

Quelle utilisation fait-on des émulsions lipidiques dans les cas d'intoxication?

France Dion

Exposé de la question

L'Institut national de santé publique du Québec a inclus les émulsions lipidiques dans la « Mise à jour sur les antidotes et sur leur stockage en établissement de santé » publiée en décembre 2007¹. On y suggère de conserver les émulsions lipidiques de façon à les rendre disponibles en moins de 30 minutes dans le cas de surdosage ou d'intoxication aux anesthésiques locaux. Quelles sont les données appuyant cet usage et peut-on utiliser les émulsions lipidiques en tant qu'antidote pour d'autres types d'intoxication?

Réponse à la question

L'administration d'émulsions lipidiques dans les cas d'intoxication n'est appuyée que par des études animales et des rapports de cas chez les humains^{2,3}. En 2006, on a rapporté leur première utilisation comme antidote chez l'homme^{2,4}. Une perfusion d'Intralipid^{MD} à 20 % avait alors été utilisée pour convertir une asystolie secondaire à un surdosage de bupivacaïne et de mépivacaïne après vingt minutes de réanimation sans succès⁴. La reprise du rythme sinusal s'est faite dans les quinze secondes qui ont suivi la dose de charge et a permis le retour d'une pression artérielle détectable et d'une fréquence cardiaque à 90 pulsations par minute⁴. D'autres auteurs ont par la suite rapporté qu'une émulsion lipidique a permis de renverser une asystolie induite par des doses élevées de ropivacaïne ayant entraîné, entre autres, des convulsions et des extrasystoles ventriculaires⁵. Son efficacité est aussi rapportée lors d'intoxications n'ayant pas mené à un arrêt cardiaque, comme lorsqu'un patient a développé des convulsions et un collapsus cardiovasculaire secondaire à l'administration de levobupivacaïne⁶.

Au total, 39 cas cliniques rapportent l'usage d'émulsions lipidiques comme antidote lors d'intoxications aux anesthésiques locaux (AL), et seulement 16 parmi ceux-ci ont été publiés³. Elles permettraient la normalisation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, du complexe QRS ainsi que la conversion de la torsade de pointes, de la fibrillation ventriculaire et de l'asystolie en rythme sinusal³.

À la suite des résultats encourageants obtenus lors d'intoxications aux AL, les émulsions lipidiques ont été étudiées sur les animaux lors d'intoxications à d'autres agents³. La première utilisation du genre chez l'humain a été réalisée chez une jeune femme de dix-sept ans ayant fait un arrêt cardiaque de 70 minutes réfractaire aux

mesures de réanimation standard après l'ingestion volontaire de bupropion, de lamotrigine et d'amphétamines⁷. Moins d'une minute après l'administration de 100 mL d'émulsion lipidique, les signes vitaux et la circulation se sont rétablis⁷. L'efficacité a aussi été rapportée lors d'un coma qui faisait suite à une intoxication à la sertraline, à la quétiapine et aux benzodiazépines, lors de convulsions associées à une intoxication à des antidépresseurs tricycliques, lors d'hypotension réfractaire due au vérapamil à libération prolongée, à l'aténolol ou à leur association et lors de torsade de pointes secondaire à l'halopéridol^{3,8,9}.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action par lequel les émulsions lipidiques peuvent renverser une intoxication aux anesthésiques locaux ou à d'autres molécules n'est pas encore clairement connu et pourrait varier d'une toxine à l'autre^{1,10}. Cependant, trois principales hypothèses sont avancées :

Augmentation du compartiment plasmatique lipidique

La toxine liposoluble est extraite du compartiment plasmatique aqueux et des tissus pour être solubilisée favorablement dans l'émulsion lipidique^{1-3,8-10}. Une forte liaison aux lipides empêche la toxine d'atteindre son tissu cible ou la déplace littéralement de son site d'action pour en diminuer la biodisponibilité^{1-3,8-10}. Les molécules ayant un coefficient de partage octanol/eau élevé, comme la bupivacaïne ou le bupropion, seraient alors celles qui pourraient bénéficier davantage de cet antidote^{1-3,8-10}.

Modulation du métabolisme du myocarde

Les acides gras sont le substrat énergétique préférentiel du cœur au repos alors que, dans la mitochondrie, leur oxydation fournit 90 % de l'énergie nécessaire à la contraction cardiaque^{1,2,9-11}. L'administration d'une émulsion lipidique lors d'intoxication aux AL semble particulièrement indiquée, étant donné que les AL, comme la bupivacaïne, affectent l'apport énergétique au myocarde en inhibant le transport et l'oxydation des acides gras^{1,2,9-11}.

France Dion, B.Pharm., M.Sc. est pharmacienne à l'Hôpital Hôtel-Dieu du Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Action sur les canaux ioniques

En intoxication, le blocage des canaux sodiques et calciques peut causer des troubles du rythme et une dépression myocardique, puisqu'ils sont essentiels à la génération et à la propagation des potentiels d'action à l'origine de la contraction cardiaque^{1,2,9}. Les acides oléiques et linoléiques, constituants des préparations d'émulsions lipidiques, activent les canaux calciques de façon importante et rapide (deux minutes pour l'acide oléique)^{1,2,9}. Ils sont associés à une augmentation du calcium cytosolique et à une amélioration de la performance myocardique^{1,2,9}.

Indication

Il est encore prématuré de considérer cet agent comme traitement de première intention lors d'intoxication par manque du recul nécessaire pour juger de son efficacité réelle et de son innocuité¹⁰. Son utilisation devrait alors être réservée aux patients ne répondant pas aux manœuvres standards de réanimation^{1,12}. À ce jour, la littérature médicale appuie son utilisation dans les cas suivants :

1. Perte de conscience avec ou sans convulsions, collapsus cardiovasculaire ou arrêt cardiaque causé par un AL, comme la bupivacaïne, la mépivacaïne, la prilocaïne, la ropivacaïne ou la lidocaïne. Le traitement devrait être entrepris dès le début de la réanimation^{1,12}. Cette utilisation est appuyée entre autres par les lignes directrices de l'American Society of Critical Care Anesthesiologists & The American Society of Anesthesiologists, Committee on Critical Care Medicine et par les lignes directrices de l'Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland auxquelles souscrit l'Australian and New Zealand College of Anaesthetists^{13,14}.
2. En tant que solution de secours, après que les mesures standards ont échoué, lors d'astolie provoquée par une intoxication à des bloqueurs des canaux sodiques ou à des médicaments liposolubles, comme le vérapamil, le propranolol, l'aténolol, le carvedilol, le bupropion, la clomipramine, la quétiapine, l'amlodipine, l'amitryptiline, la doxépine, la carbamazépine, la chlorpromazine ou la lamotrigine^{3,7,12}.

Mode d'administration

Plusieurs émulsions lipidiques ont été utilisées dans les différents rapports de cas. À l'heure actuelle, on ne peut faire aucune recommandation sur le type d'émulsion à privilégier, mais on favorise l'usage de concentrations de 20 %. Des régimes posologiques très variés ont été utilisés pour traiter différentes intoxications.

On rapporte des doses de charge variant entre 1 et 3 mL/kg et des perfusions de maintien allant de 0,2 à 0,5 mL/kg/min utilisées pendant une durée variant entre

15 minutes et 6 heures^{3,10,11}. On propose le recours à une dose maximale totale de 8 mL/kg au-delà de laquelle l'efficacité additionnelle serait minime^{1,11}. À la lumière des connaissances actuelles, on peut recommander la posologie suivante^{1-3,11-14} :

- Dose de charge : 1,5 mL/kg en 1 minute;
- Perfusion de maintien : 0,25 à 0,5 mL/kg/min pendant 30 à 60 minutes;
- Répéter le bolus une à deux fois toutes les 5 minutes au besoin si l'astolie persiste.

Précautions

Une allergie croisée est possible avec les œufs et le soya¹². Seuls trois types d'événements indésirables ont été rapportés lors de l'usage d'émulsions lipidiques en tant qu'antidote : une augmentation de l'amylase sérique sans signes de pancréatite, une interférence avec le bilan lipidique et une hématurie probablement sans lien avec l'émulsion lipidique^{3,8}.

Il semblerait possible que le compartiment plasmatique lipidique puisse augmenter l'absorption du toxique liposoluble par le tube digestif ou diminuer l'efficacité des agents donnés en concomitance lors de la réanimation^{1,12}. Par contre, dans la plupart des cas rapportés, on avait administré certains agents, comme l'atropine, le calcium, le bicarbonate, l'insuline ou le flumazénil³. Notons que l'on ne doit pas utiliser le propofol pour remplacer des émulsions lipidiques⁸.

Conclusion

Aucune étude portant sur l'humain n'appuie l'efficacité et la sécurité des émulsions lipidiques comme antidote. Par contre, plusieurs rapports de cas mentionnent leur utilisation principalement lors d'intoxication par les anesthésiques locaux. Leur administration ne doit en aucun cas retarder les manœuvres de réanimation standards. Les émulsions lipidiques peuvent aussi être envisagées en tant que solution de secours lors d'arrêt cardiaque secondaire à une intoxication par un médicament liposoluble.

Pour toute correspondance :

France Dion

Hôpital Hôtel-Dieu du CHUM

Département de pharmacie

3840, rue Saint-Urbain

Montréal (Québec) H2W 1T8

Téléphone : 514 890-8000, poste 14072

Télécopieur : 514 412-7205

Courriel : france.fd.dion.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Centre de toxicologie, Institut national de santé publique du Québec et Centre antipoison du Québec. Mise à jour sur les antidotes et sur leur stockage en établissement de santé. Bulletin d'information toxicologique 2007;23:1-7.

2. Cottrel M, Nguyen BV, Guilloüët M, Deredec R, Pondaven E, LAZOU D et coll. Les émulsions lipidiques dans les intoxications aux stabilisants de membrane. *Réanimation* 2008;17:670-5.
3. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *ClinToxicol (Phila)* 2010;48:1-27
4. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20 % lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-8.
5. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006;61:800-1.
6. Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman JG, Bedforth NM. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* 2007;62:516-8.
7. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB et coll. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008;51:412-5.
8. Leskiw U, Weinberg GL. Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really lifesaving? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:667-71.
9. Turner-Lawrence DE, Kerns Li W. Intravenous Fat Emulsion: A Potential Novel Antidote. *J Med Toxicol* 2008;4:109-14.
10. Corman SL, Skledar SJ. Use of lipid emulsion to reverse local anesthetic-induced toxicity. *Ann Pharmacother* 2007;41:1873-7.
11. Weinberg G. Lipid Rescue: resuscitation for cardiac toxicity. [en ligne] <http://www.lipidrescue.org> (site visité le 21 juillet 2011).
12. Bailey B, Blais R, Gaudreault P, Gosselin S, Laliberté M. Les antidotes en toxicologie d'urgence. 3e éd, Québec : Centre antipoison du Québec; 2009 p. 68-71.
13. Gabrielli A, O'Connor MF, Maccioli GA pour The American Society of Critical Care Anesthesiologists & The American Society of Anesthesiologists, Committee on Critical Care Medicine. Anesthesia Advanced Circulatory Life Support. [en ligne] <http://www.asahq.org/For-Members/Publications-and-Research/~media/For%2520Members/Publications/Other/Anesthesiology-CentricACLS.ashx> (site visité le 21 juillet 2011).
14. The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland. Guidelines for the Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity. [en ligne] <http://www.aagbi.org/publications/guidelines/docs/latotoxicity07.pdf> (site visité le 21 juillet 2011).