

Des émulsions de lipides pour sauver les patients gravement intoxiqués par cardiotoxiques : mythe ou réalité ?

Lipid emulsion to save lives of severely poisoned patients with cardiotoxicants: myth or reality?

B. Mégarbane

© SRLF et Springer-Verlag France 2014

C'est par hasard qu'un anesthésiste américain, Guy Weinberg, a découvert la capacité des émulsions lipidiques utilisées pour l'alimentation parentérale, à réduire voire réverser la toxicité cardiovasculaire des anesthésiques locaux injectés en surdose. À la suite de son étude fondatrice menée chez le rat en 1998 [1], un corpus impressionnant de publications expérimentales et cliniques a conduit les sociétés savantes d'anesthésie et de réanimation chirurgicale à recommander la mise à disposition d'émulsions lipidiques dans les chariots d'urgence au bloc opératoire et leur administration chez les patients présentant arythmie ventriculaire, collapsus ou arrêt cardiaque dans les suites de l'utilisation d'un anesthésique local.

Malgré l'absence d'explication définitive quant à leur mode d'action, le recours à ces formulations lipidiques s'est progressivement étendue et a même dépassé le cadre strict des anesthésiques locaux pour concerner celui des cardiotoxiques, cette fois-ci non plus injectés en surdose de façon accidentelle mais ingérés volontairement en excès à la suite d'une tentative de suicide. Plusieurs théories ont été avancées pour expliquer comment les lipides pouvaient traiter un patient intoxiqué en choc : théorie de l'éponge (*lipid sink*, les lipides permettant une séquestration du toxique en l'empêchant de se distribuer vers ses cibles cardiaques) ; théorie de l'effet cardiotonique direct ; théorie métabolique avec amélioration de la production énergétique mitochondriale ; et enfin, théorie de la modulation fonctionnelle des canaux calciques et sodiques inhibés par le toxique. Les données pharmacocinétiques humaines disponibles à ce jour sont encore insuffisantes pour accréditer l'une ou l'autre de ces théories. Néanmoins, même si la première hypothèse semble sédui-

sante, il est vraisemblable que le mécanisme d'action des lipides ne puisse être réduit à une modification de la distribution du toxique.

Il faut reconnaître que ce traitement est simple à utiliser avec une tolérance excellente. Rien à voir avec l'*extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) pour lequel des recommandations récentes vont être publiées par la SRLF et dont la réalisation en veino-artériel comme assistance circulatoire nécessite une équipe médicochirurgicale spécialisée [2]. Ainsi, le schéma recommandé est l'administration d'un bolus IV de 1,5 ml/kg d'émulsion lipidique à 20 % suivi par une perfusion continue de 0,25 ml/kg/min sans dépasser 12 ml/kg au total. Il serait donc difficile de ne pas se laisser tenter par un traitement aussi facile chez un patient intoxiqué et dont le pronostic vital est engagé, même sans être sûr d'un possible bénéfice.

Néanmoins, même si cette thérapeutique est désormais plébiscitée par les urgentistes et les toxicologues américains, il ne faudrait pas en surestimer l'intérêt et en élargir les indications. En effet, de nombreuses inconnues persistent encore : les lipides ne pourraient-ils pas réduire la biodisponibilité des traitements vitaux co-administrés comme les inotropes, augmenter l'absorption digestive du toxique encore présent dans le tractus intestinal, voire le maintenir en circulation de façon prolongée avec un risque de redistribution tardive ? Divers modèles animaux semblent confirmer ces craintes avec des conséquences délétères [3-5]. Que dire aussi des cas cliniques publiés où les lipides ont été administrés pour prévenir un collapsus chez un patient supposé avoir ingéré un cardiotoxique mais encore asymptomatique ? Que dire enfin de l'essai thérapeutique randomisé, utilisant les lipides pour réveiller les patients en coma toxique, avec comme résultat discutable, un gain d'un point de score de Glasgow mais, comme attendu, aucune modification significative du recours à l'intubation trachéale [6] ? En généralisant le recours indu aux lipides, on risque de d'observer l'apparition d'effets indésirables inutiles et sérieux (pancréatite, embolie graisseuse, insuffisance respiratoire aiguë).

B. Mégarbane (✉)
Réanimation médicale et toxicologique,
hôpital Lariboisière, Université Paris-Diderot,
INSERM U1144, 2 rue Ambroise Paré,
F-75010 Paris, France
e-mail : bruno-megarbane@wanadoo.fr

Ainsi, en raison de la difficulté de valider l'intérêt des émulsions lipidiques par un essai randomisé contrôlé chez le patient en choc toxique et malgré le niveau de preuve encore faible, il paraît licite, comme recommandé par l'*American College of Medical Toxicology* [7], l'*American Heart Association* et l'*European Resuscitation Council*, de ne pas priver de ce traitement simple un patient en état de choc ou en arrêt cardiaque réfractaire au traitement pharmacologique bien conduit comprenant vasopresseurs, inotropes et antidotes adaptés. Ce traitement ne se conçoit évidemment que si le toxique est liposoluble, l'efficacité prédite de séquestration du toxique par les émulsions lipidiques étant proportionnelle à sa constante de partition eau/octanol [8]. Il faudrait y rajouter que les lipides, désormais légitimes dans ce contexte, ne devraient pas surseoir à l'indication d'une ECMO si celle-ci avait été indiquée, mais au contraire permettre de gagner du temps, ces minutes si précieuses d'effervescence et parfois de grande inquiétude ou de solitude médicale, qui permettront l'arrivée au lit du patient, de l'équipe mobile d'ECMO et la mise en place de l'assistance extracorporelle, seule capable de réverser efficacement une situation désespérée.

Conflit d'intérêt : B. Mégarbane déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, et al (1998) Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 88:1071-5
2. Richard C, Argaud L, Blet A, et al (2014) Assistance extracorporelle au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (chez l'adulte et l'enfant, à l'exclusion du nouveau-né). Conférence de consensus organisée par la Société de réanimation de langue française. *Réanimation* (in press)
3. Kazemi A, Harvey M, Cave G, Lahner D (2011) The effect of a lipid emulsion on depth of anaesthesia following thiopental administration to rabbits. *Anaesthesia* 66:373-8
4. Perichon D, Turfus S, Gerostamoulos D, Gaudins A (2013) An assessment of the in vivo effects of intravenous lipid emulsion on blood drug concentration and haemodynamics following orogastric amitriptyline overdose. *Clin Toxicol* 51:208-15
5. Harvey M, Cave G, Shaw T (2013) Effect of intravenous lipid emulsion and octreotide on enteric thiopentone absorption; a pilot study. *Clin Toxicol* 51:117-8
6. Taftachi F, Sanaei-Zadeh H, Sepehrian B, Zamani N (2012) Lipid emulsion improves Glasgow coma scale and decreases blood glucose level in the setting of acute nonlocal anesthetic drug poisoning – a randomised controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16:38-42
7. American College of Medical Toxicology (2011) ACMT position statement: interim guidance for the use of lipid resuscitation therapy. *J Med Toxicol* 7:81-2
8. French D, Smollin C, Ruan W, et al (2011) Partition constant and volume of distribution as predictors of clinical efficacy of lipid rescue for toxicologic emergencies. *Clin Toxicol* 49:801-9