

COMMENT JE TRAITE...

L'intoxication massive aux bêta-bloquants : approches pharmacologiques et place de l'ECMO

P. HORWARD (1), B. LAMBERMONT (2), J-O. DEFRAIGNE (3), C. GURDEBEKE (4), P. MORIMONT (5)

RÉSUMÉ : Nous rapportons un cas d'intoxication sévère aux bêta-bloquants. Après l'échec des traitements pharmacologiques, la patiente a bénéficié d'une assistance circulatoire externe de type ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation ou oxygénation par membrane extracorporelle). Nous discutons des traitements pharmacologiques conventionnels et des traitements qui ont émergé durant cette dernière décennie, comme l'insulinothérapie à haute dose et les émulsions lipidiques. L'ECMO a fait des progrès importants ces dernières années et est devenue, à l'heure actuelle, la méthode d'assistance circulatoire externe de première ligne en cas de défaillance cardiaque et/ou respiratoire. Nous verrons sa place dans la prise en charge de l'intoxication massive aux drogues cardiodépressives.

MOTS-CLÉS : *Choc cardio-circulatoire - ECMO - Bêta-bloquant - Intoxication*

**HOW I TREAT ... SEVERE BETA-BLOCKER POISONING :
PHARMACOLOGICAL APPROACHES AND ECMO**

SUMMARY : We report the case of a woman with severe beta-blocker poisoning who, after failure of pharmacological therapy, was supported with an ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) device. We discuss conventional pharmacological treatments and other approaches that have emerged over the past decade such as high dose insulin therapy and lipid emulsions. Major advance has been achieved in the field of ECMO devices and their management. ECMO is now the first line device for refractory acute cardiac and/or pulmonary failure. Finally, we review the role of veno-arterial ECMO in cardiodepressive drug poisoning.

KEYWORDS : *Cardiogenic shock - ECMO - Beta-blockers - Poisoning*

INTRODUCTION

L'intoxication massive aux bêta-bloquants (BB) peut s'accompagner d'un choc cardio-circulatoire potentiellement mortel. Après une brève description d'un cas clinique, cet article fera le point sur les modalités de prise en charge thérapeutique pharmacologiques, classiques et innovantes, puis détaillera l'intérêt d'une assistance circulatoire externe de type ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation ou oxygénation par membrane extracorporelle).

CAS CLINIQUE

Madame BF, 31 ans, aux antécédents de dépression, est admise via le SMUR dans un hôpital périphérique pour une intoxication massive aux BB et aux benzodiazépines par ingestion de 3,6 g de propranolol et d'une centaine de comprimés de clonazépam 0,5 mg une heure avant l'appel des secours. A son admission, la

patiente est consciente et les paramètres hémodynamiques sont stables avec une pression artérielle (PA) mesurée à 120 /65 mmHg et une fréquence cardiaque à 64/min. Rapidement, elle présente une altération de l'état de conscience ainsi qu'une bradycardie et une hypotension réfractaire au remplissage et à l'atropine. Son débit cardiaque est mesuré à 1,5 l/min malgré des doses maximales de dobutamine (55 µg/kg/min), de noradrénaline (1,07 µg/kg/min) et d'isoprotérénol à 0,4 mg/h. Elle reçoit, sans effet, deux bolus de 5 mg de glucagon. L'absence de réponse aux traitements pharmacologiques et l'apparition de signes de défaillance multi-organique vont justifier son transfert vers un hôpital tertiaire pour la mise en place d'une assistance circulatoire externe de type ECMO. La patiente sera sevrée de l'ECMO 36 heures plus tard. Les suites seront simples et non compliquées. La patiente quittera l'unité de soins intensifs 48 heures après le retrait de l'ECMO.

DISCUSSION

En Belgique, pas moins de 12 BB sont commercialisés. Si tous bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques, leur profil pharmacologique est différent et dépend de plusieurs facteurs comme la cardiosélectivité, la présence ou non d'une activité intrinsèque, la liposolubilité (influençant, notamment, la voie d'élimination préférentielle, rénale ou hépatique), la durée d'action, ou encore, les propriétés anti-arythmiques ou stabilisantes des membranes.

(1) Candidat spécialiste, Service des Urgences, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Professeur de Clinique, (5) Chef de Clinique, Unité de Soins Intensifs Médicaux et Cardiologiques, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(3) Professeur Ordinaire, université de Liège, Chef de Service, Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire et Thoracique, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(4) Unité de Soins intensifs CHR de Verviers, Belgique.

Pour une même indication, le choix d'un BB se base sur le terrain clinique sous-jacent. L'effet toxique cardiovasculaire des BB est directement lié au blocage excessif des récepteurs bêta-adrénergiques. Les manifestations cliniques sont très variables en fonction de la molécule et de la dose ingérée. Elles vont de l'absence de symptôme au choc cardiogénique, en passant par une hypotension accompagnée de bradycardie ou de troubles du rythme.

L'intoxication aux BB est peu courante et, le plus souvent, involontaire. Aux Etats-Unis, en 2012, 10.485 cas d'intoxications aux BB seuls ont été recensés et 24.465 cas d'intoxications poly-médicamenteuses avec, entre autres, des BB; 13 % des intoxications étaient intentionnelles et seulement 0,7 % des patients ont présenté des effets secondaires majeurs dont 9 décès (1). Le facteur principal influençant la sévérité est la co-ingestion de drogues à visée cardiologique et, en particulier, d'antagonistes calciques (2). En l'absence de co-ingestion, c'est l'effet stabilisant des membranes qui détermine la sévérité, en favorisant les troubles du rythme. L'existence préalable d'une pathologie, la dose ingérée et le délai avant la mise en route d'un traitement adapté sont également des facteurs prédictifs d'une évolution péjorative. L'âge n'est pas corrélé avec une atteinte plus sévère (2). La liposolubilité de la molécule augmente la vitesse de résorption et son passage à travers la barrière hémato-encéphalique. En moyenne, l'effet clinique maximal est atteint dans les 6 heures suivant l'ingestion (3).

Le propranolol est un BB non cardiosélectif qui possède une grande liposolubilité et un effet stabilisant important des membranes, sans activité sympathicomimétique intrinsèque et très faiblement dialysable. Le pic de concentration est atteint en 1 à 4 heures après administration orale et le temps de demi-vie est de 3 à 6 heures pour des concentrations standard. Ce délai peut être augmenté en cas d'intoxication. La métabolisation est hépatique.

PRISE EN CHARGE MÉDICALE

A) RÉANIMATION INITIALE

La décontamination digestive par du charbon de bois activé est envisagée chez les patients conscients, avec un statut respiratoire et hémodynamique satisfaisant, dans les deux heures qui suivent l'ingestion.

L'intubation est indiquée en cas d'altération neurologique, d'hypoventilation par dépression centrale ou d'hyperventilation compensatrice consécutive à l'état de choc et en présence d'un bronchospasme.

L'intoxication aux BB entraîne une chute du débit cardiaque qui, associée à la diminution des résistances vasculaires systémiques (RVS), aboutit à une diminution de la pression de perfusion. Le but de la réanimation est de maintenir cette pression de perfusion tissulaire et d'assurer le métabolisme aérobie.

Le premier traitement est naturellement le remplissage vasculaire avec des solutions salines isotoniques. L'administration d'atropine est envisagée en cas de bradycardie significative. Elle sera administrée à raison d'un bolus de 0,5 à 1 mg toutes les 3 à 5 minutes, avec un maximum de 0,03 à 0,04 mg/kg (3). Dans les cas d'intoxications peu sévères, ces mesures sont, le plus souvent, suffisantes. Cependant, en cas d'intoxication significative, elles sont inefficaces et nécessitent des traitements spécifiques.

Nous discutons dans la suite, d'une part, les traitements conventionnels et reconnus tels que le calcium, le glucagon et les catécholamines et, d'autre part, des traitements émergents cette dernière décennie comme l'insulinothérapie à haute dose (IHD) et les émulsions lipidiques (EL).

B) TRAITEMENTS CONVENTIONNELS DES INTOXICATIONS SÉVÈRES

LE CALCIUM

L'augmentation du gradient de concentration transmembranaire de calcium augmente la force de contraction des myocytes. Chez le rongeur et le chien, le calcium permet de corriger l'inotropisme négatif induit par le propranolol, mais il n'a pas d'effet sur la bradycardie et les troubles de conduction (4). Des doses de 20 mg/kg de chlorhydrate de calcium par voie veineuse centrale ou de 60 mg/kg de gluconate calcique par voie périphérique, en 5 à 10 minutes, sont communément admises (5).

Une perfusion continue peut être utile. Le débit doit être titré en fonction de la réponse clinique.

LES AGONISTES ADRÉNERGIQUES

L'utilisation d'agonistes adrénergiques est un choix thérapeutique rationnel en cas d'in-

toxication aux BB. Plusieurs molécules existent en pratique. Elles se différencient par leur profil d'action au niveau des récepteurs alpha et bêta-adrénergiques. Aucune molécule n'a démontré seule sa supériorité. Le choix doit être guidé par le tableau hémodynamique du patient. En raison de la compétition avec les BB, il est souvent nécessaire d'utiliser des doses élevées de catécholamines, qui peuvent induire des effets secondaires délétères.

LE GLUCAGON

Le glucagon est la principale hormone hyperglycémisante. Via la stimulation de récepteurs différents des récepteurs adrénergiques, il active l'adénylate cyclase et augmente le taux d'AMPc intracellulaire. Il en résulte un effet inotrope et chronotrope positif, ce qui augmente le débit cardiaque et ainsi la PA. Depuis sa première utilisation, en 1973, de nombreux cas cliniques ont été rapportés dans la littérature quant à son efficacité dans l'intoxication aux BB. Toutefois, en 2003, un article de revue a mentionné l'absence d'étude pertinente montrant son efficacité chez l'homme (6). Chez l'animal, le glucagon augmente la fréquence cardiaque, mais pas la PA moyenne ni le taux de survie. L'évidence de l'utilisation du glucagon dans l'intoxication aux BB est donc limitée aux données issues de l'expérimentation animale. Cependant, étant donné le mécanisme d'action, les données chez l'animal et de nombreux rapports de cas montrant son efficacité clinique, le glucagon, à dose appropriée, peut être utilisé dans le traitement de l'intoxication aux BB après l'échec des catécholamines (6).

Un bolus de 5 mg en injection intraveineuse directe est la dose recommandée, elle peut être répétée après 10 à 15 minutes en l'absence de réponse clinique. L'effet du glucagon est transitoire. C'est pourquoi, en cas de réponse positive au bolus, une perfusion continue peut être mise en place à raison de 1 à 5 mg/h en fonction de la réponse (7). Dans notre cas clinique, la patiente n'a pas répondu au bolus de glucagon.

C) TRAITEMENTS ÉMERGENTS

L'INSULINOTHÉRAPIE À HAUTE DOSE (IHD)

L'insuline est la principale hormone hypoglycémisante. Ses effets inotropes positifs, connus depuis longtemps, combinés à une diminution des résistances vasculaires périphériques par son action au niveau de la NO synthase,

entraînent une augmentation du débit cardiaque et une meilleure perfusion tissulaire (8).

Depuis sa première utilisation, en 1999, comme antidote spécifique en cas d'intoxication aux BB, de nombreux rapports de cas ont relaté l'efficacité de l'IHD. Dans la revue de la littérature de Kerns en 2007, parmi 68 patients intoxiqués ayant bénéficié d'IHD, le taux de survie était de 85 % (5). Chez l'animal, l'IHD montre une supériorité par rapport au calcium, au glucagon, à l'épinéphrine et aux vasopresseurs en termes de débit cardiaque et d'augmentation de la survie dans les modèles canins et porcins de choc cardiogénique induit par le propranolol (9). Chez l'homme, vu le caractère de «secours» de la thérapeutique, il n'y a pas d'étude contrôlée randomisée qui démontre la supériorité de l'IHD par rapport aux traitements conventionnels. Cependant, au vu des données chez l'animal, de l'expérience clinique positive et de la relative sécurité du traitement, la plupart des auteurs recommandent l'utilisation de l'IHD après l'échec des thérapeutiques et antidotes conventionnels (5, 9, 10).

Le protocole d'administration de l'insuline reste cependant controversé. La plupart des cliniciens recommandent un bolus intraveineux de 1 U/kg, suivi d'une perfusion continue de 0,5 à 1 U/kg/h. Le délai moyen pour atteindre l'effet clinique voulu est de 15 à 60 minutes (10). Une perfusion de 15 à 30 g/h de glucose est nécessaire pour maintenir la glycémie, de même qu'une perfusion de 2,7 mmol/h KCl en moyenne ou 4,1 mmol/100 U d'insuline pour maintenir une kaliémie normale (10).

Les effets secondaires sont, évidemment, l'hypoglycémie et les troubles ioniques. Aucune arythmie maligne due à l'hypokaliémie n'a cependant été rapportée. Des échecs de la thérapeutique sont rapportés dans la littérature. Ils sont notamment expliqués par la co-ingestion de drogues à visée cardio-vasculaire, par une initiation trop tardive de l'IHD ou par des doses d'insuline insuffisantes (11).

LES ÉMULSIONS LIPIDIQUES (EL)

Les EL font partie, depuis plusieurs années, des recommandations en cas d'arrêt cardio-respiratoire dû un surdosage en anesthésique local. Il existe une étude sur le modèle d'intoxication au propranolol chez le lapin comparant les EL et l'IHD qui montre que l'IHD a un meilleur effet sur la PA (12).

Face à un certain nombre d'incertitudes concernant les mécanismes d'action et la pos-

sibilité d'interaction avec les drogues utilisées durant la réanimation comme l'adrénaline, ainsi que l'effet négatif possible de l'hypoxie et de l'acidose sur les EL, la plus grande prudence s'impose quant à l'utilisation systématique des EL (13-15). Elles ne doivent être envisagées qu'en dernier recours, après l'échec des autres thérapeutiques en cas d'intoxication avec des agents stabilisants des membranes (16).

L'ECMO («EXTRA-CORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION»)

L'ECMO est une assistance circulatoire et/ou respiratoire extra-corporelle permettant de maintenir une perfusion des organes et une oxygénation grâce à une membrane d'oxygénation. Elle est utilisée, depuis les années 70, notamment pour le traitement des syndromes de détresse respiratoire aigus sévères (SDRA). Dans la plupart des hôpitaux, la technique avait été abandonnée dans les années 80 en raison de problèmes de coagulation du circuit. L'amélioration de la biocompatibilité, une meilleure compréhension des mécanismes de coagulation et le développement de tests rapides pour mesurer ceux-ci ont redonné un nouvel essor à l'ECMO. En 2009, durant l'épidémie de la grippe H1/N1, l'utilisation de l'ECMO veino-veineuse en cas de SDRA a démontré un taux de mortalité inférieur à 25 % (17). Ces bons résultats ont suscité un nouvel intérêt.

L'ECMO s'impose actuellement comme la technique d'assistance circulatoire externe la plus abordable et la plus facile à mettre en place au lit du malade. Le circuit se compose d'une canule d'aspiration et d'une canule de réinjection, toutes deux mises en place par voie chirurgicale. Entre les deux, on trouve successivement, une pompe d'aspiration centrifuge, ensuite l'oxygénateur à diffusion, permettant d'oxygéner et de décarboxyler le sang, et, enfin, le réchauffeur avant la réinjection. La mise en œuvre de l'ECMO requiert une équipe pluridisciplinaire spécialisée et habituée à la technique. Elle nécessite plusieurs dizaines de minutes de préparation et de mise en place. Cette équipe est composée d'intensivistes, de chirurgiens vasculaires, de cardiologues, de perfusionnistes et d'infirmières de soins intensifs.

IL EXISTE DEUX TYPES D'ECMO :

- L'ECMO dite : «veino-veineuse» (VV) qui apporte une assistance respiratoire uniquement pour permettre une oxygénation et une

décarboxylation du sang en cas de défaillance pulmonaire. Dans cette configuration, la canule d'aspiration est placée par voie fémorale et aspire le sang de la veine cave inférieure après les veines sus-hépatiques. Une fois oxygéné, le sang est réinjecté par voie jugulaire au niveau de l'oreillette droite. Cette modalité suppose l'intégrité de la pompe cardiaque et permet de conserver un débit antérograde et pulsatile des organes. Son indication est l'hypoxémie ou l'hypercapnie réfractaire (18).

- L'ECMO dite «veino-artérielle» (ou VA), quant à elle, apporte, en plus d'une assistance respiratoire, une assistance circulatoire. Dans cette configuration, la canule d'aspiration est placée par voie fémorale dans l'oreillette droite. La réinjection se fait également par voie fémorale au niveau de l'aorte. Afin d'éviter l'ischémie de la jambe instrumentée, une canule de réinjection de plus petit calibre est placée dans l'artère fémorale du membre instrumenté. Le débit est ici rétrograde et non pulsatile et permet la perfusion des organes et le maintien du métabolisme aérobie. Son indication est le choc cardiogénique réfractaire aux thérapeutiques habituelles, qu'il soit d'origine médicale, interventionnelle ou chirurgicale, pour autant que la pathologie en cause soit réversible ou que le patient soit potentiellement admissible sur une liste de greffe cardiaque.

Les contre-indications à la mise en place de l'ECMO sont reprises dans le tableau I. Les complications principales de l'ECMO sont de deux ordres : celles liées à l'acte chirurgical en lui-même, et celles liées à l'anticoagulation

TABLEAU I. CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES ET RELATIVES DE L'ECMO

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
Lésions cérébrales irréversibles ischémiques ou hémorragiques	Age de plus de 65 ans
Néoplasie évolutive	Hypertension pulmonaire fixée
Choc septique ou hémorragique non contrôlé	Insuffisance hépatique terminale
Dissection aortique	Diabète à un stade «terminal»
Insuffisance aortique de grade III/IV	Contre-indications à l'anticoagulation
	Refus du patient.

excessive ou insuffisante, nécessaire pour éviter la coagulation du circuit. On retrouve, par exemple, l'hémorragie, que ce soit au niveau du site de canulation ou à distance, ou les phénomènes thrombo-emboliques tels que les accidents vasculaires cérébraux et les embolies pulmonaires. Les complications septiques ne sont pas rares avec, notamment, des infections au niveau des sites de canulation (20).

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude prospective contrôlée et randomisée sur l'utilisation de l'ECMO dans le cas d'intoxication aux BB et, plus largement, aux drogues cardio-dépressives. En 2013, la revue de littérature de Johnson et coll. identifiait 11 rapports de cas et 2 études de cohorte rétrospectives d'intoxication sévère avec des drogues cardiotoxiques ou des agents stabilisants des membranes (21). Sur les 11 cas, 8 patients ont survécu (76 %), dont 7 sans séquelle neurologique majeure.

Daubin et coll. ont publié une série de 17 cas, avec un taux de survie de 86 % (22). Masson et coll., quant à eux, ont publié une analyse rétrospective de cohorte comparant la survie, avec ou sans assistance circulatoire externe, chez les patients sévèrement intoxiqués (23). Au total, 14 patients sur 62 ont été traités par ECMO contre 48 avec les traitements conventionnels. A noter que 12 des 17 cas de Daubin et coll. ont été inclus dans la série de Masson et coll. (23). Le taux de survie global était de 86 % chez les patients traités par ECMO contre 48 % dans l'autre groupe. Une analyse de sous-groupes montrait une mortalité plus basse en cas d'intoxication aux BB. Il faut noter que ces deux études sont issues de la même institution où le programme d'ECMO est bien implanté et fait preuve d'une excellente coordination entre les différents intervenants. Le taux de survie serait peut être différent dans une institution moins expérimentée. La littérature médicale identifie donc 30 cas d'intoxication sévère aux cardio-dépresseurs traités par ECMO, avec un taux de survie moyen de 80 % (21-23). Au total, 20 patients sur 30 survivront sans séquelle neurologique majeure, soit 66 % (21). Malgré les nombreuses limites de ces études, elles semblent montrer le potentiel de l'ECMO chez les patients sévèrement intoxiqués aux cardiotropes, spécialement dans les centres possédant l'expertise de la technique.

L'ECMO est une assistance transitoire et non une solution définitive. Elle fait la transition, soit vers une guérison («bridge to recovery»), soit vers une transplantation («bridge to trans-

plant») ou encore vers une assistance ventriculaire gauche de longue durée en attendant une greffe («bridge to bridge»). L'ECMO est une technique relativement coûteuse et ne doit être utilisée que s'il existe une réelle chance d'aller vers une solution définitive. Cela passe par le respect des indications et des contre-indications (Tableau I).

CONCLUSIONS

L'intoxication massive aux BB est rapidement létale sans prise en charge adéquate. Les chances de réussite du traitement reposent sur l'anticipation et la reconnaissance précoce d'une situation grave. L'anamnèse détermine déjà le risque d'évolution péjorative. Si ce risque est élevé, le patient doit être orienté en extrahospitalier vers un centre de référence ECMO. Les mesures classiques de réanimation doivent être rapidement mises en œuvre, de même, que le test au glucagon. L'inefficacité de ces mesures doit être rapidement reconnue, pour alerter l'équipe spécialisée et permettre la mise en place de l'ECMO avant l'apparition d'une défaillance d'organe. Certains centres de référence disposent d'une équipe mobile capable de placer l'ECMO dans un hôpital extérieur avant de transférer le patient sous assistance vers le centre de référence. L'IHD et les EL semblent efficaces dans certains cas, mais leur utilisation n'est pas encore validée en pratique quotidienne. Les effets secondaires ne doivent pas être sous-estimés et ces traitements ne doivent pas retarder la mise en place de l'assistance circulatoire. A l'heure actuelle, seule l'ECMO permet de restaurer, avec certitude, une hémodynamique satisfaisante pour permettre une perfusion tissulaire adéquate. L'ECMO est donc la technique de choix pour le traitement des intoxications sévères aux BB, et plus largement aux cardiotropes, après l'échec des traitements conventionnels.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al.— Annual report of the Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS) : 29th Annual Report. *Clin Toxicol*, 2012, **50**, 1117.
2. Vucinić S, Joksović D, Jovanović D, et al.— Factors influencing the degree and outcome of acute beta-blockers poisoning. *Vojnosanit Pregl*, 2000, **57**, 619-23.
3. Lemkin E, Barrueto F Jr.— *Beta-blockers poisoning*. (2014). En ligne : <http://www.uptodate.com> - Consulté le 13 septembre 2014.

4. Love JN, Hanfling D, Howell JM.— Hemodynamic effects of calcium chloride in a canine model of acute propranolol intoxication. *Ann Emerg Med*, 1996, **28**, 114-115.
5. Kerns W.— Management of beta-adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity. *Emerg Med Clin North Am*, 2007, **25**, 309-331.
6. Bailey B.— Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J Toxicol*, 2003, **41**, 595-602.
7. Martin T.— *Advance life support in the poisoned patient (Tox ACLS)*. In Ford M, Delaney K, Ling L, Erikson T, Eds.- *Clinical Toxicology*- WB Saunders Company- Philadelphia, 2001, 12-20.
8. Farah A, Alousi A.— The action of insulin on cardiac contractility. *Life Science*, 1981, **29**, 975-1000.
9. Engebretsen K, Kaczmarek K, Morgan J, et al.— High dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol Rev*, 2011, **49**, 277-283.
10. Woodward C, Poumand A, Mazer-Amirshahi M.— High dose insulin therapy, an evidence based approach to beta-blocker/calcium channel blocker toxicity. *Daru*, 2014, **22**, 36.
11. Levine M, Boyer E.— Hyperinsulinemia-euglycemia therapy, a useful tool in treating calcium channel-blockers poisoning. *Crit Care*, 2006, **10**, 149.
12. Harvey M, Cave G, Lahner D, et al.— Insulin vs lipid emulsion in a rabbit model of severe propranolol toxicity: a pilot study. *Crit Care Res Pract*, 2011, 361737.
13. Cottrel M, Nguyen BV, Guilloët M, et al.— Les émulsions lipidiques dans l'intoxication aux stabilisants de membrane. *Réanimation*, 2008, **17**, 670-675.
14. Hiller D, Gregorio G, Ripper R, et al.— Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose : a threshold effect. *Anesthesiology*, 2009, **111**, 498-505.
15. Harvey M, Cave G, Kazemi A.— Intralipid infusion diminishes return of spontaneous circulation after hypoxic cardiac arrest in rabbits. *Anesth Analg*, 2009, **108**, 1163-1168.
16. Bailey B.— Institut National de Santé Publique du Québec, portail toxicologie clinique (2013).— *Réflexions sur l'utilisation de l'émulsion lipidique dans le traitement des intoxications*. En ligne : <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/reflexions-sur-l-utilisation-de-l-emulsion-lipidique-dans-le-traitement-des-intoxications> consulté le 15 Décembre 2015.
17. De Lange D, Sikma M, Meulenbelt J.— Extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of poisoned patients. *Clin Toxicol*, 2013, **51**, 385-393.
18. Morimont P, Batchinsky A, Lambermont B.— Update on the role of extracorporeal CO2 removal as an adjunct to mechanical ventilation in ARDS. *Crit Care*, 2015, **19**, 117.
19. Massion P, Ledoux D, Piret S, et al.— L'ECMO aux soins intensifs : intérêt chez le patient en choc cardiogénique réfractaire, en hypoxémie réfractaire ou en arrêt cardiaque. *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 23-28.
20. Morimont P, Lambermont B, Gaspard et al.— Molding thrombus of an ECMO cannula floating in the right atrium. *Intensive Care Med*, 2015, **41**, 1965 – 1966.
21. Johnson N, Gieski D, Allen S, et al.— A review of emergency cardiopulmonary bypass for severe poisoning by cardiotoxic drugs. *J Med Toxicol*, 2013, **9**, 54-60.
22. Daubin C, Lehoux P, Ivascau C, et al.— Extracorporeal life support in severe drug intoxication : a retrospective cohort study of seventeen cases. *Crit Care*, 2009, **13**, R138.
23. Masson R, Colas V, Parienti JJ, et al.— A comparison of survival with and without extracorporeal life support treatment for severe poisoning due to drug intoxication. *Resuscitation*, 2012, **83**, 1413-1417.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr P. Horward, Service des Urgences, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : pierrehorward@gmail.com