD = 0,1–0,5 l/kg, mais fixation aux protéines de 90–95 %. Cependant, en raison de la saturation de la fixation aux protéines à fortes concentrations plasmatiques, l'hémodialyse a été proposée. Bien que l'hémodialyse diminue la demi-vie plasmatique et augmente l'élimination [47–49] aucun effet sur l'évolution clinique n'a été démontré.

## 2.2.4. Complications

Les complications potentielles sont liées à l'abord vasculaire, la circulation extracorporelle et à l'anticoagulation.

## 2.3. Hémodiafiltration continue

### 2.3.1. Principes

L'hémofiltration est fondée sur le principe de la filtration par un gradient de pression, à travers une membrane semi-perméable d'eau « plasmatique » et de molécules dissoutes de poids moléculaire inférieur à 50 000 daltons. L'hémodiafiltration associe aussi les principes de l'hémodialyse.

### 2.3.2. Études expérimentales

Des études expérimentales ont montré que de nombreuses molécules étaient potentiellement susceptibles d'être éliminées par hémofiltration ou hémodiafiltration. Cependant, parmi l'ensemble des substances listées [50], seul un très faible nombre remplit les critères cinétiques pour être efficacement éliminé

dans une situation clinique. Pour des raisons éthiques aucune étude n'a été réalisée chez des volontaires.

### 2.3.3. Études cliniques

L'hémofiltration a été utilisée au cours d'intoxications par le fer (en combinaison avec le desféral), la digoxine, la vancomycine, la diphénhydramine mais sans preuve d'efficacité cinétique ou dynamique. L'hémodiafiltration continue a été utilisée dans quelques cas d'intoxication par l'acide valproïque [50–53]. Bien qu'une augmentation de l'élimination ait été notée (diminution de la demi-vie plasmatique, augmentation de la clearance totale) aucun effet sur l'évolution clinique n'a été démontré. Dans un cas l'efficacité cinétique de l'hémodialyse était supérieure à celle de l'hémodiafiltration continue [48]. L'hémodiafiltration a aussi été proposée comme alternative à l'hémodialyse dans les intoxications au lithium. Les clearances dépendantes du débit du dialysat varient de 20,5 à 62 ml/min [54–57] et sont donc inférieures à celles de l'hémodialyse. L'hémodiafiltration continue peut être une alternative à l'hémodialyse pour l'intoxication au lithium lorsque cette dernière n'est pas disponible ou en cas d'instabilité hémodynamique.

### 2.3.4. Complications

Elles sont identiques à celles de l'hémodialyse.

## 2.4. Hémo perfusion

L'hémo perfusion, proposée en 1964 par Yatzidis, a été largement utilisée dans les années 1970–1980.

### 2.4.1. Principes

L'hémo perfusion consiste à faire passer le sang sur une colonne adsorbante, le plus souvent du charbon activé. L'affinité de liaison du toxique sur le charbon activé doit être supérieure à celle pour les protéines plasmatiques ou pour les cellules sanguines [3,58].

### 2.4.2. Études expérimentales

Des études *in vitro* ont montré que de nombreuses molécules étaient potentiellement susceptibles d'être éliminées par hémo perfusion. Cependant, parmi ces substances listées [58], seul un très faible nombre remplit les critères cinétiques pour être efficacement éliminée dans une situation clinique. Pour des raisons éthiques aucune étude n'a été réalisée chez des volontaires.

### 2.4.3. Études cliniques

**2.4.3.1. Théophylline.** La théophylline (PM = 180 daltons, VD = 0,5 l/kg) est très carboadsorbable. La clearance d'hémo perfusion est de 90 à 225 ml/min alors que celle de l'hémodialyse est de 33 à 88 ml/min et que la clearance spontanée est de 37–73 ml/min [59–61]. La clearance sous charbon activé per os à doses multiples est de 120–140 ml/min [62]. L'hémo perfusion peut être une alternative thérapeutique en cas d'impossibilité d'administration orale de charbon activé ou d'inefficacité traitement symptomatique.

2.4.3.2. *Phénobarbital*. Sous hémoperfusion la demi-vie du phénobarbital est diminuée de 48–140 heures à dix heures et la clearance est environ six à huit fois supérieure à la clearance totale spontanée [63]. L'effet du CADM est identique à celle de l'hémoperfusion [64].

2.4.3.3. *Méprobamate*. Les clearances d'hémoperfusion sont de 130 à 160 ml/min, celles de l'hémodialyse de 50–100 ml/min et la clearance spontanée est de 50 ml/min [65]. Un bénéfice clinique n'a pas été démontré.

2.4.3.4. *Carbamazépine*. Quelques cas d'intoxication par la carbamazépine traités par hémoperfusion ont été rapportés [66]. Comparées à la clearance spontanée de 59–90 ml/min, les clearances obtenues par hémoperfusion étaient de 88 à 129 ml/min, mais pas supérieures à celles observées avec le CADM qui sont de 102 à 113 ml/min [67,68].

#### 2.4.4. Complications

Une thrombopénie est fréquente. Les autres complications sont secondaires aux abords vasculaires, à la circulation extracorporelle.

### 2.5. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)

#### 2.5.1. Principes

Le MARS associe les principes de la dialyse rénale et ceux d'une dialyse « hépatique » permettant l'élimination de substances hydrosolubles et de substances fortement liées à l'albumine [69].

#### 2.5.2. Études expérimentales

Une étude chez le porc a montré que l'élimination du midazolam et du fentanyl était augmentée par le MARS [70].

#### 2.5.3. Études cliniques

Dans une intoxication par la phénytoïne, l'élimination du médicament semblait légèrement augmentée au cours du passage sur la colonne de charbon activé [71]. Cependant, l'impact du MARS sur l'élimination globale de la phénytoïne de l'organisme (augmentation de la clearance corporelle) n'a pas été évalué ni démontré.

#### 2.5.4. Complications

Elles sont inhérentes aux abords vasculaires et à la circulation extracorporelle.

### 2.6. Échanges plasmatiques, exsanguinotransfusion

L'exsanguinotransfusion et la plasmaphérèse consistent à échanger la totalité ou une partie du contenu du secteur vasculaire. Du point de vue cinétique les seules indications de ces deux techniques seraient des intoxications par des toxiques dont l'espace de diffusion est limité au secteur vasculaire ou extracellulaire. En fait, ces méthodes ne permettent pas de retirer des quantités appréciables de toxique et n'ont donc aucune indication dans le but d'un traitement épurateur.

### 2.7. Charbon activé per os à doses multiples

#### 2.7.1. Études expérimentales

Les études animales montrent une diminution de la demi-vie d'élimination et une augmentation de la clairance corporelle totale pour les substances suivantes : paracétamol, digoxine, phénobarbital, phénytoïne et théophylline (évidence de type 2b). Chez les volontaires, ce bénéfice n'a pas été retrouvé pour le paracétamol, mais bien pour les autres substances précitées (évidence de type 2b). S'y rajoutent également la carbamazépine, la dapsone, la quinine et d'autres molécules. Des résultats contradictoires ont été publiés avec l'aspirine.

#### 2.7.2. Études cliniques

Les études cliniques se fondent uniquement sur des observations isolées ou de très petites séries (évidence de type 4) [72]. On y retrouve des données en faveur d'une augmentation de l'élimination de la carbamazépine [67,68], de la dapsone [73], du phénobarbital [74], de la quinine [74] et de la théophylline [62].

#### 2.7.3. Complications

Il faut se référer aux complications respiratoires précédemment décrites. Il existe une possibilité de constipation, voire d'obstruction digestive lors de l'utilisation de doses excessives.

## Références

- [1] Lejone JL, Elkharrat D, Lapandry C, Leblanc JP, Robert R, Saint Martin J, et al. Eparation digestive lors des intoxications aiguës. *Reanim Urg* 1993;2:169–75.
- [2] American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists. Position statement: ipecac syrup. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:699–709.
- [3] American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists. Position statement: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:711–9.
- [4] American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement: single-dose activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:721–41.
- [5] American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement: cathartics. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:743–52.
- [6] American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement: whole bowel irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:753–62.
- [7] American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: ipecac syrup. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:133–43.
- [8] American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: cathartics. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:243–53.
- [9] American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: whole bowel irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:843–54.
- [10] American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:933–43.
- [11] Vale JA. La décontamination : indications et méthodes. In: Jaeger A, Vale JA, editors. *Intoxications aiguës*. Paris: Elsevier; 1999. p. 146–61.
- [12] Manoguerra AS, Cobaugh DJ, and the Members of the Guidelines for the Management of Poisonings Consensus Panel. Guideline on the use of ipecac syrup in the out-of-hospital management of ingested poisons. *J Toxicol Clin Toxicol* 2005;1:1–10.

- [13] Kulig K, Bar-Or D, Cantrill SV, Rosen P, Rumack BH. Management of acutely poisoned patients without gastric emptying. *Ann Emerg Med* 1985;14:562–7.
- [14] Pond SM, Lewis-Driver DJ, Williams GM, Green AC, Stevenson NW. Gastric emptying in acute overdose: a prospective randomised controlled trial. *Med J Aust* 1995;163:345–9.
- [15] Seger D. Single-dose activated charcoal – backup and reassess. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:101–10.
- [16] Merigian KS, Blaho KE. Single-dose activated charcoal in the treatment of self-poisoned patient: a prospective randomised controlled trial. *Am J Ther* 2002;9:301–8.
- [17] Kirshenbaw LA, Mathews SC, Sitar DS, Tenenbein M. Whole-bowel irrigation versus activated charcoal in sorbitol for the ingestion of modified-release pharmaceuticals. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:264–71.
- [18] Smith SW, Ling LJ, Halstenson CE. Whole-bowel irrigation as a treatment for acute lithium overdose. *Ann Emerg Med* 1991;20:536–9.
- [19] Tenenbein M. Whole bowel irrigation in iron poisoning. *J Pediatr* 1987; 111:142–5.
- [20] Hoffman RS, Smilkstein MJ, Goldfrank LR. Whole bowel irrigation and the cocaine body-packer. A new approach to a common problem. *Am J Emerg Med* 1990;8:523–7.
- [21] Schreiner GE, Berman LB, Griffin J, Feys J. Specific therapy for salicylism. *N Engl J Med* 1955;253:213–7.
- [22] Jaeger A. Epuration des toxiques au cours des intoxications aiguës : méthodes et indications. In: Jaeger A, Vale JA, editors. *Intoxications aiguës*. Paris: Elsevier; 1999. p. 162–78.
- [23] Peterson RG, Peterson LN. Cleansing the blood. Hemodialysis, peritoneal dialysis, exchange transfusion, charcoal hemoperfusion, forced diuresis. *Pediatr Clin North America* 1986;33:675–89.
- [24] Pond SM. Extracorporeal techniques in the treatment of poisoned patients. *Med J Aust* 1991;154:617–22.
- [25] Vale A, Meredith T, Buckley B. Eliminating poisons. *Br Med J* 1984; 289:366–9.
- [26] Garella S. Extracorporeal techniques in the treatment of exogenous intoxications. *Kidney Int* 1988;33:735–54.
- [27] Schreiner GE. Perspectives on the hemoperfusion of drugs and toxins. *Biomat Art Cells Art Org* 1987;15:305–21.
- [28] Chyka PA, Holley JE, Mandrell TD, Sugathan P. Correlation of drug pharmacokinetics and effectiveness of multiple-dose activated charcoal therapy. *Ann Emerg Med* 1995;25:356–62.
- [29] Proudfoot AT, Krenzelo EP, Vale JA. Position paper on urine alkalization. *Clin Toxicol* 2004;42:1–26.
- [30] Prescott LF, Balali-Mood M, Critchley JAJH, Johnstone AF, Proudfoot AT. Diuresis or urinary alkalization for salicylate poisoning? *Br J Med* 1982;285:1383–6.
- [31] Winchester JF, Gelfand MC, Kneppshield JH, Schreiner GE. Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs. Update. *Trans Am Soc Artifical Organs* 1977;23:762–852.
- [32] Winchester JF, Salsberg JA. Drugs removed by dialysis and hemoperfusion; updated tables. Accessible par l'URL: [http://www/artjournal.org](http://www.artjournal.org).
- [33] Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Tritsch L, Flesch F. When should dialysis be performed in lithium poisoning? A kinetic study in 14 cases of lithium poisoning. *Clin Toxicol* 1993;31:429–47.
- [34] Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication. *Q J Med* 1978;47:123–44.
- [35] Mason RW, McQueen EG, Keary PS, James NM. Pharmacokinetics of lithium: elimination half-life, renal clearance and apparent volume of distribution in schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 1978;14:267–71.
- [36] Goodnick PJ, Ronald RF, Meltzer HL, Dunner DL. Lithium pharmacokinetics, duration of therapy and the adenylate-cyclase system. *Int Pharmacopsychiat* 1982;17:65–72.
- [37] Thomsen K, Schou M. Treatment of lithium poisoning. In: Johnson FN, editor. *Lithium Research and Therapy*. Orlando, Fla: Academic Press Inc.; 1979. p. 227–36.
- [38] Dyson EH, Simpson D, Prescott LF, Proudfoot AT. Self-poisoning and therapeutic intoxication with lithium. *Hum Toxicol* 1987;6:325–9.
- [39] Amdisen A. Clinical features and management of lithium poisoning. *Med Toxicol* 1988;3:18–32.
- [40] Jacobsen D, Wiik-Larsen E, Bredesen JE. Haemodialysis or haemoperfusion in severe salicylate poisoning? *Hum Toxicol* 1988;7:161–3.
- [41] Beveridge GW, Forhall W, Munro JF, Owen JA, Weston IA. Acute salicylate poisoning in adults. *Lancet* 1964;41:1406–9.
- [42] Goldberg MJ, Spector R, Park GD, Roberts RJ. An approach to the management of the poisoned patient. *Arch Intern Med* 1986;146:1381–5.
- [43] Atkinson Jr. AJ, Krumlovsky FA, Huang CM, del Greco F. Hemodialysis for severe procainamide toxicity, clinical and pharmacokinetic observations. *Clin Pharmacol Ther* 1976;20:585–92.
- [44] Braden GL, Fitzgibbons JP, Germain MJ, Ledewitz HM. Hemoperfusion for treatment of N-acetylprocainamide intoxication. *Ann Intern Med* 1986;105:64–5.
- [45] Kar PM, Kellner K, Ing TS, Leehey DJ. Combined high-efficiency hemodialysis and charcoal hemoperfusion in severe N-acetylprocainamide intoxication. *Am J Kidney Dis* 1992;20:403–6.
- [46] Schmitt GW, Maher JS, Schreiner GE. Ethacrynic acid enhanced bromuresis: comparison with peritoneal and hemodialysis. *J Lab Clin Med* 1966;67:912–22.
- [47] Franssen EJJ, van Essen GG, Portman AT, de Jong J, Go G, Stegeman CA, et al. Valproic acid toxicokinetics: serial hemodialysis and hemoperfusion. *Ther Drug Monit* 1999;21:289–92.
- [48] Kay TD, Playford HR, Johnson DW. Hemodialysis versus continuous venovenous hemodiafiltration in the management of severe valproate overdose. *Clin Nephrol* 2003;59:56–8.
- [49] Guillaume CPE, Stolk L, Dejagere TF, Kooman JP. Successful use of hemodialysis in acute valproic acid poisoning. *Clin Toxicol* 2004;42: 335–6.
- [50] Kielstein JT, Woywodt A, Schumann G, Heller H, Fliser D. Efficacy of high-flux hemodialysis in the treatment of valproic acid intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:873–6.
- [51] Kane SL, Constantiner M, Staubus AE, Meinecke SD, Sedor JR. High-flux hemodialysis without hemoperfusion is effective in acute valproic acid overdose. *Ann Pharmacother* 2000;34:1146–51.
- [52] Dharmidharka VR, Fernell 3rd RS, Richard GA. Extracorporeal removal of valproic acid levels in children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:312–5.
- [53] Minari M, Maggiore U, Tagliavini D, Rotelli C, Cabassi A, David S, et al. Severe acute valproic acid intoxication successfully treated with hemodiafiltration without hemoperfusion. *Ann Emerg Med* 2002;32: 204–5.
- [54] Bellomo R, Kearly Y, Parkin G, Love J, Boyce N. Treatment of life-threatening lithium toxicity with continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1991;19:836–7.
- [55] Desatnik P, Prutz KG. Mycket Allvarligt Fall Av Litiumforgiftning. Kontinuerlig Arteriovenos Dialys Gav Bra Resultat. *Lakartidningen* 1995;92: 643–5.
- [56] Leblanc M, Raymond M, Bonnardeaux A, Isenring P, Pichette V, Geadah D, et al. Lithium poisoning treated by high-performance continuous arteriovenous and venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:365–72.
- [57] Beckmann U, Oackley PW, Dawson AH, Byth PL. Efficacy of continuous venovenous hemodialysis in the treatment of severe lithium poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:393–7.
- [58] Schreiner GE. Perspectives on the hemoperfusion of drugs and toxins. *Biomat Art Cells* 1987;15:305–21.
- [59] Heath A, Knudsen K. Role of extracorporeal drug removal in acute theophylline poisoning. *Med Toxicol* 1987;2:294–308.
- [60] Shannon MW. Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline poisoning. *Acad Emerg Med* 1997;4:674–8.
- [61] Gittomer JJ, Khan AM, Ferris ME. Treatment of severe theophylline toxicity with hemodialysis in a preterm neonate. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:684–6.
- [62] Sessler CN, Glauser FL, Cooper KR. Treatment of theophylline toxicity with oral activated charcoal. *Chest* 1985;87:325–9.
- [63] Jacobsen D, Wilk-Larsen E, Dahl T, Enger E, Lunde PKM. Pharmacokinetic evaluation of haemoperfusion in phenobarbital poisoning. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26:109–12.
- [64] Boldy DAR, Vale JA, Prescott LF. Treatment of phenobarbitone poisoning with repeated oral administration of activated charcoal. *Q J Med* 1986;61:997–1002.



- [65] Jacobsen D, Wiik-Larsen E, Saltvedt E, Bredesen JE. Meprobamate kinetics during and after terminated hemoperfusion in acute intoxications. *Clin Toxicol* 1987;25:317–31.
- [66] Graudins A, Peden G, Dowsett RP. Massive overdose with controlled-release carbamazepine resulting in delayed peak serum concentrations and life-threatening toxicity. *Emerg Med* 2002;14:89–94.
- [67] Boldy DAR, Heath A, Ruddock S, Vale JA, Prescott LF. Activated charcoal for carbamazepine poisoning. *Lancet* 1987;1:1027.
- [68] Montoya-Cabrera MA, Saucedo-Garcia JM, Escalante-Galindo P, Flores-Alvarez E, Ruiz-Gomez A. Carbamazepine poisoning in adolescent suicide attempters. Effectiveness of multiple-dose activated charcoal in enhancing carbamazepine elimination. *Arch Med Res* 1996;27:485–9.
- [69] Stange J, Ramlow W, Mitzner S, Schmidt R, Klinkman H. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin bound toxins. *Artif Organs* 1993;17:809–13.
- [70] Sen S, Ytebe LM, Rose C, Fuskevaag OM, Davies NA, Nedredal GI, et al. Albumin dialysis: a new therapeutic strategy for intoxication from protein-bound drugs. *Intensive Care Med* 2004;30:496–501.
- [71] Sen S, Ratnaraj N, Davies NA, Mookerjee RP, Cooper CE, Patsalos PN, et al. Treatment of phenytoin toxicity by the molecular adsorbents recirculating system (MARS). *Epilepsia* 2003;44:265–7.
- [72] American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:731–51.
- [73] Neuvonen PJ, Elonen E, Haapanen EJ. Acute dapsone intoxication: clinical findings and effect of oral charcoal and haemodialysis on dapsone elimination. *Acta Med Scand* 1983;214:215–20 (a).
- [74] Prescott LF, Hamilton AR, Heyworth R. Treatment of quinidine overdose with repeated oral charcoal. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:95–7.