

Épurations extracorporelles en toxicologie

Extracorporeal Treatments for Toxic Removal in Poisoning

F. Saulnier · S. Préau · T. Onimus · S. Six · A. Durocher

Reçu le 23 mars 2016 ; accepté le 29 juin 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé Cette revue est centrée sur les méthodes d'épuration extrarénale des toxiques par circuit extracorporel au sens récemment défini par le groupe EXTRIP. Les méthodes sont nombreuses et les techniques et/ou matériaux en constante évolution. Il s'agit principalement de l'hémodialyse, l'hémo perfusion, l'hémo filtration, la dialyse à l'albumine et l'exsanguinotransfusion. Nous envisagerons successivement les critères d'efficacité à prendre en compte, et les paramètres qui conditionnent potentiellement l'efficacité des principales épurations extracorporelles (EEC) disponibles, en tenant compte des caractéristiques des toxiques concernés. Les indications de la mise en œuvre d'une EEC seront ensuite discutées sur la base d'une part, des caractéristiques physicochimiques et toxicocinétiques des produits et d'autre part, des principes sur lesquels sont fondées les différentes méthodes.

Mots clés Épuration extracorporelle · Intoxication · Hémodialyse · Hémo perfusion · Hémo filtration · Adsorption · Exsanguinotransfusion · Dialyse à l'albumine · Toxicocinétique · Toxicodynamie

Abstract This review focuses on extracorporeal treatments for poison removal, as recently defined by the EXTRIP workgroup. Since many years, numerous techniques and/or devices have been developed and proposed in poisoning context, mainly hemodialysis, hemoperfusion, hemofiltration, exchange transfusion, and more recently, albumin dialysis. We overview successively the toxicokinetic and toxicodynamic characteristics of poisons that could limit the efficacy of extracorporeal treatments, depending on the method used. Operational parameters to optimize poison

removal for each technique are described. Finally, main indications are discussed.

Keywords Extracorporeal treatment · Poisoning · Intoxication · Hemodialysis · Hemoperfusion · Adsorption · Hemofiltration · Exchange transfusion · Albumin dialysis · Toxicokinetic · Toxicodynamic

Introduction

Au cours de la prise en charge des intoxications aiguës, la place des différentes méthodes d'épuration est régulièrement discutée et controversée [1]. Selon les cas, les objectifs peuvent être très différents. Il peut s'agir :

- de diminuer l'absorption du toxique et sa pénétration dans le sang et/ou les tissus (vomissements provoqués, lavage gastrique, administration de charbon activé, irrigation intestinale ou « entérodialyse ») ;
- d'augmenter et/ou accélérer l'élimination du toxique (« entérodialyse », diurèse osmotique alcaline, épurations extrarénales faisant appel à un circuit extracorporel) ;
- de corriger des anomalies métaboliques et/ou suppléer à une défaillance rénale par une épuration extrarénale par circuit extracorporel.

Cette revue sera uniquement centrée sur les méthodes d'épuration extrarénale des toxiques par circuit extracorporel (épuration extracorporelle [EEC]) au sens récemment défini par l'EXTRIP *workgroup* et leur intérêt en toxicologie aiguë [2,3]. En effet, il n'existe pas actuellement dans la littérature médicale d'argument pour confirmer ou infirmer les conclusions des dernières recommandations sur la décontamination digestive et/ou « l'entérodialyse » [1]. Par contre, on assiste au développement de nouvelles techniques et/ou dispositifs d'EEC qui peuvent nuancer la place de l'épuration extrarénale dans la prise en charge des intoxications aiguës. Enfin, la correction des anomalies métaboliques et/ou la suppléance d'une défaillance rénale en toxicologie ne présentent aucune spécificité particulière et ne seront pas abordées

F. Saulnier (✉) · S. Préau · T. Onimus · S. Six · A. Durocher
Centre de réanimation, hôpital Salengro, rue Émile-Laine,
F-59037 Lille cedex, France
e-mail : fabienne.saulnier@chru-lille.fr

Département universitaire de réanimation et médecine d'urgence,
faculté de médecine, université de Lille, F-59000 Lille, France

ici. Cependant, l'existence de telles anomalies peut bien évidemment intervenir sur le choix de la méthode d'épuration.

Quelle efficacité potentielle ?

En l'absence d'essais cliniques, difficiles à mener dans ce contexte, l'efficacité exacte en termes de morbidité et/ou mortalité des EEC rapportées 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 et type d'EEC utilisés différents, etc. [4].

À défaut, l'efficacité potentielle de l'épuration peut être évaluée sur des critères de jugement intermédiaires (cinétiques et toxicodynamiques) [5–8], en s'assurant parallèlement que les principes mêmes de la technique remplissent les conditions d'efficacité en regard des caractéristiques du produit [9,10].

Critères d'efficacité

Paramètres cinétiques

- Dosages sanguins ou plasmatiques

L'évolution de la concentration d'un 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, sa distribution entre compartiment(s) profond(s) ou tissulaire(s) et secteur vasculaire central, et enfin son élimination par la technique [5–7]. Globalement, l'objectif de l'EEC est de modifier la surface sous la courbe de la relation des taux plasmatiques en fonction du temps en intervenant sur le pic, la durée du plateau et/ou la vitesse de décroissance de la concentration du toxique (Fig. 1 : courbes 1 à 5), aboutissant ainsi à une diminution de l'intensité et/ou de la durée de « l'exposition au risque ».

Cependant, en termes d'efficacité, les mesures répétées des concentrations sanguines ou plasmatiques pendant et au décours de l'épuration peuvent être d'interprétation difficile :

- 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 cependant 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,

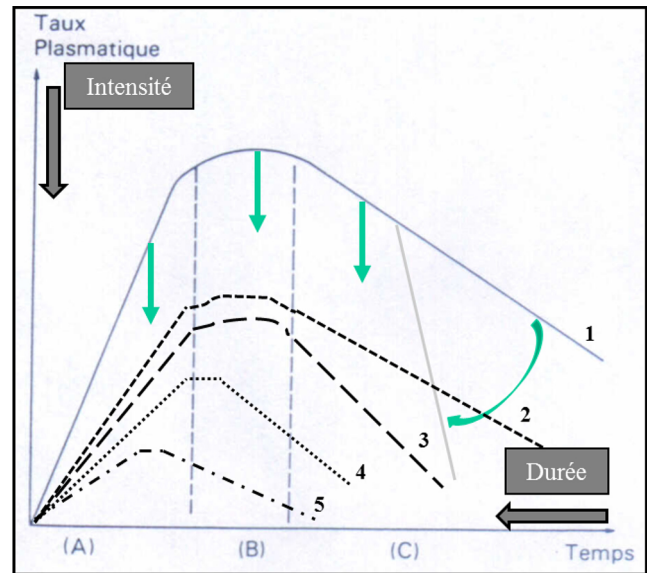


Fig. 1 Évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps et effet escompté de l'EEC. A. Absorption digestive. B. Poursuite absorption digestive, équilibre entre les différents compartiments, début de la dégradation métabolique et de l'élimination. C. Dégradation métabolique et élimination. Les flèches claires indiquent l'effet potentiel de l'EEC sur la surface sous la courbe taux plasmatiques en fonction du temps

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'EEC, mais également aux processus de dégradation métabolique et d'élimination spontanée [6].

Ainsi, selon le moment où est débutée et menée l'EEC, il y a un risque de conclure à tort en défaveur ou en faveur de la technique.

- Clairances et quantités extraites

En raison des difficultés d'interprétation des concentrations sanguines ou plasmatiques du toxique, il est théoriquement préférable de se fonder sur le calcul des clairances et des quantités éliminées, respectivement par voie rénale, métabolique et par la technique d'épuration [5]. Les principales formules sont reportées dans le Tableau 1. 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 et/ou avec une marge étroite entre taux toxique et taux non toxique, peut faire la différence en termes d'évolution (cf. toxicodynamie).

Tableau 1 Critères d'efficacité : toxicocinétique

Clairances	
Clairance totale (Cl_t)	$Cl_t : (0,693 \times VD \times pds)/T$ $1/2 = Ke.VD \times pds$
Clairance rénale (Clr)	$Clr = Cu \times Qu/Cp$
Clairance métabolique (Clm)	$Clm = Cl_t - Clr$
Clairance épuration extracorporelle (CI EEC)	$CI\ EEC = (Ce - Cs) \times Qs/Ce$
Quantités éliminées	
Voie rénale (Qr)	$Qr = Cu \times Vu$
Voie métabolique (Qm)	$Qm = (Qr \times Clm)/Clr$
Voie épuration extracorporelle (QEEC)	$QEEC = CI\ EEC \times Ce \times durée$
Coefficient d'extraction de l'épuration extracorporelle $Ce - Cs/Ce$	
Cu : concentration urinaire ; Qu : débit urinaire ; Vu : volume urinaire ; Cp : concentration plasmatique ; Ce : concentration à l'entrée ; Cs : concentration à la sortie ; Qs : débit sang ; VD : volume de distribution ; T 1/2 : demie-vie plasmatique = $0,693/Ke$; Ke : constante de vitesse d'élimination ; Pds = poids.	

Paramètres cliniques et toxicodynamiques

La toxicodynamie du produit est donc le deuxième élément important à prendre en compte. À ce titre, deux paramètres sont essentiels à considérer : 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 [6] (Fig. 2).

En cas de toxique lésionnel (exemples : paraquat, colchicine), une extraction efficace en termes de clairance et de quantité extraite peut n'être suivie d'aucune amélioration

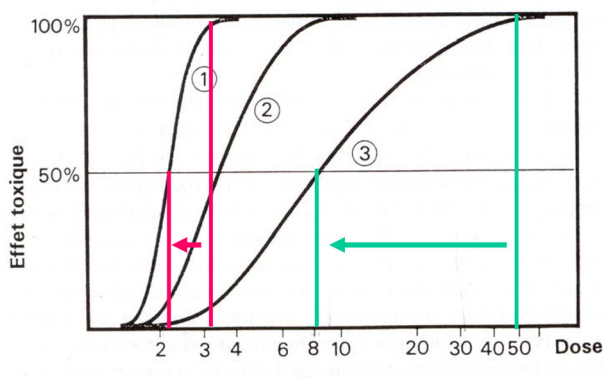


Fig. 2 Courbe dose-effet toxique avec des pentes différentes. 1/ Pente élevée : extraction modeste, efficacité clinique importante ; 2/ Pente intermédiaire ; 3/ Pente faible : nécessité extraction importante pour obtenir un effet clinique

clinique lorsque l'épuration est débutée tardivement, au stade de lésions déjà constituées.

En cas de toxique fonctionnel :

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

Ainsi, les indications de l'épuration doivent tenir compte, non seulement des données théoriques de cinétique, mais également de la toxicodynamie et du mécanisme de toxicité. Pour résumer, l'efficacité clinique attendue d'une technique d'EEC sera d'autant plus importante que la marge thérapeutique du toxique est faible et qu'il s'agit d'un toxique fonctionnel.

Conditions d'efficacité

Quoi qu'il en soit, il faut que l'EEC choisie ait un impact, même modeste, sur la cinétique du toxique. Pour en présu-mer, il faut considérer d'une part, les principes sur lesquels elle repose et d'autre part, les caractéristiques physicochimiques et/ou toxicocinétiques du toxique [9–11].

Principes de la technique d'EEC et caractéristiques physicochimiques du toxique

Les techniques fondées sur le principe de la diffusion à travers une membrane semi-perméable selon un gradient de concentration (hémodialyse) sont en général rapidement efficaces sous réserve que le poids moléculaire (PM) des substances à dialyser soit inférieur à 500 Da.

Les techniques reposant sur la convection par filtration d'eau « plasmatique » et de substances dissoutes selon un gradient de pression au travers d'une membrane semi-perméable permettent d'épurer des molécules de PM plus élevés (10 000 à 14 000 Da environ), mais avec une efficacité plus lente qui dépend bien évidemment du débit de filtration.

Dans les deux cas, diffusion et/ou convection, l'efficacité est plus importante pour les substances hydrosolubles.

Les méthodes qui reposent sur l'adsorption, telles que l'hémoperfusion, dépendent beaucoup moins des propriétés physicochimiques du produit toxique : PM et caractère liposoluble ne sont pas des facteurs limitants.

L'exsanguinotransfusion ou les échanges plasmatiques, lorsqu'ils sont réalisés par méthode de centrifugation, ne sont pas limités par le PM de la substance, et même lorsqu'ils sont réalisés par méthode de convection, les échanges plasmatiques permettent d'épurer des substances de très haut

PM (1 300 000 Da). Cependant, dans les deux cas, seul le compartiment central est épuré (cf. ci-dessous).

Principes de la technique d'EEC et fixation protéique du produit

Théoriquement, une technique d'épuration serait d'autant plus efficace que la fixation du toxique aux protéines plasmatiques est faible mais, là encore, l'efficacité de la technique dépend des principes sur lesquels elle repose. L'efficacité de l'hémodialyse et de l'hémofiltration est limitée lorsque le pourcentage de fixation protéique est supérieur à 75 % [11]. Concernant l'hémoperfusion, la plupart des substances toxiques ayant une plus grande affinité de liaison pour l'adsorbant (charbon) que pour les protéines plasmatiques, le pourcentage de fixation protéique n'est pas un facteur limitant majeur [12,13]. Ainsi, il a été démontré que l'hémoperfusion était efficace jusqu'à plus de 90 % de fixation protéique [13–15]. Exanguinotransfusion et plasmaphérèse ne sont bien évidemment pas limitées par le pourcentage de fraction protéique. Les méthodes qui reposent sur la dialyse à l'albumine (systèmes MARS® [Gambro-Hospal™], Prométhéus® [Fresenius Medical Care™]) permettent l'épuration des substances liées à l'albumine par un mécanisme de compétition avec l'albumine exogène du dialysat enrichi [16].

Cependant, ces considérations théoriques sont à pondérer par le fait qu'en toxicologie la fraction libre d'une substance peut être beaucoup plus importante qu'en pharmacologie, comme si les sites de fixation aux protéines devenaient totalement saturés [17].

Principes de la technique d'EEC et cinétique du toxique

En fait, pour toutes les techniques d'EEC, le facteur limitant le plus classique est l'importance du volume apparent de distribution (VD) de la molécule (Fig. 3). À ce titre, la plasmaphérèse et l'exanguinotransfusion ne permettent pas de retirer des quantités appréciables de toxiques, car elles n'épurent que le secteur vasculaire.

• Distribution monocompartimentale

Si 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) $[C_1]$ représente la concentration d'entrée dans le dispositif (hémodifiltre ou cartouche d'adsorbant) $[C_e]$; 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 le dispositif, le sang est épuré et $[C_1]$ diminue (Fig. 3 en haut). 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 [12,18–20].

• Distribution pluricompartimentale

Dans la plupart des cas, la distribution du produit répond à un modèle ouvert à deux ou trois compartiments (Fig. 3 milieu et bas) :

- un compartiment central (cf. : ci-dessus) ;
- 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 [12,18–20] :

- si elle est rapide, la redistribution entre compartiments périphérique(s) et central est quasi instantanée, et l'épuration des différents secteurs est simultanée ;
- par contre, si elle est lente, le compartiment central peut être totalement épuré en fin de séance, avec des taux sériques quasi nuls, mais une quantité totale extraite relativement faible par rapport à celle encore présente dans l'organisme [7].

• Absorption et élimination du toxique

Enfin, en parallèle de l'épuration, l'évolution de la concentration du toxique dans le sang dépend de deux autres facteurs (Fig. 3) : 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.

Prescription de l'EEC : comment optimiser l'efficacité de l'épuration du toxique ?

Quelle que soit la technique d'EEC envisagée, il est possible d'en augmenter le rendement, c'est-à-dire la clairance du toxique, en ajustant la prescription. Les paramètres à considérer diffèrent bien sûr selon le type d'épuration envisagé [10].

- Pour l'hémodialyse, il faut utiliser des débits sang et dialysat élevés avec un ratio supérieur à 2,5, un hémodifiltre de haute performance et avec une large surface [10,21] ;
- pour les méthodes convectives, il faut également utiliser un débit sang élevé, mais surtout un débit effluent important.

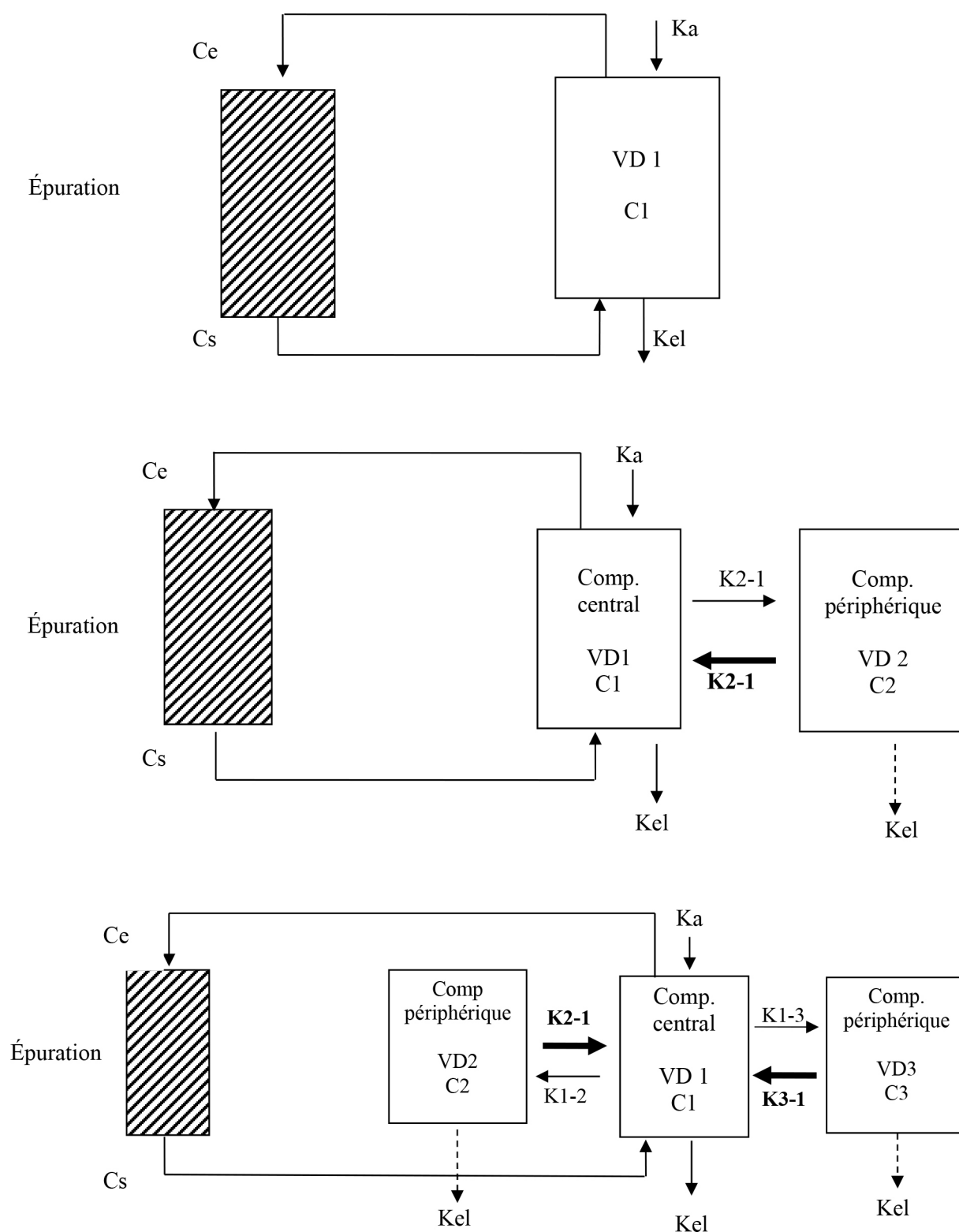


Fig. 3 Toxicocinétique et EEC. En haut : modèle à un compartiment ; au milieu : modèle à deux compartiments ; en bas : modèle à trois compartiments. VD : volume apparent de distribution ; Ka : constante de vitesse d'absorption ; Kel : constante de vitesse d'élimination ; C : concentration ; 1 : compartiment 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

C'est en effet l'élément essentiel qui conditionne la clairance du toxique. À ce titre, ajouter un processus de diffusion à la convection ne paraît pas apporter de bénéfice supplémentaire. Il faut favoriser la postdilution par rapport à la prédilution. Il est aussi préférable d'utiliser un hémofiltre de haute performance et de large surface et de le changer toutes les 48 heures [10,11,17] ;

- les conditions de réalisation de l'hémoperfusion ont été détaillées par les auteurs dans un autre numéro de cette revue [22]. Sur le plan pratique, 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 (inférieur à 200 ml/min) ou trop important (supérieur à 350 ml/min) générant des pressions précolonne élevées et un risque d'hémolyse (débit sang optimal : 250 à 300 ml/min), poids d'adsorbant insuffisant (poids optimal pour le charbon activé par exemple : 300 g). À ce titre, la quantité de charbon proposée par le système MARS[®], inconnue mais bien inférieure à ce poids minimal, laisse supposer que l'intérêt potentiel de ce système repose plus sur le principe de la dialyse à l'albumine que sur les phénomènes d'adsorption. Le rythme de changement de la colonne d'adsorbant est de quatre à six heures pour 300 g de charbon (cf. phénomènes de rebond). Lorsqu'une hémodialyse est également indiquée en cas de perturbation métabolique, il est possible de monter en série colonne d'hémoperfusion et dialyseur sur le même circuit, la procédure étant alors gérée par un générateur de dialyse [22]. La plupart des constructeurs proposent maintenant une fonction hémoperfusion sur leur générateur d'hémofiltration (Prismaflex[®]–Gambro-Hospal[™] ; Multifiltrate[®]–Fresenius Medical Care[™] ; Aquarius[®]–Baxter[™]), mais aucun ne permet de coupler hémoperfusion avec hémofiltration et/ou hémodiafiltration [10,21–24] ;
- pour l'exsanguinotransfusion et/ou la plasmaphérèse, l'efficacité (faible en matière d'épuration du toxique) est essentiellement dépendante de la masse sanguine ou plasmatique soustraite. Le rendement n'est pas d'une masse soustraite pour une masse substituée. Ainsi par exemple, l'exsanguinotransfusion d'une masse sanguine substituée en réalité 63 % du volume sanguin (Tableau 2). Dans le cadre de la toxicologie, le volume à échanger, qu'il soit plasmatique ou sanguin doit généralement être élevé, 1,5 voire 2 masses plasmatiques ou sanguines [10,25].

Phénomènes de rebond

La réascension des taux plasmatiques au décours de l'épuration, ou phénomène de rebond, est souvent considérée comme un facteur limitant de l'EEC des toxiques [7,12]. Cependant, selon le mécanisme en cause et la technique uti-

Tableau 2 Rendement de l'exsanguinotransfusion exprimé en pourcentage du volume sanguin total

Volume exsanguinotransfusion (%)	Volume réellement substitué (%)
50	39
100	63
150	78
200	87
300	95

lisée des solutions peuvent être proposées, notamment l'ajustement de la dose d'épuration (durée et/ou nombre de séances) [12,19,20].

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. Paradoxalement, l'intensité du rebond est donc potentiellement d'autant plus importante que l'épuration est rapidement efficace et donc probablement moins marquée avec les méthodes d'hémofiltration continue qu'avec l'hémodialyse et/ou l'hémoperfusion. Cependant, la contrepartie est une « durée d'exposition au risque » plus longue.

Dans tous les cas, la possibilité de rebond nécessite un suivi des taux sériques du toxique au décours de l'épuration. En cas de réascension de ceux-ci, accompagnés bien évidemment d'une réapparition de la symptomatologie clinique, la poursuite de l'épuration ou l'indication d'une deuxième séance, en d'autres termes l'augmentation de la dose d'épuration, peuvent alors être discutées [10,12].

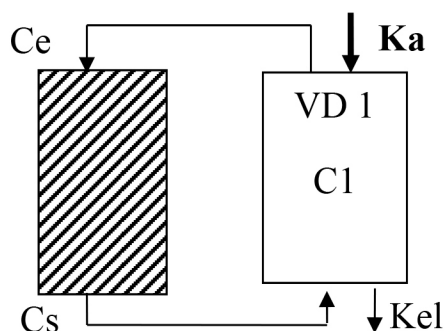
Poursuite de l'absorption du toxique

Lorsque l'épuration est débutée précocement alors que l'absorption digestive est encore en cours, le compartiment central continu d'être « alimenté » et les taux sériques peuvent rester stables, voire même augmenter, au décours de l'épuration. Si nécessaire, il faut alors prolonger la séance ou réaliser une deuxième séance (Fig. 4a) [7,8,12].

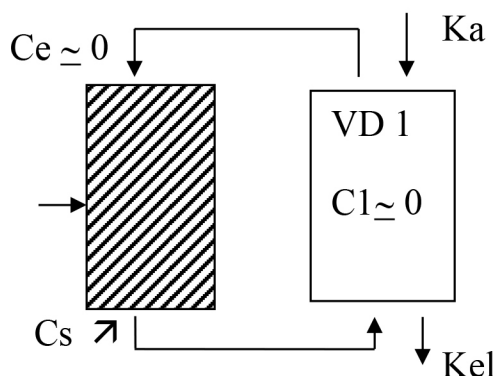
Élution et saturation avec les techniques d'adsorption

Ces phénomènes sont spécifiques aux techniques d'adsorption, hémoperfusion notamment, et peuvent expliquer des rebonds [13].

Poursuite absorption



Élution



Saturation

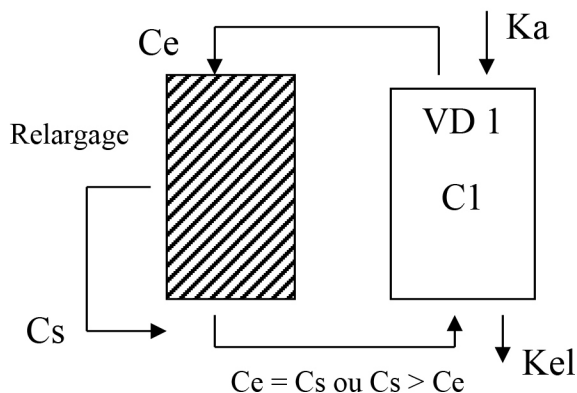


Fig. 4 EEC et phénomènes de rebond. VD : volume apparent de distribution ; Ka : constante de vitesse d'absorption ; Kel : constante de vitesse d'élimination ; C : concentration ; e : entrée ; s : sortie ; 1 : compartiment central

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'hémo-perfusion avant la survenue de l'élution (Fig. 4b) ;

Le risque de relargage à partir d'une cartouche totalement saturée alors que l'épuration du toxique n'est pas terminée n'est que théorique en raison de la haute affinité de la plupart des substances toxiques pour le charbon [15]. La concentration de sortie serait supérieure à celle d'entrée (Fig. 4c).

Par contre, une cartouche saturée devient inefficace et si l'épuration n'est pas suffisante, il faut changer la cartouche. La saturation de la cartouche risque d'être d'autant plus rapide que la quantité d'adsorbant est faible (système MARS® par exemple), que la quantité présente dans l'organisme est importante et que le débit sang est élevé. On peut considérer qu'une cartouche d'adsorbant dont le coefficient

d'extraction devient inférieur à 25 % doit être changée, si toutefois la poursuite de l'épuration est indiquée [26].

Synthèse des travaux du groupe EXTRIP

L'EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning) est un groupe de travail international fédérant près d'une trentaine d'experts mandatés par 33 sociétés scientifiques (néphrologie, toxicologie, pharmacologie, réanimation, médecine d'urgence, essentiellement).

L'objectif du groupe EXTRIP est d'élaborer des recommandations consensuelles sur les indications d'EEC en toxicologie. La méthodologie utilisée est standardisée et a fait l'objet de la première publication de ce groupe [3] :

- analyse exhaustive de la littérature médicale ;

- classement par niveau de preuve à partir du système GRADE (A : haut niveau de preuve ; B : niveau de preuve modéré ; C : bas niveau de preuve ; D : très bas niveau de preuve) ;
- formulation de propositions de recommandations ;
- votes anonymes à deux tours au sein du groupe selon une méthode type DELPHI de la RAND/UCLA avec une cotation de 1 (désaccord total) à 9 (accord total) ;
- à partir des résultats de cette cotation, les recommandations sont classées en trois niveaux, le niveau 1 correspondant à une recommandation forte. L'objectif n'est pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent de tous les experts sur l'ensemble des propositions élaborées, mais de dégager clairement les points de concordance, base des recommandations, et les points de discordance ou d'indécision, base d'éventuels travaux de recherche ultérieurs.

Le groupe a choisi de focaliser l'analyse, du moins dans un premier temps, sur 24 toxiques dont la liste figure sur le Tableau 3. On peut s'étonner de voir figurer dans cette liste certains toxiques pour lesquels il existe actuellement des traitements symptomatiques et/ou antidotiques bien codifiés ou dont la fréquence, du moins en France, est devenue quasi nulle au fil des années. À l'inverse, certains produits au centre de nos préoccupations ne sont pas identifiés dans cette liste. C'est peut-être la limite de l'exercice d'un groupe international qui a dû prendre en compte les différences géographiques et intercontinentales, notamment en termes d'incidence des produits à l'origine des intoxications, de possibilités de prise en charge symptomatiques ou spécifiques, et surtout de disponibilités des méthodes d'EEC.

Le groupe EXTRIP est déjà à l'origine de la publication de plusieurs recommandations parmi les produits préalablement sélectionnés [27–31] et les résultats de ces travaux, quand disponibles, seront bien évidemment pris en compte dans le chapitre qui suit.

Principales indications de l'EEC en toxicologie

D'une manière générale, c'est l'hémodialyse qui garde une place prépondérante en matière d'épuration des toxiques, du

moins aux États-Unis et dans la plupart des pays européens [13,23,32]. Son utilisation est même en augmentation au cours de la dernière décennie, mais il est difficile de faire la part entre les indications pour épuration du toxique lui-même, correction d'anomalies métaboliques, et/ou suppléance d'une défaillance rénale [13]. L'hémoperfusion est la deuxième technique utilisée, mais dans un rapport de 1 à plus de 350, comparée à l'hémodialyse, excepté dans les pays asiatiques. Ces différences reposent plus sur une question de disponibilité et d'accessibilité à la méthode, que sur des critères d'efficacité, du moins pour certains toxiques [13,32].

Les méthodes de convection sont le plus souvent utilisées en substitution de l'hémodialyse lorsque les centres ne disposent pas de générateur d'hémodialyse [12].

Quelques publications sporadiques concernent le système MARS[®]. Hormis dans les cas où il existe une insuffisance hépatique aiguë, la supériorité de cette technique coûteuse comparée à l'hémoperfusion reste à démontrer [33].

La plasmaphérèse et l'exsanguinotransfusion ne permettent pas de retirer des quantités appréciables de toxiques, car il faudrait imaginer que l'espace de diffusion du toxique soit limité au seul secteur intravasculaire. Par contre, l'exsanguinotransfusion est indiquée en toxicologie au cours des hémolyses intravasculaires et/ou des méthémoglobinémies graves ne répondant pas au traitement symptomatique [25].

Nombre des indications des années 1970–1980 ne sont plus à retenir, même si le toxique en cause est susceptible d'être éliminé de manière efficace [20]. 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. Par contre, l'EEC peut être discutée 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 [4,11,12,34].

Psychotropes et anticonvulsivants

Dans cette classe médicamenteuse, les indications de l'EEC sont en net recul. Elle est discutée lors des intoxications graves par l'acide valproïque, les intoxications par phénytoïne,

Tableau 3 Toxiques sélectionnés par le groupe EXTRIP (d'après Laverne et al. [3])

Méthanol	Paraquat/diquat	Amanite	Fluor
Éthylène glycol	Carbamazépine	Phénytoïne	Baclofène
Lithium	Quinine/choroquine	Diéthylène glycol	Isoniazide
Salicylés	Théophylline/méthylxanthines	Organophosphorés	Méthotrexate
Acide valproïque	Antidépresseurs Tricycliques	Digoxine/digitaline	Thallium
Acétaminophène	Phénobarbital/barbituriques	Isopropanol	Métformine

carbamazépine, antidépresseurs cycliques, phénothiazines en raison de leurs effets stabilisants de membrane, ainsi que le méprobamate et le lithium.

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 [24,35–37]. 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, les deux techniques sont équivalentes et la supériorité de l'hémoperfusion est modeste. En conséquence, c'est l'hémodialyse qui reste la méthode de référence en cas d'intoxication grave (taux plasmatique supérieur à 900 mg/l, coma, état de choc, hyperammoniémie, acidose métabolique) [29].

Phénytoïne (Dilantin®)

Il s'agit également d'une substance de petit PM, avec un faible VD à 0,8 l/kg. En raison d'une forte fixation protéique, les données dont on dispose confirment que l'adsorption par hémoperfusion est la méthode la plus efficace, car l'affinité de la substance pour le charbon est très supérieure à son affinité pour les protéines [16,38–40].

Carbamazépine

En raison de ses caractéristiques, la carbamazépine (Tégréto®) [PM : 236 Da ; VD élevé : 1 à 2 l/kg ; forte fixation protéique : 85 % ; liposolubilité], dont les métabolites sont actifs (carbamazépine-10-11-époxyde), est très modérément dialysable [30]. Les clairances moyennes obtenues par hémodialyse (60 ml/min) [41,42] sont constamment inférieures à celles obtenues par hémoperfusion, qui peuvent atteindre respectivement 129 et 133 ml/min pour la carbamazépine et son métabolite [26,43–47]. Les clairances obtenues par les méthodes convectives ne dépassent pas 20 ml/min [48].

En cas d'intoxication grave avec échec du traitement symptomatique, le groupe EXTRIP recommande d'envisager, en fonction des disponibilités, soit l'hémodialyse malgré son plus faible rendement, soit l'hémoperfusion, dans tous les cas associée à « l'entéro-dialyse » [30].

Antidépresseurs cycliques

Ces molécules liposolubles ont un VD (10 à 20 l/kg) et une fixation protéique très élevés (75–95 %). Elles sont caracté-

risées par l'existence de métabolites actifs. Pour toutes ces raisons, les données publiées concernant surtout l'hémoperfusion, et les premiers cas de succès rapportés ont été conduits logiquement sur résine [49,50]. Les publications ultérieures ont utilisé des colonnes de charbon. Deux séries, colligeant l'une dix adultes [51] et l'autre 20 enfants [52], rapportent une amélioration rapide du tableau clinique sous hémoperfusion. Les chiffres de clairance de l'hémoperfusion sont de 240 à 280 ml/min. Il faut cependant se méfier de rebonds avec ces substances à haut VD, potentiellement responsables de la réapparition de la symptomatologie nécessitant alors la réalisation d'une nouvelle séance d'épuration.

Méprobamate

Le méprobamate (Equanil®–Mépronizine®) a un PM de 218 Da. Ses caractéristiques (VD : 0,8 l/kg ; fixation protéique faible : 30 %) en font un excellent candidat à l'EEC. Les clairances d'hémoperfusion sont élevées, plus de 250 ml/min [53], toujours supérieures à celles de l'hémodialyse (50 à 100 ml/min) [54], avec un coefficient d'extraction moyen de 0,70 [53] et une amélioration clinique rapide en cours d'épuration.

Lithium

Le lithium remplit tous les critères physicochimiques et toxicocinétiques pour être éliminé de façon efficace par l'hémodialyse : PM : 6,94 Da, hydrosolubilité, absence de liaison protéique, VD entre 0,8 et 1,2 l/kg. La clairance d'hémodialyse est de 80 à 120 ml/min, soit environ 10 fois la clairance rénale normale [55]. Il n'y a donc aucune raison d'utiliser une autre technique d'EEC en cas d'intoxication sévère ne répondant pas au traitement symptomatique et à la réhydratation [8,17].

Les données concernant les phénothiazines et les antihistaminiques [56] sont trop parcellaires pour qu'il soit possible de conclure sur l'intérêt de l'EEC, même si des succès cliniques ont été décrits, notamment avec l'hémoperfusion. Il en est de même pour le tramadol [57].

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'hémoperfusion dont les résultats en termes de clairance sont toujours supérieurs à ceux de l'hémodialyse, respectivement 200 à 250 ml/min versus 80 ml/min environ [58,59]. C'est d'ailleurs la technique d'EEC la plus étudiée dans la littérature dans ce type d'intoxication [28]. Cependant, partant du principe que les chiffres de clairance de l'hémodialyse augmentent au fil des

années avec l'optimisation des paramètres de dialyse et l'utilisation de filtres de hautes performances, le groupe EXTRIP recommande dans l'ordre l'hémodialyse puis l'hémo perfusion en cas d'intoxication sévère ne répondant pas au traitement symptomatique avec une théophyllinémie élevée (≥ 100 mg/l) [28]. En raison du caractère très carboadsorbable de la théophylline, une entéro dialyse doit être associée, car elle permet d'augmenter la clairance d'environ 70 ml/min [17]. Cette intoxication sévère est cependant moins fréquente.

Acide acétylsalicylique

En cas d'intoxication sévère par l'acide acétylsalicylique (PM 180 Da, VD faible à 0,2 l/kg, fixation protéique élevée à 80–90 %, mais saturable) avec un dosage pondéral supérieur à 1 g/l et persistance d'une acidose métabolique malgré l'alcalisation plasmatique, l'hémodialyse permet, non seulement une épuration efficace du toxique, mais aussi la correction des troubles métaboliques [8,17,60]. De façon non surprenante, à partir de l'analyse d'une littérature déjà ancienne, le groupe EXTRIP préconise l'hémodialyse comme technique de référence dans ce type d'intoxication [27].

Metformine

Cet antidiabétique oral est une substance de petit PM (165 Da), très hydrosoluble, avec une faible fixation aux protéines plasmatiques. En cas d'intoxication sévère (ingestion volontaire ou surdosage involontaire avec insuffisance rénale), la metformine peut être responsable d'un tableau de défaillance multiviscérale sévère avec acidose lactique majeure [61]. Les clairances d'hémodialyse sont d'environ 150 à 170 ml/min [62]. L'hémodialyse permet par ailleurs de corriger l'acidose lactique [63]. Cependant, en raison d'un très large VD (supérieur à 10 l/kg), l'hémodialyse pour être efficace doit être prolongée (8 à 15 heures) et/ou reconduite en cas de réascension des taux sériques. De plus, il faut utiliser un dialysat aux bicarbonates avec une concentration élevée en sodium.

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, cependant variables selon les molécules et les séries rapportées. Le recours à une assistance circulatoire est actuellement proposé en cas d'intoxication d'emblée sévère ou d'échec thé-

rapeutique [64]. En amont ou en complément, y a-t-il une place pour l'EEC ?

Antiarythmiques de classe I

La toxicité des antiarythmiques de classe I est essentiellement liée à leur effet stabilisant de membrane. Leur marge thérapeutique est étroite. Ce sont des substances de petit ou moyen PM avec un VD assez élevé, dépassant 1 à 2 l/kg, sauf la dizopyramide (Rythmodan[®], VD : 0,8 l/kg) et le procainamide (VD : 0,76 l/kg). La fixation protéique de la quinidine (Quinimax[®]) et de la propafénone (Rythmol[®]) est relativement élevée (70 à 95 %). Le flécaïnide (Flécaïne[®]), la mexilétine (Mexitil[®]), la dizopyramide et surtout le 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 rapide, ce qui peut compenser l'importance de leur VD (cf. ci-dessus). Les données de la littérature sont éparpillées et concernent essentiellement le procainamide, la cibenzoline et la phénytoïne.

- Procainamide : l'hémo perfusion est deux fois plus efficace que l'hémodialyse avec des clairances variant de 73 à 200 ml/min [65–66]. La combinaison d'une hémodialyse et d'une hémo perfusion en série augmenterait de 50 % la clairance du procainamide et de son métabolite [67] ;
- cibenzoline (Cipralan[®]) : la clairance par hémo perfusion est bien supérieure à celle de l'hémodialyse (120 versus 30 ml/min) [68]. Ici encore, l'association hémo perfusion et hémodialyse a été testée, permettant d'augmenter un peu la clairance totale [69].

Les phénomènes de rebond à l'arrêt de l'hémo perfusion sont rares, et une amélioration clinique est toujours rapportée. En fait, l'utilisation combinée de l'hémo perfusion 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 [49–52] et la carbamazépine [26,30,41–48] ont été abordés plus haut. Concernant les bêtabloquants avec effet stabilisant de membrane, il existe un traitement antidotique efficace. Pour le dextropropoxyphène, il n'existe aucune donnée. Quant à la nivaquine, l'EEC est très certainement illusoire, car son VD est beaucoup trop important, pouvant atteindre 800 l [70].

Antiarythmiques de classe IV

Diltiazem (Tildiem®) et vérapamil (Isoptine®) se caractérisent par un VD élevé, environ 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 a été rapportée dans quelques cas cliniques d'intoxication au diltiazem avec une clairance à 150 ml/min, certes assez modeste, mais accompagnée d'une amélioration rapide et spectaculaire du tableau hémodynamique et sans phénomène de rebond [71,72]. La faible clairance rapportée plus récemment par Roberts et al. est à mettre sur le compte d'un débit sang notoirement insuffisant, inférieur à 100 ml/min [73]. Une publication fait état de résultats cliniques satisfaisants après épuration par le système MARS®, mais sans données toxicocinétiques [74].

Au total, pour les stabilisants de membrane (sauf la nivaquine), les antiarythmiques de classe IV et le méprobamate, l'hémoperfusion peut être proposée en cas d'intoxication grave ne répondant pas rapidement à un traitement symptomatique 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 pour mise en œuvre rapide d'une assistance circulatoire en cas d'échec. Enfin, assistance circulatoire et EEC peuvent être associées.

La liaison protéique souvent élevée de ces produits n'est pas un facteur limitant, l'adsorption étant efficace jusqu'à 90 % de liaison aux protéines [14]. 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 rebond témoigne d'une épuration probablement simultanée des différents compartiments en rapport avec une constante de vitesse de diffusion rapide. Toutefois, une réaggravation du tableau clinique avec réascension des taux sériques peut justifier d'une prolongation de l'épuration.

Alcools et glycols

L'éthylène glycol et le méthanol ainsi que leurs métabolites toxiques sont caractérisés par un faible PM, une absence de fixation aux protéines plasmatiques et un très faible VD. En cas d'intoxication sévère, l'hémodialyse permet, non seulement de réduire la demi-vie de la molécule mère, mais également d'épurer ses métabolites, et de corriger les anomalies métaboliques (acidose), et/ou de suppléer à l'insuffisance rénale, en particulier dans le cas de l'éthylène glycol. C'est

donc la méthode d'épuration de référence en parallèle du traitement antidotique [31,75,76].

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 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 (poumons notamment) dans lequel la concentration maximale est atteinte environ cinq heures après l'ingestion [77–79]. 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 [80,81]. Ces constatations ont conduit à proposer la réalisation de séances d'hémoperfusion itératives ou continues avec des résultats contradictoires en termes de mortalité [80–82], mais plus efficaces que les autres méthodes d'EEC [83,84]. En fait, l'élément majeur est la précocité de l'épuration pour : limiter au maximum la fixation dans le compartiment profond à échanges lents et surtout éviter les lésions tissulaires qui conditionnent le pronostic [78–80].

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 [85]. 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 [86]. Cependant, tout comme l'immunothérapie, l'EEC 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.

Méthémoglobinémie et/ou hémolyse toxiques

En toxicologie, l'exsanguinotransfusion est envisagée uniquement en cas de méthémoglobinémie, associée ou non à une hémolyse intravasculaire, ne répondant pas au traitement

symptomatique. Les rares sulfhémoglobinémies graves justifient également de l'exsanguinotransfusion. Il ne s'agit donc pas en tant que telle d'une méthode d'EEC des toxiques [87,88].

L'exsanguinotransfusion consiste à réaliser dans le même temps une soustraction de sang total d'importance variable par rapport à la masse sanguine et un apport transfusionnel pour équilibrer la soustraction (érythrocytes et substitution plasmatisque) [25].

L'indication d'exsanguinotransfusion peut être posée d'emblée :

- en cas d'intoxication grave mettant en jeu le pronostic vital immédiat : coma, convulsion, état de choc, troubles du rythme, acidose métabolique, ce qui correspond à un taux de méthémoglobine supérieur à 55 % de l'hémoglobine totale. Des taux supérieurs à 70 % correspondent à une dose létale en l'absence de traitement adapté ;

Tableau 4 Résumé des principales indications des EEC en toxicologie

Molécules	Indications	Méthodes d'EEC
Acide valproïque	• Taux plasmatique > 900 mg/l • Coma, choc	HD >> HP
Méprobamate	• Hyperammoniémie — pH ≤ 7,10 malgré Levocarnyl® • Choc réfractaire ^a	HD Considérer ECMO VA
Lithium	• Lithémie > 4 mmol/l avec coma et/ou convulsions • Lithémie entre 2 et 4 mmol/l avec coma et/ou convulsions malgré expansion volémique • ↑ lithémie malgré expansion volémique et insuffisance rénale NB : surtout en cas d'intoxication aiguë sur chronique	• HD d'emblée • HD • HD
Théophylline	• Taux plasmatique > 100 mg/l • Coma convulsions et/ou troubles du rythme cardiaque ne répondant pas au traitement symptomatique	HP ou HD
Acide acétylsalicylique	• Taux plasmatique > 1 g/l • Persistance acidose métabolique (pH < 7,20) malgré alcalinisation	HD
Metformine	• Taux plasmatique > 10 mg/l • Acidose lactique	HD prolongée ou répétée
Antiarythmiques de classe I Phénytoïne Carbamazépine Bêtabloquants avec ESM Antidépresseurs cycliques	• Choc réfractaire ^a	HP >> HD Considérer ECMO VA
Antiarythmiques de classe IV		HP >> HD Considérer ECMO VA
Alcools et glycols	• Methanolémie > 0,5 g/l et/ou troubles visuels • Éthylène-glycolémie > 1 g/l et/ou insuffisance rénale • Dans les 2 cas : acidose métabolique persistante malgré traitement antidotique	HD
Paraquat	• Dose supposée ingérée > 10 ml	HP (précoce +++)
Colchicine	• Dose supposée ingérée > 0,5 mg/kg	HP (précoce +++)
Méthémoglobinémie et/ou hémolyse toxique	• Méthémoglobinémie > 55 % • Échec du traitement par bleu de méthylène	Exsanguinotransfusion 1,5 à 2 masses sanguines

EEC : épuration extracorporelle ; HD : hémodialyse ; HP : hémoperfusion ; ESM : effet stabilisant de membrane ; ECMO VA : ECMO veinoartérielle.

^a Pour la définition voir Mégarbane et al. [64].

- en cas d'intoxication par un toxique méthémoglobinisant et hémolysant, notamment l'aniline, le nitrotoluène et ses dérivés (explosifs), le chlorate de soude où l'exsanguino-transfusion est la seule alternative thérapeutique ;
- en cas de sulfhémoglobinémie massive, car dans cette situation le bleu de méthylène est inefficace.

L'indication d'exsanguinotransfusion peut être posée secondairement en l'absence d'amélioration après administration de bleu de méthylène à 1 % (1 à 2 mg/kg, à répéter en cas d'échec, la dose totale ne devant pas dépasser 7 mg/kg).

Le volume sanguin à échanger est généralement élevé, correspondant à 1,5, voire 2 masses sanguines. Le but est de ramener rapidement le taux de méthémoglobinémie dans une zone peu symptomatique, inférieure à 15–20 %.

Conclusion

L'abondante littérature médicale, y compris récente, témoigne sinon de l'efficacité, du moins de l'intérêt des équipes spécialisées en toxicologie pour l'EEC de certains produits, en complément bien évidemment des traitements symptomatiques, spécifiques et/ou antidotiques. Malheureusement, les niveaux de preuve sont assez faibles. Une synthèse des principales indications de l'EEC au cours des intoxications aiguës est proposée sur le Tableau 4.

Les analyses et recommandations déjà publiées du groupe EXTRIP confirment la place prépondérante de l'hémodialyse. Cependant, l'hémo perfusion suscite un regain d'intérêt, sauf pour les produits clairement dialysables. Il faudra suivre les publications à venir de ce groupe, car les molécules qu'ils se sont proposé initialement d'étudier n'ont pas encore toutes fait l'objet de recommandations. Par ailleurs, leurs analyses pourront sans doute servir de base à des travaux prospectifs dans le domaine.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, et al (2006) Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation* 15:332–42
- Patel N, Bayliss GP (2015) Developments in extracorporeal therapy for the poisoned patient. *Adv Drug Deliv Rev* 1:3–11
- Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, et al (2012) The EXTRIP (EXtracorporeal Treatments In Poisoning) workgroup: guideline methodology. *Clin Toxicol* 5:403–13
- Ghannoum M, Nolin TD, Lavergne V, Hoffman RS (2011) Blood purification in toxicology: nephrology's ugly duckling. *Adv Chronic Kidney Dis* 18:160–6
- Jaeger A (1999) Mécanismes de toxicité, toxicocinétique, toxicodynamie. In: *Intoxications aiguës*. Elsevier Ed, pp 38–60
- Bismuth C (1981) Évaluation de l'hémo perfusion sur charbon en toxicologie aiguë. In: *Hémo perfusion — Échanges plasmatiques en réanimation*. Expansion scientifique française Ed, Paris, pp 109–18
- Jaeger A (1999) Épuration des toxiques au cours des intoxications aiguës : méthodes et indications. In: *Intoxications aiguës*. Elsevier Ed, Paris, pp 162–78
- Hanson P, Jaeger A (2006) Décontamination et élimination des toxiques médicamenteux. *Réanimation* 15:374–82
- Ouellet G, Bouchard J, Ghannoum M, Decker BS (2014) Available extra-corporeal treatments for poisoning: overview and limitations. *Semin Dial* 27:342–9
- Bouchard J, Roberts DM, Roy L, et al (2014) Principles and operational parameters to optimize poison removal with extracorporeal treatments. *Semin Dial* 27:371–80
- De Pont TM (2007) Extracorporeal treatment of intoxications. *Curr Opin Crit Care* 13:668–73
- Ghannoum M, Darren M, Roberts, et al (2014) A stepwise approach for the management of poisoning with extracorporeal treatments. *Semin Dial* 27:362–70
- Ghannoum M, Bouchard J, Thomas D, et al (2014) Hemoperfusion for the treatment of poisoning: technology, determinants of poison clearance, and application in clinical practice. *Semin Dial* 27:350–61
- Kawasaki CI, Reiko N, Hayano SUS, et al (2005) How tightly can a drug be bound to a protein and still be removable by charcoal hemoperfusion in overdose cases? *Clin Toxicol* 43:95–9
- Reiter K (2002) In vitro removal of therapeutic drugs with a novel adsorbent system. *Blood Purif* 20:380–8
- Sen S, Ratnaraj N, Davies NA, et al (2003) Treatment of phenytoin toxicity by the molecular adsorbents recirculating system (MARS). *Epilepsia* 44:265–7
- Harry P, Gamelin L (2006) Épuration extrarénale en toxicologie. In: *Les circulations extracorporelles en réanimation*. Elsevier Ed, Paris pp 339–53
- Gibson TP, Atkinson AJ (1978) Effect of changes in intercompartment rate constants on drug removal during hemoperfusion. *J Pharm Sci* 167:1178–9
- Pond S, Rosenberg J, Benowitz NL, Takki S (1979) Pharmacokinetics of haemoperfusion for drug overdose. *Clin Pharmacokinet* 4:329–54
- Garella S (1988) Extracorporeal techniques in the treatment of exogenous intoxications. *Kidney Int* 33:735–54
- Winchester JF (2002) Dialysis and hemoperfusion in poisoning. *Adv Ren Replace Ther* 9:26–30
- Saulnier F, Onimus T, Lubret R, et al (2010) Hémo perfusion en toxicologie. *Réanimation* 19:568–80
- Holubek W, Hoffman R, Goldfarb D, Nelson L (2008) Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney Intern* 74:1327–34
- Tank JE, Palmer BF (1993) Simultaneous “in series” hemodialysis and hemoperfusion in the management of valproic acid overdose. *Am J Kidney Dis* 22:341–4
- Saulnier F, Lenci H, Onimus T, et al (2006) Exsanguinotransfusion. Elsevier Ed, Paris, pp 587–600
- Cameron RJ, Hungerford P, Dawson AH (2002) Efficacy of charcoal hemoperfusion in massive carbamazepine poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 40:507–12
- Juurink DN, Gosselin S, Kielstein JT, et al (2015) Extracorporeal treatment for salicylate poisoning. Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Ann Emerg Med* 66:165–81
- Ghannoum M, Wiegand TJ, Liu KD, et al (2015) Extracorporeal treatment for theophylline poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 53:215–29

29. Ghannoum M, Laliberté M, Nolin TD, et al (2015) Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 53:454-65
30. Ghannoum M, Yates C, Galvao TF, et al (2014) Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 52:993-1004
31. Roberts DM, Yates C, Megarbane B, et al (2014) Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med* 43:461-72
32. Shalkham AS, Kirrane BM, Hoffman RS, et al (2006) The availability and use of charcoal hemoperfusion in the treatment of poisoned patients. *Am J Kidney Dis* 48:239-41
33. Wittebole X, Hantson P (2011) Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARSTM) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin Toxicol (Phila)* 49:782-93
34. Tyagi PK, Winchester JF, Feinfeld DA (2008) Extracorporeal removal of toxins. *Kidney Int* 74:1231-3
35. Franssen EJJ, Van Essen GG, Portman AT, et al (1999) Valproic acid toxicokinetics: serial hemodialysis and hemoperfusion. *Ther Drug Monit* 21:289-92
36. Singh SM, McCormick BB, Mustata S, et al (2004) Extracorporeal management of valproic acid overdose: a large regional experience. *J Nephrol* 17:43-9
37. Thanacoody RHK (2009) Extracorporeal elimination in acute valproic acid poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 47:609-16
38. Kawasaki C, Nishi R, Uekihara S, et al (2000) Charcoal hemoperfusion in the treatment of phenytoin overdose. *Am J Kidney Dis* 35:323-6
39. Eyer F, Felgenhauer N, Pfab R, et al (2008) Treatment of severe intravenous phenytoin overdose with hemodialysis and hemoperfusion. *Med Sci Monit* 14:CS145-CS8
40. De Schoenmakere G, De Waele J, Terryn W, et al (2004) Phenytoin intoxication in critically ill patient. *Am J Kidney* 45:189-92
41. Chetty M, Sarkar P, Aggarwal A, Sakhuja V (2003) Carbamazepine poisoning: treatment with haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 18:220-1
42. Azak A, Kocak G, Huddam B, Duranay M (2012) Is conventional hemodialysis enough to manage carbamazepine intoxication? *Blood Purif* 33:225-6
43. Deshpande G, Meert KL, Valentini RP (1999) Repeat charcoal hemoperfusion treatments in life threatening carbamazepine overdose. *Pediatr Nephrol* 13:775-7
44. Bek K, Koçak S, Ozkaya O, et al (2007) Carbamazepine poisoning managed with haemodialysis and haemoperfusion in three adolescents. *Nephrology* 12:33-5
45. Peces R, Azorin S, Peces C, Selgas R (2010) Prolonged haemoperfusion as treatment for acute carbamazepine poisoning. *Nefrologia* 30:127-30
46. Pilapil M, Petersen J (2008) Efficacy of hemodialysis and charcoal hemoperfusion in carbamazepine overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 46:342-3
47. Payette A, Ghannoum M, Madore F, et al (2014). Carbamazepine poisoning treated by multiple extracorporeal treatments. *Clin Nephrol* 83:184-8
48. Goktas U, Kati I, Yuce HH (2010) Management of a severe carbamazepine overdose with continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Emerg Med* 28:206.e1-2
49. Frank RD, Kierdorf HP (2000) Is there a role for hemoperfusion/hemodialysis as a treatment option in severe tricyclic antidepressant intoxication? *Int J Artif Organs* 23:618-23
50. Durakovic Z, Plavsky F, Ivanovic D, et al (1982) Resin hemoperfusion in the treatment of tricyclic antidepressant overdose. *Artif Organs* 6:205-7
51. Ash SR, Levy H, Akmal M (2002) Treatment of severe tricyclic antidepressant overdose with extracorporeal sorbent detoxification. *Adv Ren Replac Ther* 9:31-41
52. Bek K, Ozkaya O, Mutlu B, et al (2008) Charcoal haemoperfusion in amitriptyline poisoning: experience in 20 children. *Nephrology* 13:139-47
53. Jacobsen D, Wiik-Larsen E, Saltvedt E, Bredesen JE (1987) Meprobamate kinetics during and after terminated hemoperfusion in acute intoxications. *Clin Toxicol* 25:317-31
54. Tasdemir HA, Yildiran A, Islek I, et al (2002) Haemoperfusion may be useful in phenprobamate and polypharmacy intoxication of paediatric patients. *Nephrol Dial Transplant* 17:941
55. Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, et al (1993) When should dialysis be performed in lithium poisoning? A kinetic study in 14 cases of lithium poisoning. *Clin Toxicol* 31:429-47
56. Mullins ME, Pinnick RV, Terhes JM (1999) Life — threatening diphenhydramine overdose treated with charcoal hemoperfusion and hemodialysis. *Ann Emerg Med* 33:104-7
57. Wang SQ, Li CS, Song YG (2009) Multiply organ dysfunction syndrome due to tramadol intoxication alone. *Am J Emerg* 27:903.e5-7
58. Heath A, Knudsen K (1987) Role of extracorporeal drug removal in acute theophylline poisoning. *Med Toxicol* 2:294-308
59. Shannon MW (1997) Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. *Acad Emerg Med* 4:674-8
60. Higgins RM, Connolly JO, Hendry BM (1998) Alkalinization and hemodialysis in severe salicylate poisoning: comparison of elimination techniques in the same patients. *Clin Nephrol* 50:178-83
61. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F (2009) Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 37:2191-6
62. Lalau JD, Andrejak M, Morinière P, et al (1989) Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetics treated by metformin: a study of metformin elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 27:285-8
63. Guo PY, Storsley LJ, Finkle SN (2006) Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: recovery after massive overdoses of metformin. *Semin Dial* 19:80-3
64. Mégarbane B, Adujar P, Delahaye A, et al (2003). Acute poisoning with membrane stabilizing agents: analysis of the predictive parameters of non-responsiveness to conventional therapies. *J Toxicol Clin Toxicol* 41:553-4
65. Braden GL, Fitzgibbons JP, Germain MJ, Ledewitz HM (1986) Hemoperfusion for treatment of N-acetylprocainamide intoxication. *Ann Intern Med* 105:64-5
66. Domoto DT, Brown WW, Bruggensmith P (1987) Removal of toxic levels of N-acetylprocainamide with continuous arteriovenous hemofiltration or continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Ann Intern Med* 106:550-2
67. Kar PM, Kellner K, Ing TS, Leehey DJ (1992) Combined high-efficiency hemodialysis and charcoal hemoperfusion in severe N-acetylprocainamide intoxication. *Am J Kidney Dis* 4:403-6
68. Aoyama N, Sasaki T, Yoshida M, et al (1999) Effect of charcoal hemoperfusion on clearance of cibenzone succinate (cifenline) poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 37:505-8
69. Meeus R, Verpooten GA, De Paep R, et al (2008) Cibenzone intoxication: effect of combined hemoperfusion-hemodialysis on plasma clearance. *Clin Toxicol (Phila)* 46:303-6
70. Boereboom FTJ, Ververs FT, Meulenbelt J, van Dijk A (2000) Hemoperfusion is ineffectual in severe chloroquine poisoning. *Crit Care Med* 28:3346-50
71. Anthony T, Jastremski M, Elliott W, et al (1986) Charcoal hemoperfusion for the treatment of a combined diltiazem and metoprolol overdose. *Ann Emerg Med* 15:1344-8

72. Saulnier F, Durocher A, Klug D, et al (1989) Intoxication massive par le diltiazem. Intérêt de l'hémo-perfusion. *Rean Soins Intens Med Urg* 5:470
73. Roberts DM, Roberts JA, Boots RJ, et al (2008) Lessons learnt in the pharmacokinetic analysis of the effect of haemoperfusion for acute overdose with sustained-release diltiazem. *Anaesthesia* 63:714-8
74. Pichon N, Dugard A, Clavel M, et al (2012) Extracorporeal albumin dialysis in three cases of acute calcium channel blocker poisoning with life threatening refractory cardiogenic shock. *Ann Emerg Med* 6:540-4
75. Zakharov S, Pelclova D, Vavratil T, et al (2014) Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int* 86:199-207
76. Lachance P, Mac-Way F, Desmeules S, et al (2015) Prediction and validation of hemodialysis duration in acute methanol poisoning. *Kidney Int* 88:1170-7
77. Houze P, Baud FJ, Mouy R, et al (1990) Toxicokinetics of paraquat in humans. *Hum Exp Toxicol* 9:5-12
78. Gil HW, Hong JR, Jang SH, Hong SY (2014) Diagnostic and therapeutic approach for acute paraquat intoxication. *J Korean Med Sci* 29:1441-9
79. Yang TS, Chang YL, Yen CK (1997) Haemoperfusion treatment in pigs experimentally intoxicated by paraquat. *Hum Exp Toxicol* 16:709-15
80. Kang MS, Gil HW, Yang JO, et al (2009). Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination. *J Korean Med Sci* 24:S156-60
81. Böhrer J, Riegel W, Keller E, et al (1992) Continuous arteriovenous haemoperfusion (CAVHP) for treatment of paraquat poisoning. *Nephrol Dial Transplant* 7:875-8
82. Castro R, Prata C, Oliveira L, et al (2005) Paraquat intoxication and hemocarboperfusion. *Acta Med Port* 18:423-31
83. Koo JR, Kim JC, Yoon JW, et al (2002) Failure of continuous venovenous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning. *Am J Kidney Dis* 39:55-9
84. Gao Y, Zhang X, Yang Y, Li W (2015) Early haemoperfusion with continuous venovenous haemofiltration improves survival of acute paraquat poisoned patients. *J of Int Med Res* 43:26-32
85. Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, et al (1995) Treatment of severe colchicine overdose with colchicine specific Fab fragments. *N Engl J Med* 332:642-5
86. Mounier-Vehier C, Saulnier F, Durocher A, et al (1989) Intoxication aiguë par la colchicine : intérêt de dosages intra-érythrocytaires. *Nouv Presse Med* 18:1755
87. Mier RJ (1988) Treatment of aniline poisoning with exchange transfusion. *J Toxicol Clin Toxicol* 26:357-64
88. Southgate HJ, Masterson R (1999) A case study approach: prolonged methaemoglobinaemia due to inadvertent dapsone poisoning; treatment with methylene blue and exchange transfusion. *J R Soc Promot Health* 119:52-5