



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Hémoperfusion en toxicologie

Hemoperfusion in poisoning

F. Saulnier*, T. Onimus, R. Lubret, S. Ledoux, A. Durocher

Service d'urgence respiratoire de réanimation médicale et de médecine hyperbare, hôpital Calmette, boulevard du Professeur-J.-Leclercq, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 6 mai 2010 ; accepté le 17 mai 2010

Disponible sur Internet le 10 juin 2010

MOTS CLÉS

Hémoperfusion ;
Adsorption ;
Charbon activé ;
Intoxication ;
Toxicocinétique ;
Toxicodynamie

KEYWORDS

Hemoperfusion;
Adsorption;

Résumé L'hémoperfusion a été développée dans les années 1950 et les premières applications cliniques dans le domaine de la toxicologie ont été publiées dans les années 1970. Le principe consiste à faire passer directement le sang au contact d'un adsorbant contenu dans une cartouche, le plus souvent du charbon activé. Son efficacité est supérieure à celle de l'hémodialyse ou de l'hémofiltration pour l'épuration des substances de haut poids moléculaire et à forte fixation protéique, qu'elles soient hydro- ou liposolubles. Le facteur limitant principal est le volume de distribution du toxique : en cas de haut volume de distribution, la constante de vitesse de diffusion de la substance entre les divers compartiments conditionne l'efficacité de l'épuration. Les effets secondaires initialement décrits ont été considérablement réduits par l'amélioration de l'hémocompatibilité des revêtements d'encapsulation. L'hémoperfusion peut être proposée au cours des intoxications graves par la théophylline, la carbamazépine et les cardiotoxiques (stabilisants de membrane, inhibiteurs calciques, méprobamate) ne répondant pas rapidement à un traitement symptomatique bien conduit, à l'exclusion de l'inefficacité cardiocirculatoire où l'assistance circulatoire doit d'abord être envisagée. L'indication peut être discutée très précocement pour les toxiques lésionnels, tels que la colchicine ou le paraquat.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Hemoperfusion was developed during the 1950s and became available to manage severely poisoned patients in the 1970s. The technique consists in the blood circulation through a cartridge containing adsorbent particles. Activated charcoal hemoperfusion is more commonly used, however resin devices are also available. Hemoperfusion is

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : fabienne.saulnier@chru-lille.fr (F. Saulnier).

Activated charcoal;
Toxicokinetic;
Toxicodynamic;
Poisoning

more effective than hemodialysis or hemofiltration to remove lipid- or water-soluble drugs with high molecular weight and elevated protein binding rates. When the volume of distribution is large, drug removal could be limited if its affinity to the tissues is high with a slow tissue-to-blood transfer which depends on the intercompartment rate constant. Previous hemoperfusion devices produced significant side effects that have been overcome with the development of hemocompatible coating. Hemoperfusion may be used in severe life-threatening intoxications with theophylline, meprobamate, carbamazepine, membrane stabilizing agents, and calcium channel blockers, in addition to conventional supportive treatments, except in case of cardiac arrest for which cardiopulmonary bypass should be first considered. In case of toxicants that may induce systemic tissue damage, hemoperfusion could also be considered in the early course of poisoning.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'utilisation thérapeutique d'adsorbants remonte à l'Égypte ancienne. À cette époque, l'administration orale de charbon était déjà proposée pour « détoxifier » l'organisme. L'idée de faire passer directement le sang sur un adsorbant date de la moitié du ^{xx}^e siècle. La première hémoperfusion thérapeutique est réalisée en 1958 sur résine échangeuse d'ions [1] puis sur charbon en 1965 [2]. Dans la décennie qui suit, les travaux publiés visent surtout à limiter les effets indésirables de la technique, avec la mise au point de différents types d'enrobage et de micro-encapsulation [3,4]. D'autres adsorbants ont alors aussi été développés, notamment les résines non échangeuses d'ions : amberlite XAD2 [5] et XAD4 [6]. Les premières applications cliniques sont publiées dans les années 1970, d'abord dans le cadre de l'insuffisance rénale [3], de l'hépatite fulminante [7] puis en toxicologie [8,9]. L'hémoperfusion, alors en plein essor, est choisie pour thème des Journées Provinciales organisées à Lille en 1981 par la Société de réanimation de langue française (SRLF). Plus de 220 pages de la monographie publiée lui sont consacrées avec des indications dépassant le cadre de la toxicologie [10]. Après cette période d'enthousiasme pendant laquelle elle a été largement et peut-être trop utilisée, l'hémoperfusion a été controversée au point de devenir une technique orpheline. Ainsi, la conférence d'experts de 2006 sur la prise en charge des intoxications graves en réanimation ne lui accordait qu'un rôle très limité [11]. Avec la commercialisation de matériels facilitant sa mise en œuvre, il est sans doute nécessaire de refaire le point sur les aspects théoriques et pratiques de l'hémoperfusion et d'en préciser la place dans la prise en charge des intoxications, sans retomber dans les excès des débuts.

Principes et conditions d'efficacité

La colonne (cartouche) d'hémoperfusion peut être considérée comme un organe de clairance extracorporelle, augmentant la clairance globale de l'organisme. Le principe consiste à faire passer le sang directement au contact de l'adsorbant au niveau duquel se réalisent des phénomènes d'adsorption et de désorption. Son efficacité en termes d'extraction dépend des caractéristiques de l'adsorbant et,

comme pour toutes techniques d'épuration extrarénale, de la cinétique et, dans une moindre mesure, des propriétés physicochimiques du toxique [12–15].

Caractéristiques de l'adsorbant

Les résines type amberlite XAD2 et XAD4 ne sont pratiquement plus utilisées. Les colonnes actuellement disponibles sont le plus souvent constituées de charbon (charbon de noix de coco, charbon de tourbe, charbon de pétrole) activé par divers procédés chimiques ou physiques (exposition à la vapeur, au dioxyde de carbone, au chlorure de zinc...). Après activation, le diamètre des particules de charbon varie de 4 à 100 µm, ce qui représente une surface adsorbante de plusieurs milliers de mètres carrés pour 100 g de charbon. Ces microparticules sont ensuite encapsulées par un revêtement biocompatible et microporeux (cellulose, hydrogel acrylique, collodion, hydroxyéthylméthacrylate). Le charbon est capable in vitro d'adsorber un grand nombre de substances [16,17]. Du côté de la cartouche d'adsorbant, en faisant abstraction de toute notion de toxicocinétique, l'efficacité dépend :

- du poids de charbon contenu dans la colonne et de la taille des granules qui conditionnent la surface d'adsorption ;
- de l'épaisseur et de la porosité de l'enrobage dont la nature détermine par ailleurs la biocompatibilité et la tolérance.

Propriétés physicochimiques du produit toxique

Contrairement à l'hémodialyse et/ou l'hémofiltration, les propriétés physicochimiques du toxique n'interfèrent que peu sur l'efficacité de l'hémoperfusion.

Le poids moléculaire (PM) de la substance dissoute dans le sang n'est pas un facteur limitant car l'encapsulation est très perméable ($PM \sim 50\,000\text{ DA}$) : après diffusion rapide, ce sont les phénomènes d'adsorption et désorption au contact de l'adsorbant qui prédominent.

Théoriquement, l'épuration serait d'autant meilleure que la fixation protéique est plus faible, mais la plupart des substances toxiques ont une plus grande affinité pour le charbon que pour les protéines plasmatiques [17]. De

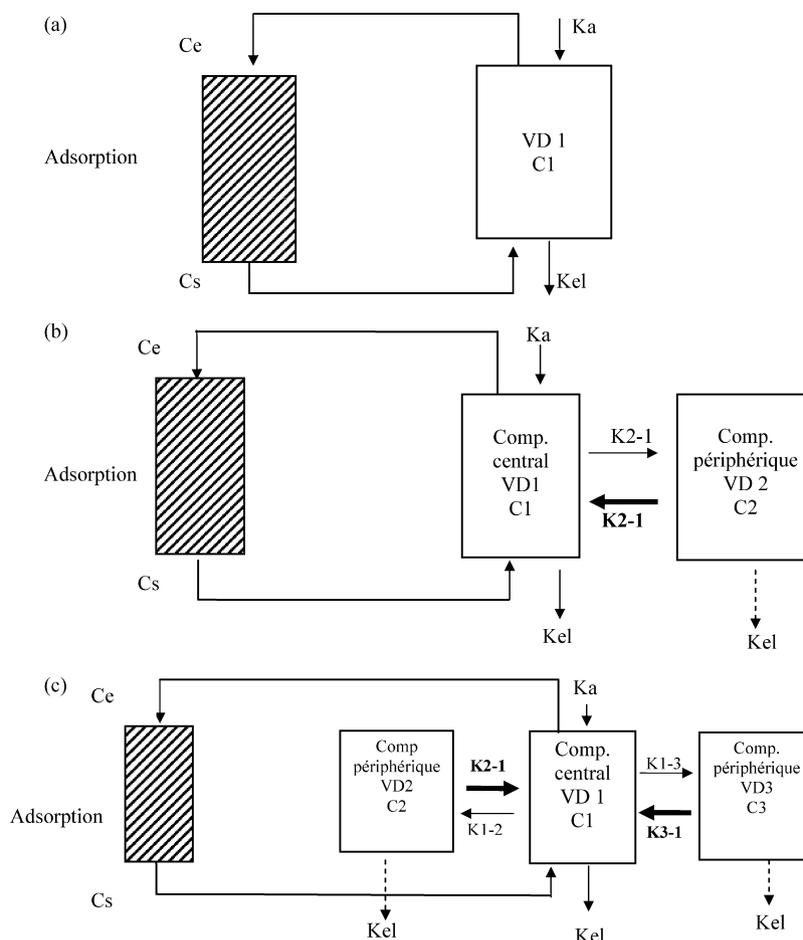


Figure 1 Toxicocinétique et hémoperfusion. a : modèle à un compartiment ; b : modèle à deux compartiments ; c : modèle à trois compartiments.

VD : volume apparent de distribution ; Ka : constante de vitesse d'absorption ; Kel : constante de vitesse d'élimination ; C : concentration ; 1 : compartiment central ; 2 et 3 : compartiments périphériques ; e : entrée ; s : sortie ; K_{y-x} : constante de vitesse de diffusion entre compartiments y et x ; Comp : compartiment.

plus, la fraction libre d'une substance peut être beaucoup plus importante en toxicologie qu'en pharmacologie, comme si les sites de fixation aux protéines devenaient totalement saturés [18]. Ainsi, il a été montré récemment que l'hémoperfusion était efficace jusqu'à 90% de fixation protéique [19].

Le charbon adsorbe les substances hydro- et liposolubles, même si l'efficacité semble un peu supérieure pour les substances hydrosolubles en raison du caractère hydrophile du revêtement d'encapsulation des microparticules. Les résines sont surtout efficaces pour l'extraction des substances liposolubles [20].

Toxicocinétique du produit

En fait, comme pour toute épuration extrarénale, le facteur limitant le plus classique est l'importance du volume apparent de distribution de la molécule (VD) (Fig. 1).

Distribution monocompartimentale

Si l'on considère un modèle ouvert à un compartiment, dans lequel le toxique est réparti de façon homogène, à un

temps t , la concentration sanguine (ou sérique) (C1) représente la concentration d'entrée dans la cartouche (C_e) ; la concentration de sortie (C_s) est moindre, voire nulle si le coefficient d'extraction est proche de 1, c'est-à-dire complète. Ainsi, à chaque passage dans la cartouche le sang est épuré et (C1) diminue (Fig. 1a). C'est le cas pour les substances dont le VD est faible, inférieur à 0,5 l/kg, ne se distribuant que dans le sang, l'eau intercellulaire facilement échangeable et les organes richement vascularisés [12–14].

Distribution pluricompartimentale

Dans la plupart des cas, la distribution du produit répond à un modèle ouvert à deux ou trois compartiments (Fig. 1b et c) :

- un compartiment central ;
- un ou deux compartiments périphériques : eau totale (VD : 0,5 à 1 l/kg) et tissus (VD > 1 l/kg) dans lesquels ou à partir desquels, le toxique va diffuser plus ou moins rapidement en fonction d'une constante de vitesse de diffusion. Celle-ci dépend notamment du gradient de concentration de

la substance entre les différents compartiments, de sa solubilité dans les milieux biologiques qui les composent et d'éventuels transports transmembranaires actifs.

Dans ce modèle, plus proche de la réalité, la constante de vitesse de diffusion de la substance entre les divers compartiments conditionne l'efficacité de l'épuration [12–14] :

- si elle est rapide, la redistribution entre compartiments périphérique(s) et central est quasi-instantanée et l'épuration des différents secteurs est simultanée ;
- en revanche, si elle est lente, le compartiment central peut être totalement épuré en fin de séance, avec des concentrations sériques quasi-nulles mais une quantité totale extraite relativement faible par rapport à celle encore présente dans l'organisme [15].

Absorption et élimination du toxique.

En parallèle à l'épuration, l'évolution de la concentration du toxique dans le sang dépend de deux autres facteurs (Fig. 1) : la poursuite éventuelle de son absorption (k_a) et sa métabolisation et/ou son élimination (k_{el}), en général quantitativement plus faible à partir du (ou des) compartiment(s) périphérique(s) qu'à partir du compartiment central.

Phénomènes de rebond

La réascension des concentrations plasmatiques au décours de l'épuration, ou phénomène de rebond, est souvent considérée comme un facteur limitant [15]. Cependant, selon le mécanisme en cause des solutions peuvent être proposées [13,14].

Élution et saturation de la colonne

Ces phénomènes sont spécifiques à l'hémoperfusion et peuvent expliquer des rebonds [14].

L'élution de la colonne est liée au passage d'un sang totalement épuré qui « rince » l'adsorbant. La concentration d'entrée est alors quasi-nulle et la concentration de sortie plus élevée. Il faut arrêter l'hémoperfusion avant la survenue de l'élution (Fig. 2a).

Un relargage à partir d'une cartouche totalement saturée alors que l'épuration du toxique n'est pas terminée peut aussi survenir. La concentration de sortie est alors supérieure à celle d'entrée. Cependant, en raison de la haute affinité de la plupart des substances toxiques pour le charbon, ce risque n'est que théorique [17]. En revanche, une cartouche saturée devient inefficace et si l'épuration n'est pas suffisante, il faut changer la cartouche (Fig. 2b).

Poursuite de l'absorption du toxique

Lorsque l'épuration est débutée précocement alors que l'absorption digestive est encore en cours, le compartiment central continue d'être « alimenté » et les concentrations sériques peuvent rester stables, voire même augmenter, au décours de l'hémoperfusion. Si nécessaire, il faut alors prolonger la séance ou réaliser une seconde séance (Fig. 2c).

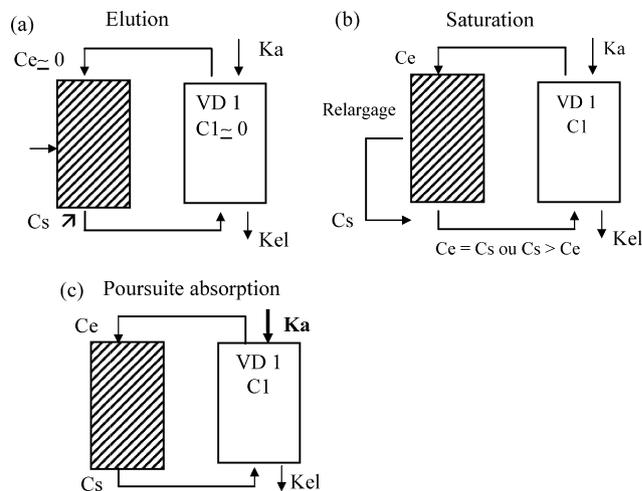


Figure 2 Hémoperfusion et phénomènes de rebond.

VD : volume apparent de distribution ; K_a : constante de vitesse d'absorption ; k_{el} : constante de vitesse d'élimination ; C : concentration ; e : entrée ; s : sortie ; 1 : compartiment central.

Volume apparent de distribution élevé

En cas de distribution pluricompartimentale avec une constante de vitesse de diffusion lente, la baisse de la concentration plasmatique en fin d'épuration peut être suivie d'une réaugmentation ultérieure, liée à la « vidange » secondaire des compartiments périphériques vers le compartiment central, en fonction du gradient de concentration ainsi produit. La poursuite de l'hémoperfusion ou l'indication d'une seconde séance, en d'autre terme l'augmentation de la dose d'épuration, peut alors être discutée.

On peut faire un parallèle avec l'immunothérapie proposée pour une substance telle que la digoxine dont le VD est élevé (5,6 l/kg) et où les anticorps administrés ne fixent que les molécules circulantes. La posologie d'anticorps prend logiquement en compte le VD, et en cas de redigitalisation, l'administration d'une nouvelle dose d'anticorps peut être nécessaire.

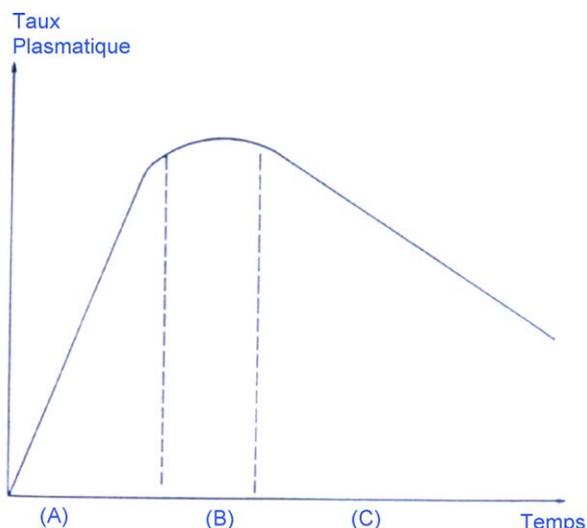
Critères d'efficacité

En l'absence d'essais cliniques difficiles à mener dans ce contexte, l'efficacité exacte en termes de morbidité et/ou mortalité de l'hémoperfusion rapportée dans les séries de cas publiées dans la littérature est difficile à apprécier car de nombreux facteurs ne sont pas contrôlés : dose absorbée, co-ingestion d'autres toxiques, effet des thérapeutiques mises en œuvre, absence de standardisation de la prise en charge, durée d'épuration et types d'adsorbant différents, ... À défaut, l'efficacité potentielle de l'épuration peut être évaluée sur des critères cinétiques et toxicodynamiques.

Paramètres cinétiques

Dosages sanguins ou plasmatiques

L'évolution de la concentration du toxique dans le sang ou dans le plasma dépend de quatre facteurs : la poursuite de l'absorption, le plus souvent digestive, sa métabolisation et son élimination spontanée, la distribution entre



- (A) : Absorption digestive
 (B) : Poursuite absorption digestive, équilibre entre les différents compartiments, début de la dégradation métabolique et de l'élimination
 (C) : Dégradation métabolique et élimination

Figure 3 Évolution des concentrations plasmatiques d'un toxique après absorption orale.

compartiment(s) profond(s) ou tissulaire(s) et le secteur vasculaire central, et enfin l'élimination par la technique [21]. Ainsi, en termes d'efficacité, les résultats de mesures répétées des concentrations sanguines ou plasmatiques pendant et au décours de l'épuration peuvent être d'interprétation difficile (Fig. 3) :

- si l'épuration est réalisée précocement pendant la phase d'absorption (phase A), les dosages plasmatiques après l'épuration peuvent retrouver des concentrations supérieures à celles mesurées avant l'épuration, alors que l'extraction a été efficace ;
- si l'épuration est menée pendant la phase B, moment où se produit un équilibre entre les compartiments centraux et périphériques et où l'absorption digestive peut persister, des concentrations identiques avant et après épuration ne permettent pas de conclure ;
- si l'épuration est conduite encore plus tardivement (phase C), la chute des taux sériques peut être liée à une extraction efficace par l'hémoperfusion, mais également aux processus de dégradation métabolique et d'élimination spontanée [22].

Clairances et quantités extraites

En raison des difficultés d'interprétation des concentrations sanguines ou plasmatiques du toxique, il est théoriquement préférable de se baser sur le calcul des clairances et des quantités éliminées, respectivement par voie rénale, métabolique et par la technique d'épuration, ici l'hémoperfusion [21]. La comparaison de ces paramètres permet d'estimer l'importance respective de chaque voie d'élimination, sans perdre de vue qu'au final, clairance et quantité éliminée représentent la sommation de l'efficacité des différentes voies, ce qui, pour un produit très toxique, peut faire la différence en termes d'évolution (Paramètres cliniques et toxicodynamiques).

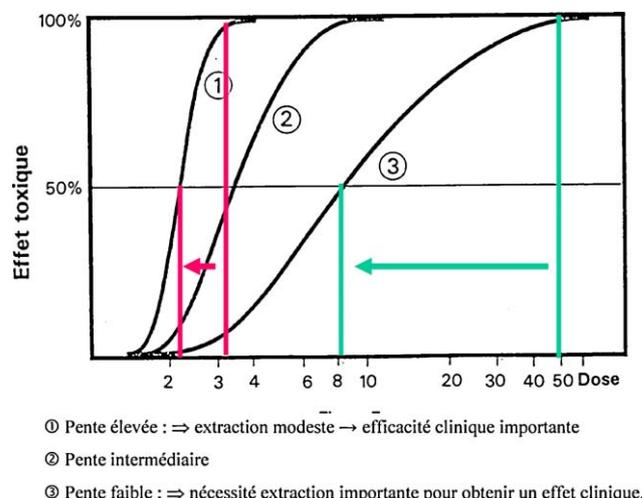


Figure 4 Courbe dose-effet toxique avec des pentes différentes.

Paramètres cliniques et toxicodynamiques.

Deux éléments de toxicodynamie sont essentiels à prendre en compte : d'une part, le caractère fonctionnel ou lésionnel du toxique, et d'autre part, la forme et surtout la pente de la courbe dose-effet toxique de la substance [21] (Fig. 4).

Ainsi pour un toxique lésionnel (exemple : paraquat, colchicine), une extraction efficace en termes de clairance et de quantité extraite peut n'être suivie d'aucune amélioration clinique lorsque l'épuration est débutée tardivement, au stade de lésions déjà constituées.

En cas de toxique fonctionnel :

- si la marge entre les concentrations toxiques et non toxiques est faible (pente élevée), une extraction même modeste peut modifier le pronostic avec une efficacité clinique marquée ;
- en revanche, si la marge entre les concentrations toxiques et non toxiques est large (pente faible), la quantité extraite doit être importante pour espérer une efficacité clinique.

Ainsi, les indications de l'hémoperfusion doivent tenir compte, non seulement des données théoriques de cinétique, mais également de la toxicodynamie et du mécanisme de toxicité.

Aspects techniques

La mise en œuvre d'une hémoperfusion nécessite des accès vasculaires de qualité, une ligne artérielle et une ligne veineuse entre lesquelles la colonne d'hémoperfusion est intercalée, une pompe artérielle et un système de réchauffement sur le retour veineux. En l'absence de développement technologique spécifique jusqu'à une période très récente, la procédure que nous utilisons jusqu'alors sera décrite avant de citer les dispositifs commercialisés.

Abords vasculaires

Les abords vasculaires peuvent être soit veineux périphériques (cathéter de calibre Gauge 14 ou 16 au minimum), soit veineux centraux ou fémoraux ; le matériel est alors le même que celui utilisé pour l'hémodialyse aiguë [23].

Matériels

La colonne d'adsorbant

Par rapport aux années 1980, la gamme de matériel aisément disponible s'est réduite [10,20]. En revanche, la biocompatibilité des adsorbants a été très largement améliorée. En dehors de fabricants japonais et chinois qui proposent également des résines (résine HA230 de Zuhai Lizhu Medical Biomaterial, par exemple), les colonnes proposées sont constituées de charbon. Leurs spécifications exactes sont parfois incomplètes et les renseignements fournis par les fabricants souvent différents. Il est donc difficile de juger de la supériorité, du moins sur un plan théorique, d'une cartouche par rapport à l'autre.

Deux cartouches sont facilement disponibles en France :

- les cartouches Adsorba® (Gambro-Suède) sont constituées de charbon de tourbe (150 et 300 g) enrobé de cellulose d'une épaisseur de 3 à 5 µm avec un diamètre de pores de 450 µm. La taille des grains n'est pas précisée. Selon le poids de la colonne, la surface d'adsorption et le volume d'amorçage sont respectivement de 150 000 et 300 000 m², 140 et 260 ml. La résistance interne pour un débit de 200 ml/min est de 20 à 30 mmHg ;
- la cartouche Hemosorba CH-350® (Asahi Medical-Japon, distribué en Europe par Hemotech) est constituée de 170 g de charbon de poix de pétrole, dont la taille des grains est en moyenne de 0,6 mm, enrobé d'un revêtement d'hydroxyéthylméthacrylate plus fin (1 µm), mais dont ni le diamètre des pores ni la surface d'adsorption, sans doute importante vu la taille des grains, ne sont précisés. Le volume d'amorçage est de 110 ml et la résistance interne pour un débit de sang à 200 ml/min est plus faible (5 mmHg).

Le moniteur d'hémo perfusion – la pompe

Le principe général pour la réalisation d'un traitement sécurisé est de disposer d'une pompe artérielle, d'une surveillance des pressions artérielles et veineuses et d'un détecteur d'air couplé à un clamp sur le retour veineux avec commande de l'arrêt de la pompe en cas de bulles (Fig. 5). Plusieurs solutions techniques peuvent être utilisées :

- en l'absence de dispositif commercialisé en Europe jusqu'à une période très récente, nous utilisons un moniteur de dialyse (BSM 22® – Laboratoire Hospal) en sélectionnant le mode « double aiguille » pour n'activer que la pompe artérielle ;
- lorsqu'une hémodialyse est également indiquée, il est possible de monter en série la colonne d'hémo perfusion et le dialyseur sur le circuit, la procédure étant alors gérée par un générateur de dialyse (AK200 – Laboratoire Hospal). Dans tous les cas, la colonne doit être intercalée en

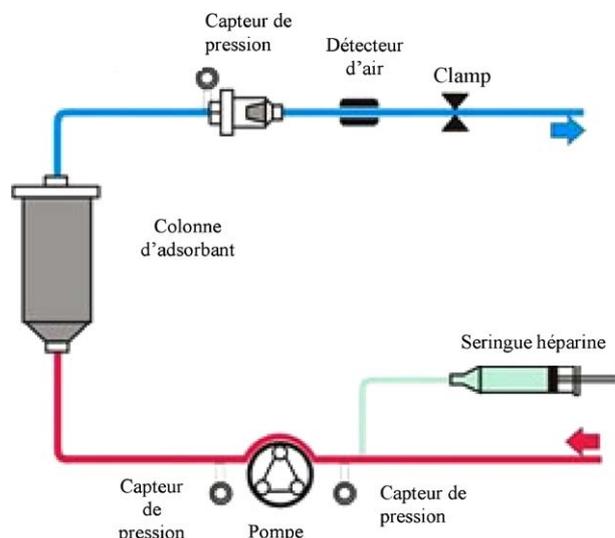


Figure 5 Circuit d'hémo perfusion.

amont d'un capteur de pression et surtout du détecteur de bulles et du clamp ;

- certains constructeurs proposent maintenant une fonction hémo perfusion sur leur générateur d'hémofiltration, avec des circuits adaptés pour certains (Multifiltrate® – Fresenius ; Prismaflex® – Hospal ; Aquarius® – Baxter). Ils utilisent tous les cartouches Adsorba®. Aucun ne permet de coupler l'hémo perfusion à l'hémodialyse ;
- d'autres moniteurs d'hémo perfusion sont commercialisés depuis de nombreuses années par des fabricants asiatiques, mais non diffusés en Europe.

Le réchauffeur

Lorsque l'hémo perfusion n'est pas couplée à une hémodialyse, il faut assurer le contrôle thermique du malade en réchauffant le retour veineux. Si cette fonction n'est pas proposée par le constructeur, il est possible d'utiliser la partie « réchauffeur » d'un réchauffeur-accelérateur de perfusion (Level 1-System 1000® – Smitus Médical, par exemple). Dans ce cas, l'extrémité distale de la ligne veineuse est adaptée à la ligne de l'échangeur de chaleur dont le prolongateur en Y prévu pour la partie « accélérateur » du dispositif a été supprimé.

Purge du circuit

La purge du circuit répond aux précautions habituelles de toute purge de circuit de circulation extracorporelle, avec cependant deux particularités qui visent à augmenter l'efficacité de l'extraction et à éviter les phénomènes de coagulation dans la colonne d'adsorbant :

- la purge héparinée doit être abondante pour assurer l'héparinisation de la totalité de la surface adsorbante ;
- il ne faut pas créer d'interface air/sang dans la colonne au risque d'une part, d'augmenter les phénomènes d'activation de la coagulation et d'autre part, de diminuer les performances de l'extraction. De plus, en cas d'introduction d'air, du fait de la configuration en

granules de l'adsorbant, il sera ensuite très difficile d'obtenir un débullage correct.

Pour ce faire, quelques conseils pratiques peuvent être énoncés :

- les colonnes d'adsorbant sont délivrées remplies de sérum physiologique qu'il ne faut pas vider en ouvrant simultanément les bouchons qui en obturent les deux extrémités ;
- avant de connecter la ligne artérielle à la colonne, il est indispensable de la purger entièrement au préalable pour éviter d'introduire de l'air dans l'adsorbant ;
- la cartouche doit être purgée en position verticale, dans le sens indiqué par le fabricant, ligne artérielle connectée à son extrémité inférieure et ligne veineuse à l'extrémité supérieure ;
- la purge est assurée par au moins 2 l de sérum salé isotonique et éventuellement terminée par 500 ml de macromolécules ou de sérum albumine diluée (10 000 UI d'héparine par litre) pour diminuer l'activation plaquettaire [24].

Lorsqu'on utilise un moniteur d'hémoperfusion dont la procédure d'amorçage est automatisée, il faut s'assurer que le constructeur a respecté ces règles pratiques, afin d'éviter tout dysfonctionnement pendant la séance.

Anticoagulation

L'anticoagulation par héparine non fractionnée est la méthode la plus simple à utiliser. La technique de l'Activated Clotting Time (ACT) (Hémocron® 401, Response, Signature+ ou Elite – Laboratoire Gamida) permet un monitoring simple et rapide [25].

Avant le branchement de l'hémoperfusion, une héparinémie proche de 1 unité/ml, soit un hémocron à 220 secondes, est suffisante car il faut tenir compte de la quantité d'héparine contenue dans le volume d'amorçage de la colonne et du circuit extracorporel (2000 à 3000 UI environ). Cela peut être obtenu par injection d'un bolus d'héparine de 20 à 50 UI/kg.

En cours d'hémoperfusion, l'objectif est de maintenir une héparinémie entre un et 1,5 unités, soit un hémocron entre 240 et 260 secondes, par l'administration à débit continu de 500 à 2000 UI/h d'héparine. La surveillance, réalisée toutes les 30 minutes en début de procédure, peut être espacée quand un état de stabilité est obtenu.

Mise en œuvre : aspects pratiques

Nombre d'échecs de l'hémoperfusion peuvent être mis sur le compte d'une technique mal maîtrisée : mauvaise qualité de la purge, défaut d'anticoagulation, débit sang insuffisant (< 200 ml/min) ou trop important (> 350 ml/min) générant des pressions précolonne élevées et un risque d'hémolyse (débit sang optimal 250–300 ml/min), dose insuffisante (durée de la séance inférieure à quatre heures), saturation de la colonne, ce qui peut être décelé par des concentrations de sortie égales aux concentrations d'entrée. En pratique, le coefficient d'extraction chute en dessous de 20 % au bout de quatre à six heures pour une colonne de 300 g de charbon

[26]. Il faut alors changer la cartouche si l'épuration n'est pas encore suffisante.

Complications

Les effets secondaires initialement décrits, embolisation de microparticules d'adsorbant, hémolyse, thrombopénie, fibrinolyse, ont été considérablement réduits par l'amélioration des techniques de micro-encapsulation de l'adsorbant et de l'hémocompatibilité du revêtement. Si une chute du taux de plaquettes d'environ 30 % du chiffre initial est fréquente lors de la première heure d'hémoperfusion, une correction partielle est le plus souvent obtenue en fin de séance [27,28]. Les cas d'hémolyse rapportés sont liés à l'utilisation de débits sang trop élevés [29]. En fait, les complications sont surtout à mettre en rapport avec l'anticoagulation, ce pourquoi il faut apporter le plus grand soin à la pose des abords vasculaires.

Indications

En la matière, le niveau de preuve des données de la littérature est assez faible. Il s'agit au mieux de séries de cas qu'il faut analyser en fonction des données théoriques de cinétique et de toxicodynamie, en tenant compte du mécanisme de toxicité.

Nombre des indications des années 1970–1980 [10] ne sont plus à retenir, même si le toxique en cause est susceptible d'être éliminé de manière efficace. Il s'agit par exemple des intoxications par toxiques fonctionnels dont l'évolution spontanée ou sous traitement symptomatique adapté est toujours favorable (benzodiazépines, barbituriques) ou de substances pour lesquelles il existe un antidote. En revanche, l'hémoperfusion peut être envisagée pour des toxiques fonctionnels mettant en jeu le pronostic vital, ce d'autant que la marge thérapeutique est faible, et pour certains toxiques lésionnels, très précocement, lorsqu'il n'existe pas de traitement symptomatique et/ou antidotique efficace [20,30–34].

Psychotropes et anticonvulsivants

Dans cette classe médicamenteuse, les indications de l'hémoperfusion sont en net recul. Elle est discutée lors des intoxications graves par l'acide valproïque et les intoxications par phénytoïne, carbamazépine, antidépresseurs cycliques, phénothiazines en raison de leurs effets stabilisants de membrane. Le méprobamate est un bon candidat à l'hémoperfusion.

Acide valproïque

L'acide valproïque (Dépakine®) est une substance de petit PM (144 DA) avec un faible VD (0,1 à 0,5 l/kg), une constante de vitesse de diffusion élevée et une fixation protéique importante à 90 %, mais saturable. Au cours des intoxications graves, l'hémoperfusion et l'hémodialyse, seules ou combinées, ont été proposées [35–39]. En raison des caractéristiques physicochimiques et cinétiques de l'acide valproïque, en particulier du caractère saturable de sa liaison protéique, responsable d'une fraction libre élevée au

cours des intoxications sévères (taux supérieur à 300 mg/l), les deux techniques sont efficaces et la supériorité de l'hémo-perfusion est modeste.

Phénytoïne (Dilantin®)

Il s'agit également d'une substance de petit PM, avec un faible VD à 0,8 l/kg. Malgré une forte fixation protéique, les données dont on dispose confirment que l'hémo-perfusion est efficace car l'affinité de la substance pour le charbon est très supérieure à son affinité pour les protéines [40–42].

Carbamazépine

La carbamazépine (Tégrétol®) (PM: 236 DA; VD élevé: 1 à 2 l/kg; forte fixation protéique: 85%), dont les métabolites sont actifs (carbamazépine-10-11-époxyde), est peu dialysable [18]. Des cas d'intoxications traitées par hémo-perfusion ont été rapportés [26,43–48]. Les clairances obtenues par hémo-perfusion sont respectivement de 129 et 133 ml/min pour la carbamazépine et son métabolite. En cas d'intoxication grave avec échec du traitement symptomatique, l'hémo-perfusion peut être proposée associée à l'entéro-dialyse.

Antidépresseurs cycliques

Ces molécules ont un VD très élevé (10 à 20 l/kg), une fixation protéique importante (75–95%) et sont caractérisées par l'existence de métabolites actifs. En raison de leur liposolubilité, les premières hémo-perfusions réalisées avec succès ont été conduites sur résine [49,50]. Les publications ultérieures [51–56] ont utilisé des colonnes de charbon. Deux séries récentes, colligeant l'une dix adultes [53] et l'autre 20 enfants [56], rapportent une amélioration rapide du tableau clinique sous hémo-perfusion. Les chiffres de clairance de l'hémo-perfusion sont de 240 à 280 ml/min. Il faut cependant se méfier du phénomène de rebond avec ces substances à haut VD, responsable de la réapparition de la symptomatologie nécessitant alors la réalisation d'une nouvelle séance d'épuration [57].

Méprobamate

Le méprobamate (Equanil® – Mépronizine®) a un PM de 218 DA. Ses caractéristiques cinétiques (VD: 0,8 l/kg; fixation protéique faible: 30%) en font un excellent candidat à l'épuration extrarénale. Les clairances d'hémo-perfusion sont élevées, plus de 250 ml/min [58–61], toujours supérieures à celles de l'hémodialyse (50 à 100 ml/min) [62], avec un coefficient d'extraction moyen à 0,70 [61]. L'amélioration clinique est rapide en cours d'épuration [63].

Les données concernant les phénotiazines et les anti-histaminiques [64,65] sont trop parcellaires pour qu'il soit possible de conclure, même si des succès cliniques ont été décrits. Il en est de même pour le tramadol [66].

Théophylline

La théophylline a un petit PM (180 DA), un VD à 0,5 l/kg et une fixation protéique à 60%. Sa grande affinité pour le charbon explique l'efficacité de l'hémo-perfusion dont les résultats en termes de clairance sont toujours supérieurs

à ceux de l'hémodialyse, respectivement 200 à 300 versus 100 ml/min environ [67–69]. L'hémo-perfusion est justifiée au cours des intoxications sévères ne répondant pas au traitement symptomatique avec une théophyllinémie élevée (≥ 100 mg/l) [70]. En raison du caractère très carbo-adsorbable de la théophylline, une entéro-dialyse doit être associée car elle permet d'augmenter la clairance d'environ 70 ml/min [18]. Cette intoxication sévère est cependant moins fréquente.

Médicaments cardiotoxiques

Pour la plupart, le mécanisme de toxicité est fonctionnel, totalement réversible, mais en dépit d'un traitement symptomatique de mieux en mieux codifié, ces produits sont encore responsables d'une nette surmortalité par rapport aux autres intoxications médicamenteuses, mortalité variable selon les molécules et les séries rapportées [71]. Le recours à une assistance circulatoire est actuellement proposé en cas d'intoxication d'emblée sévère ou d'échec thérapeutique [11,72]. En amont, y a-t-il une place pour l'hémo-perfusion?

Les digitaliques

L'hémo-perfusion, bien que controversée en raison de la distribution intracellulaire de la digoxine en particulier, était proposée pour les intoxications graves avant la généralisation de l'immunothérapie [73]. Actuellement, il n'existe plus d'indication de l'hémo-perfusion au cours de ces intoxications. En cas d'insuffisance rénale, hémofiltration et plasmaphérèse ont été proposées pour éliminer les complexes digitaliques-Fab [18]. Le PM élevé de ces complexes (45 000 DA) et leur faible VD laissent à penser que l'hémo-perfusion pourrait être plus efficace, mais on ne dispose d'aucune donnée pour confirmer cette hypothèse.

Anti-arythmiques de classe I

La toxicité des anti-arythmiques de classe I est essentiellement liée à leur effet stabilisant de membrane. Ce sont des substances de petit ou moyen PM avec un VD important, dépassant 1 à 2 l/kg, sauf la dizopyramide (Rythmodan®: VD 0,8 l/kg) et la procainamide (VD: 0,76 l/kg). La fixation protéique de la quinidine (Quinimax®) et du propafénone (Rythmol®) est assez élevée (70 à 95%). La flécaïnide (Flécaïne®), la mexilétine (Mexitil®), la dizopyramide et surtout la procainamide (15 à 20%) ont une fixation protéique plus faible, inférieure à 50%. Leur métabolisme est hépatique et certains métabolites sont actifs. Leur clairance spontanée est relativement élevée à dose thérapeutique et en l'absence d'insuffisance rénale, mais avec des variations importantes de cinétique au cours des intoxications aiguës ou en cas d'ingestion de formes à libération prolongée. Tous ces produits ont une constante de vitesse de diffusion élevée, ce qui peut compenser l'importance de leur VD. Les données de la littérature sont éparpillées et concernent essentiellement la procainamide, la cibenzoline (Cipralan) et la phénytoïne (Dilantin):

- procainamide: l'hémo-perfusion est deux fois plus efficace que l'hémodialyse avec des clairances variant de 73 à

200 ml/min [74–78]. La combinaison d'une hémodialyse et d'une hémoperfusion en série semble augmenter de 50 % la clairance de la procaïnamide et de son métabolite [79];

- cibenzoline (Cipralan®) : la clairance par hémoperfusion est bien supérieure à celle de l'hémodialyse (120 ml/min versus 30 ml/min) [80]. Ici encore l'association hémoperfusion et hémodialyse a été testée, permettant d'augmenter un peu la clairance totale [81];
- phénytoïne (Dilantin®) : l'intérêt de l'hémoperfusion a été déjà discuté [40–42].

On ne note aucun phénomène de rebond à l'arrêt de l'hémoperfusion et une amélioration clinique est toujours rapportée. En fait, l'utilisation combinée de l'hémoperfusion et de l'hémodialyse est surtout proposée pour compenser les phénomènes de saturation de la cartouche d'adsorbant. Un changement de cartouche serait probablement tout aussi efficace.

Autres toxiques à effet stabilisant de membrane

Les antidépresseurs cycliques [49–55] et la carbamazépine [43–48] ont été abordés plus haut.

Concernant les bêtabloquants avec effet stabilisant de membrane, il existe un traitement antidotique efficace. Un cas anecdotique d'hémoperfusion associé à une assistance circulatoire a été rapporté [82]. Pour le dextropropoxyphène, il n'existe aucune donnée.

Quant à la nivaquine, l'hémoperfusion, ou tout autre méthode d'épuration extrarénale, n'est pas indiquée car son VD est beaucoup trop important, pouvant atteindre 800 l [83–86].

Anti-arythmiques de classe IV

Diltiazem (Tildiem®) et vérapamil (Isoptine®) se caractérisent par un VD élevé, aux environs de 2 l/kg, et une fixation protéique importante (85 à 90 %). Tous deux ont des métabolites actifs (désacétyl et N-déméthyl – diltiazem ; norvérapamil). Leur clairance spontanée à doses thérapeutiques est importante mais avec les mêmes remarques que précédemment. L'efficacité de l'hémoperfusion est rapportée dans quelques cas cliniques d'intoxication au diltiazem [87,88] avec une clairance à 150 ml/min, certes assez modeste, mais accompagnée d'une évolution rapide et spectaculaire du tableau hémodynamique et sans phénomène de rebond [88] (Fig. 6). La faible clairance rapportée plus récemment par Roberts et al. est à mettre sur le compte d'un débit sang notablement insuffisant, inférieur à 100 ml/min [89].

Autres cardiotoxiques

L'intérêt de l'hémoperfusion au cours des intoxications graves par le méprobamate a déjà été souligné [58–63]. Il s'agit d'une des indications les moins discutées dans la littérature.

Des cas anecdotiques d'hémoperfusion lors d'intoxication par antihypertenseurs ont été décrits mais les données sont très insuffisantes [90].

Au total, pour les stabilisants de membrane (sauf la nivaquine), les anti-arythmiques de classe IV et le méprobamate,

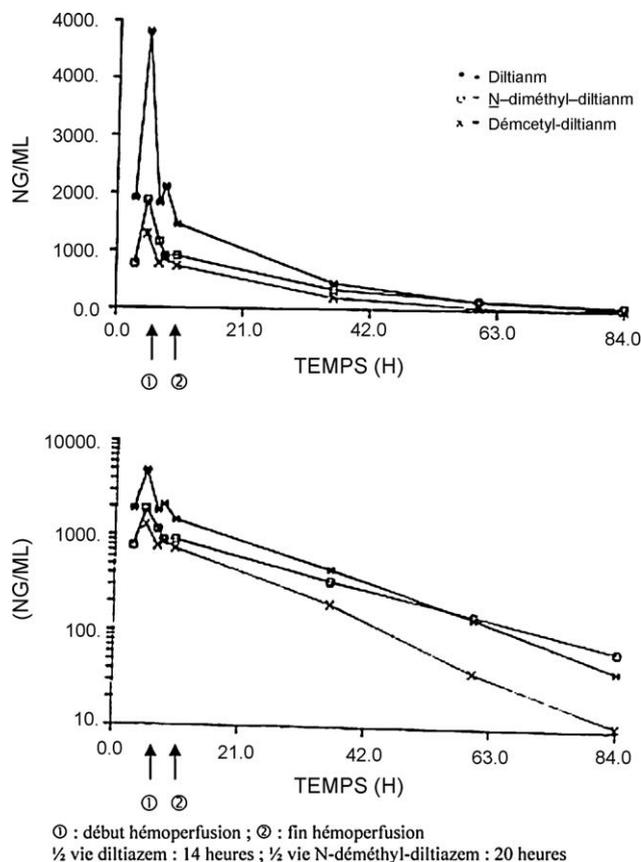


Figure 6 Intoxication par diltiazem (dose supposée ingérée : 3,8 g).

l'hémoperfusion peut être proposée en cas d'intoxication grave ne répondant pas rapidement à un traitement symptomatique bien conduit et ce, sur la base des critères de sévérité communément admis maintenant [72]. Leur liaison protéique souvent élevée n'est pas un facteur limitant, l'adsorption étant efficace jusqu'à 90 % de liaison aux protéines [19]. L'amélioration clinique toujours rapportée, malgré l'importance du VD de certaines molécules et des quantités extraites parfois modestes, peut s'expliquer par leur faible marge thérapeutique. L'absence de phénomène de rebond témoigne d'une épuration probablement simultanée des différents compartiments en rapport avec une constante de vitesse de diffusion élevée. Toutefois, une réaggravation du tableau clinique accompagnée d'une réascension des taux sériques peut justifier une seconde séance d'hémoperfusion.

Toxiques lésionnels

Paraquat

Le paraquat est un herbicide de petit PM (186 DA) avec un VD de 1 à 2 l/kg. Après ingestion, le pic plasmatique est généralement atteint en 90 à 120 minutes. Sa cinétique répond à un modèle tricompartimental : un compartiment plasmatique, un compartiment à constante de vitesse de diffusion rapide (reins) et un compartiment à constante de vitesse de diffusion lente (les poumons notamment) dans lequel la concentration maximale est atteinte environ cinq heures

après l'ingestion [91,92]. Ces caractéristiques expliquent, qu'en dépit d'une clairance d'hémoperfusion élevée et d'un coefficient d'extraction important, les quantités extraites sont relativement modestes comparativement à la dose ingérée [24,93]. Ces constatations ont conduit à proposer la réalisation de séances d'hémoperfusion itératives ou continues avec des résultats contradictoires en termes de mortalité [24,94,95]. En fait, l'élément majeur est la précocité de l'épuration pour :

- limiter au maximum la fixation dans le compartiment profond à échanges lents ;
- surtout éviter les lésions tissulaires qui conditionnent le pronostic [92,93].

En pratique, l'épuration devrait être débutée avant la cinquième heure.

Colchicine

L'intoxication à la colchicine est le plus souvent létale quand la dose supposée ingérée dépasse 0,8 mg/kg. Il n'existe aucun antidote malgré des essais antérieurs d'immunothérapie qui n'ont pas débouché sur la commercialisation d'anticorps [96]. Cette molécule a un VD important avec une fixation tissulaire ubiquitaire. Elle se lie à la tubuline, avec une constante d'association élevée et une demi-vie de dissociation de plus de cinq heures, et engendre ensuite des lésions irréversibles en bloquant les cellules en métaphase (effet antimittotique). Une étude a montré que l'hémoperfusion diminuait notablement les taux intraérythrocytaires de colchicine avec une clairance moyenne de 192 ml/min [97]. Cependant, tout comme l'immunothérapie, l'hémoperfusion ne pourrait être cliniquement efficace que débutée précocement, au mieux en phase plasmatique (quatre à six heures après l'ingestion), ou dans tous les cas avant la survenue des dégâts cellulaires.

L'hémoperfusion a été proposée dans des cas anecdotiques d'intoxication par d'autres antimittotiques, tels que le méthotrexate [98].

Divers

L'hémoperfusion peut être considérée comme inutile dans les intoxications aux organophosphorés pour lesquels il existe un traitement symptomatique et antidotique, et ce en dépit d'une extraction qui paraît efficace [99]. Quelques cas sporadiques de succès clinique ont été rapportés lors des intoxications à l'aconite [100] et à d'autres substances exotiques.

Conclusion

Concernant les toxiques fonctionnels mettant en jeu le pronostic vital, il existe des arguments toxicocinétiques, toxicodynamiques et cliniques pour retenir l'hémoperfusion dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des intoxications par la théophylline, la carbamazépine et les cardiotoxiques graves ne répondant pas rapidement à un traitement bien conduit, à l'exclusion de l'inefficacité cardiocirculatoire où l'assistance circulatoire doit être d'abord envisagée. Cependant, sa réalisation nécessite plusieurs

prérequis : un traitement symptomatique optimal et une prise en charge par des équipes accoutumées à ces pathologies particulières et disposant d'un plateau technique adapté avec possibilité de mise en œuvre rapide d'une assistance circulatoire en cas d'échec. Pour les toxiques lésionnels, les résultats cliniques sont souvent décevants dans la mesure où l'épuration est réalisée trop tardivement. Cela plaide également pour une prise en charge spécialisée le plus précocement possible.

L'hémoperfusion a un passé de plus d'un siècle. Son avenir a été un temps compromis mais elle suscite actuellement un regain d'intérêt. Ainsi, il sera intéressant de suivre les résultats des développements techniques, encore en cours d'évaluation, tels que l'adjonction de poudre de charbon aux solutés de dialyse [101] et la mise au point de nouveaux adsorbants (polymyxine B) qui ouvre le champ d'application de cette méthode d'épuration à des indications dépassant le cadre de la toxicologie [102].

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Schreiner GE. The role of hemodialysis (artificial kidney) in acute poisoning. *Arch Intern Med* 1958;102:896–913.
- [2] Yatzidis H, Vouclari S, Oveopoulos D, Tsaparas N. Treatment of severe barbiturate poisoning. *Lancet* 1965;2:216–7.
- [3] Chang TMS, Malave N. The development and first clinical use of semipermeable microcapsules (artificial cells) as a compact artificial kidney. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1970;16:141–8.
- [4] Hughes RD, Langley PG, Williams R. In vitro blood compatibility studies on a new polymer-coated charcoal for haemoperfusion. *Int J Artif Organs* 1980;3:277.
- [5] Rosenbaum JL, Kramer MS, Raja R, Boreyko C. Resin hemoperfusion: a new treatment for acute drug intoxication. *New Engl J Med* 1971;284:874–7.
- [6] Rosenbaum JL, Kramer MS, Raja R. Resin hemoperfusion for acute drug intoxication. *Arch Intern Med* 1976;136:263–6.
- [7] Gazzard BG, Weston MJ, Williams R. Charcoal haemoperfusion in the treatment of fulminant hepatic failure – Experience of 22 patients. *Lancet* 1974;1:1301–7.
- [8] Vale JA, Rees AJ. Use of charcoal haemoperfusion in the management of severely poisoned patients. *Brit Med J* 1975;1:5.
- [9] Bismuth C, Conso F, Wattel F, Gosselin B, Lambert H, Genestal M. Coated activated charcoal hemoperfusion: experience of french antipoison centers in about 60 cases. *Vet Hum Toxicol* 1979;21:2–4.
- [10] Hémoperfusion – Échanges plasmatiques en réanimation. Paris: Expansion scientifique française ed; 1981.
- [11] Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Reanimation* 2006;15:332–42.
- [12] Gibson TP, Atkinson AJ. Effect of changes in intercompartment rate constants on drug removal during hemoperfusion. *J Pharm Sci* 1978;167:1178–9.
- [13] Pond S, Rosenberg J, Benowitz NL, Takki S. Pharmacokinetics of haemoperfusion for drug overdose. *Clin Pharmacokinet* 1979;4:329–54.
- [14] Bourin M, Guenzet J. Principes et limites de l'évaluation pharmacocinétique, critères généraux d'efficacité. In: Hémoperfusion

- perfusion – Échanges plasmatiques en réanimation. Paris: Expansion scientifique française ed; 1981. p. 13–32.
- [15] Jaeger A. Épuration des toxiques au cours des intoxications aiguës: méthodes et indications. In: *Intoxications aiguës*. Paris: Elsevier ed; 1999. p. 162–178.
- [16] Schreiner GE. Perspectives on hemoperfusion of drugs and toxins. *Biomater Art Cells* 1987;15:305–21.
- [17] Reiter K. In vitro removal of therapeutic drugs with a novel adsorbant system. *Blood purification* 2002;20:380–8.
- [18] Harry P, Gamelin L. Épuration extrarénale en toxicologie. In: *Les circulations extracorporelles en réanimation*. Paris: Elsevier ed; 2006. p. 339–353.
- [19] Kawasaki CI, Reiko N, Hayano SUS, Kragh-Hansen U, Otagiri M. How tightly can a drug be bound to a protein and still be removable by charcoal hemoperfusion in overdose cases? *Clin Toxicol* 2005;43:95–9.
- [20] Winchester JF. Dialysis and hemoperfusion in poisoning. *Adv Renal Replace Ther* 2002;9:26–30.
- [21] Jaeger A. Mécanismes de toxicité, toxicocinétique, toxicodynamie. In: *Intoxications aiguës*. Paris: Elsevier ed; 1999. p. 38–60.
- [22] Bismuth C. Évaluation de l'hémoperfusion sur charbon en toxicologie aiguë. In: *Hémoperfusion – Échanges plasmatiques en réanimation*. Paris: Expansion scientifique française ed; 1981. p. 109–118.
- [23] Canaud B, Formet C, Leray-Moragués H, Klouche K, Amigues L. Cathéters et dispositifs veineux d'accès vasculaires pour traitement de suppléance extrarénale en soins intensifs. In: *Les circulations extracorporelles en réanimation*. Paris: Elsevier ed; 2006. p. 1–24.
- [24] Böhrer J, Riegel W, Keller E, Logemann E, Just H, Schollmeyer PJ. Continuous arteriovenous haemoperfusion (CAVHP) for treatment of paraquat poisoning. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:875–8.
- [25] Brayer J, Brunet P, Sampol JJ, Brottier E, Lorec-Penet AM, Mancini J, et al. Whole blood activated clotting time (ACT) monitoring in hemodialysis: evaluation of two Hemochron® bedside monitors. *ITBM RBM* 2003;24:192–8.
- [26] Cameron RJ, Hungerford P, Dawson AH. Efficacy of charcoal hemoperfusion in massive carbamazepine poisoning. *Clin Toxicol* 2002;40:507–12.
- [27] Cosson A. Retentissement hématologique et biochimique de l'hémoperfusion. In: *Hémoperfusion – Échanges plasmatiques en réanimation*. Paris: Expansion scientifique française ed; 1981. p. 33–46.
- [28] Sangster B, Van Heijst ANP, Sixma J. The influence of haemoperfusion on haemostasis and cellular constituents of the blood in the treatment of intoxications. *Arch Toxicol* 1981;47:269–78.
- [29] Rahman MH, Haqqie S, McGoldrick D. Acute hemolysis with acute renal failure in a patient with valproic acid poisoning treated with charcoal hemoperfusion. *Hemodial Int* 2006;10:256–9.
- [30] Garella S. Extracorporeal techniques in the treatment of exogenous intoxications. *Kidney Int* 1988;33:735–54.
- [31] Zimmerman JL. Poisonings and overdoses in the intensive care unit: general and specific management issues. *Crit Care Med* 2003;31:2794–801.
- [32] de Pont AC. Extracorporeal treatment of intoxications. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:668–73.
- [33] Tyagi PK, Winchester JF, Feinfeld DA. Extracorporeal removal of toxins. *Kidney Int* 2008;74:1231–3.
- [34] Holubek W, Hoffman R, Goldfarb D, Nelson L. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney Intern* 2008;74:1327–34.
- [35] Tank JE, Palmer BF. Simultaneous "in series" hemodialysis and hemoperfusion in the management of valproic acid overdose. *Am J Kidney Dis* 1993;22:341–4.
- [36] Graudins A, Aaron CK. Delayed peak serum valproic acid in massive divalproex overdose – Treatment with charcoal hemoperfusion. *Clin Toxicol* 1996;34:335–41.
- [37] Franssen EJF, 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.
- [38] Singh SM, Mc Cormick BB, Mustata S, Thompson M, Ramesh Prasad GV. Extracorporeal management of valproic acid overdose: a large regional experience. *J Nephrol* 2004;17:43–9.
- [39] Thanacoody RHK. Extracorporeal elimination in acute valproic acid poisoning. *Clin Toxicol* 2009;47:609–16.
- [40] Kawasaki C, Nishi R, Uekihara S, Hayano S, Otagiri M. Charcoal hemoperfusion in the treatment of phenytoin overdose. *Am J Kidney Dis* 2000;35:323–6.
- [41] Miller MA, Crystal CS, Patel MM. Hemodialysis hemoperfusion in a patient with an isolated phenytoin overdose. *Am J Emerg Med* 2006;24:748–9.
- [42] Eyer F, Felgenhauer N, Pfab R, Thurmel K, Zilker T. Treatment of severe intravenous phenytoin overdose with hemodialysis and hemoperfusion. *Med Sci Monit* 2008;14:CS145–148.
- [43] de Groot G, van Heijst AN, Maes RA. Charcoal hemoperfusion in the treatment of two cases of acute carbamazepine poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1984;22:349–62.
- [44] Deshpande G, Meert KL, Valentini RP. Repeat charcoal hemoperfusion treatments in life threatening carbamazepine overdose. *Pediatr Nephrol* 1999;13:775–7.
- [45] 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.
- [46] Bek K, Koçak S, Ozkaya O, Yılmaz Y, Faruk Aydin O, Tasdoven CS. Carbamazepine poisoning managed with haemodialysis and haemoperfusion in three adolescents. *Nephrology* 2007;12:33–5.
- [47] Unei H, Ikeda H, Murakami T, Tanigawa K, Kihira K. Detoxication treatment for carbamazepine and lithium overdose. *Yakugaku Zasshi* 2008;128:165–70.
- [48] Peces R, Azorin S, Peces C, Selgas R. Prolonged haemoperfusion as treatment for acute carbamazepine poisoning. *Nefrologia* 2010;30:127–30.
- [49] Durakovic Z, Plavsic F, Ivanovic D, Gasparovic V, Gjurasin M. Resin hemoperfusion in the treatment of tricyclic antidepressant overdose. *Artif Organs* 1982;6:205–7.
- [50] Trafford JA, Jones RH, Evans R, Sharp P, Sharpstone P, Cook J. Haemoperfusion with R 004 amberlite resin for treating acute poisoning. *Br Med J* 1977;2:1453–6.
- [51] Pedersen RS, Jorgensen KA, Olesen AS, Christensen KN. Charcoal haemoperfusion and antidepressant overdose. *Lancet* 1978;1:719.
- [52] Frank RD, Kierdorf HP. Is there a role for hemoperfusion/hemodialysis as a treatment option in severe tricyclic antidepressant intoxication? *Int J Artif Organs* 2000;23:618–923.
- [53] Ash SR, Levy H, Akmal M. Treatment of severe tricyclic antidepressant overdose with extracorporeal sorbent detoxification. *Adv Ren Replac Ther* 2002;9:31–41.
- [54] Islek I, Degim T, Akay C, Turkay A, Akpolat T. Charcoal haemoperfusion in a child with amitriptyline poisoning. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3190–1.
- [55] Dönmez O, Cetinkaya M, Canbek R. Hemoperfusion in a child with amitriptyline intoxication. *Pediatr Nephrol* 2005;20:105–7.
- [56] Bek K, Ozkaya O, Mutlu B, Dagdemir A, Sungur M, Açikgoz Y, et al. Charcoal haemoperfusion in amitriptyline poisoning: experience in 20 children. *Nephrology* 2008;13:139–97.
- [57] Sakka SG, Kuethe F, Demme U, Hüttermann E. Intoxication with a tricyclic antidepressant. *Anaesth* 2007;56:581–6.

- [58] Hoy W, Schwab G, Freeman RB. Clearance of meprobamate by hemoperfusion over columns of charcoal and amberlite resin. *Studies in a patient. Artif Organs* 1978;2:395–7.
- [59] De Broe ME, Verpooten GA, Christiaens MA, Rutsaert RJ, Holvoet J, Nagler J, et al. Clinical experience with prolonged combined hemoperfusion hemodialysis treatment of severe poisoning. *Int Soc Artif Organs* 1981;2:59–66.
- [60] Lin JL, Lim PS, Lai BC, Lin WL. Continuous arteriovenous hemoperfusion in meprobamate poisoning. *Clin Toxicol* 1993;34:645–52.
- [61] 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.
- [62] Tasdemir HA, Yildiran A, Islek I, Sancak R, Dilber C. Haemoperfusion may be useful in phenprobamate and polypharmacy intoxication of paediatric patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:941.
- [63] Gosselin B, Mathieu D, Erb F, Chopin C, Wattel F. L'hémo-perfusion dans le traitement des intoxications aiguës par psychotropes. In: *Hémo-perfusion – Échanges plasmatiques*. Paris: Expansion scientifique française ed; 1981. p. 67–88.
- [64] Viertel A, Sachunsky I, Wolf G, Blaser C. Treatment of diphenhydramine intoxication with haemoperfusion. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1336–8.
- [65] Mullins ME, Pinnick RV, Terhes JM. Life-threatening diphenhydramine overdose treated with charcoal hemoperfusion and hemodialysis. *Ann Emerg Med* 1999;33:104–7.
- [66] Wang SQ, Li CS, Song YG. Multiply organ dysfunction syndrome due to tramadol intoxication alone. *Am J Emerg* 2009;27:903 [e5–7].
- [67] Heath A, Knudsen K. Role of extracorporeal drug removal in acute theophylline poisoning. *Med Toxicol* 1987;2:294–308.
- [68] Shannon MW. Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. *Acad Emerg Med* 1997;4:674–8.
- [69] Lin JL, Jeng LB. Critical acutely poisoned patients treated with continuous arteriovenous hemoperfusion in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1995;25:75–80.
- [70] Jaeger A. Intoxications par la théophylline. In: *Intoxications aiguës*. Paris: Elsevier; 1999. p. 262–76.
- [71] Mégarbane B, Alazia M, Baud F. Intoxication grave de l'adulte : épidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation. *Reanimation* 2006;15:354–63.
- [72] Mégarbane B, Adujar P, Delahaye A, Résière D, Benyamina N, Goldgran-Tolédano D. Acute poisoning with membrane stabilizing agents: analysis of the predictive parameters of non-responsiveness to conventional therapies. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:553–4.
- [73] Gosselin B, Mathieu D, Dupuis B, Boidein M. Indication digitale massive. Traitement par hémo-perfusion sur résine amberlite XAD4. In: *Hémo-perfusion – Échanges plasmatiques*. Paris: Expansion scientifique française ed; 1981. p. 173–190.
- [74] Atkinson AJ, Krumlovsky FA, Huang CM, Del Greco F. Hemodialysis for severe procainamide toxicity, clinical and pharmacokinetic observations. *Clin Pharmacol Ther* 1976;20:585–92.
- [75] Braden GL, Fitzgibbons JP, Germain MJ, Ledewitz HM. Hemoperfusion for treatment of N-acetylprocainamide intoxication. *Ann Intern Med* 1986;105:64–5.
- [76] Raja R, Kramer M, Alvis R. Resin hemoperfusion for severe N-acetylprocainamide toxicity in patients with renal failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984;30:18–20.
- [77] Rosansky SJ, Brady ME. Procainamide toxicity in a patient with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1986;7:502–6.
- [78] Domoto DT, Brown WW, Bruggensmith P. Removal of toxic levels of N-acetylprocainamide with continuous arteriovenous hemofiltration or continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Ann Intern Med* 1987;106:550–2.
- [79] 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;4:403–6.
- [80] Aoyama N, Sasaki T, Yoshida M, Suzuki K, Matsuyama K, Aizaki T, et al. Effect of charcoal hemoperfusion on clearance of ciben-zoline succinate (cifenline) poisoning. *Clin Toxicol* 1999;37:505–8.
- [81] Meeus R, Verpooten GA, De Paep R, Paelinck BP, Neels H, Cooreman S, et al. Ciben-zoline intoxication: effect of combined hemoperfusion-hemodialysis on plasma clearance. *Clin Toxicol* 2008;46:303–6.
- [82] McVey FK, Corke CF. Extracorporeal circulation in the management of massive propranolol overdose. *Anesthesia* 1991;46:744–6.
- [83] Heath A, Ahlmen J, Mellstrand T. Resin hemoperfusion in chloroquine poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982;19:1067–71.
- [84] Morgan MD, Rainford DJ, Pusey CD, Robins Cherry AM, Henry J. The treatment of quinine poisoning with charcoal haemoperfusion. *Postgrad Med J* 1983;59:65–7.
- [85] Kantola I, Erkkö M. Haemoperfusion in chloroquine poisoning. *BMJ* 1985;290:1394.
- [86] Boereboom FTJ, Ververs FT, Meulenbelt J, van Dijk A. Hemoperfusion is ineffectual in severe chloroquine poisoning. *Crit Care Med* 2000;28:3346–50.
- [87] Anthony T, Jastremski M, Elliott W, Morris G, Prasad H. Charcoal hemoperfusion for the treatment of a combined diltiazem and metoprolol overdose. *Ann Emerg Med* 1986;15:1344–8.
- [88] Saulnier F, Durocher A, Klug D, Lefebvre MC, Wattel F. Intoxication massive par le diltiazem. Intérêt de l'hémo-perfusion. *Rean Soins Intens Med Urg* 1989;5:470.
- [89] Roberts DM, Roberts JA, Boots RJ, Mason R, Lipman J. Lessons learnt in the pharmacokinetic analysis of the effect of haemoperfusion for acute overdose with sustained-release diltiazem. *Anaesthesia* 2008;63:714–8.
- [90] Bertoli M. Clonidine removal by hemoperfusion in a uremic patient. *Nephron* 1996;72:117–8.
- [91] Houze P, Baud FJ, Mouy R, Bismuth C, Bourdon R, Scherrmann JM. Toxicokinetics of paraquat in humans. *Hum Exp Toxicol* 1990;9:5–12.
- [92] Yang TS, Chang YL, Yen CK. Haemoperfusion treatment in pigs experimentally intoxicated by paraquat. *Hum Exp Toxicol* 1997;16:709–15.
- [93] Kang MS, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination. *J Korean Med Sci* 2009;24:S156–60.
- [94] Koo JR, Kim JC, Yoon JW, Kim GH, Jeon RW, Kim HJ, et al. Failure of continuous venovenous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning. *Am J Kidney Dis* 2002;39:55–9.
- [95] Castro R, Prata C, Oliveira L, Carvalho MJ, Santos J, Carvalho F, et al. Paraquat intoxication and hemocarboperfusion. *Acta Med Port* 2005;18:423–31.
- [96] Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C. Treatment of severe colchicine overdose with colchicine specific fab fragments. *N Engl J Med* 1995;332:642–5.
- [97] Mounier-Vehier C, Saulnier F, Durocher A, Houdret N, Lhermite M, Lefebvre MC, et al. Intoxication aiguë par la colchicine : intérêt de dosages intraérythrocytaires. *Nouv Presse Med* 1989;18:1755.
- [98] Mclvor A. Charcoal hemoperfusion and methotrexate toxicity. *Nephron* 1991;58:378.

- [99] Peng A, Meng F, Sun L, Ji Z, Li Y. Therapeutic efficacy of charcoal hemoperfusion in patients with acute severe dichlorvos poisoning. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25:15–21.
- [100] Chan TYK. Aconite poisoning. *Clin Toxicol* 2009;47:279–85.
- [101] Meyer TW, Peattie JWT, Miller JD, Dinh DC, Recht NS, Walther JL, et al. Increasing the clearance of protein-bound solutes by addition of a sorbent in the dialysate. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:868–74.
- [102] Payen D, Robert R. Hémoperfusion au cours du sepsis sévère. *Reanimation* 2009;18:445–9.