

Place des émulsions lipidiques intraveineuses en toxicologie

Lipid Resuscitation in Acute Poisoning

K. Jaffal · L. Chevillard · B. Megarbane

Reçu le 18 juillet 2017 ; accepté le 11 août 2017
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Résumé Un intérêt croissant est porté à l'utilisation des émulsions lipidiques intraveineuses (ELI) en toxicologie clinique depuis une dizaine d'années. Leur administration est à ce jour recommandée uniquement en cas d'arrêt cardio-respiratoire secondaire à une intoxication à la bupivacaïne et en cas d'échec des mesures de réanimation standards pour tout autre toxique cardiotoxique et lipophile. Plusieurs mécanismes d'action sont proposés : le piège-siphon lipidique, la modulation du métabolisme myocardique et une action propre hémodynamique ; mais le mécanisme d'action réel reste à déterminer. Le schéma d'administration est empirique et de multiples questions restent en suspens. Cette revue refait le point sur le passé, le présent et le futur de l'utilisation thérapeutique des ELI, au vu des dernières publications et recommandations d'experts. Elle apporte des éléments de réflexion quant à l'utilisation pratique des ELI au quotidien. Le niveau de preuve reste très faible. Les ELI ne doivent pas être substituées aux autres moyens de réanimation mais sont une option thérapeutique complémentaire de sauvetage.

Mots clés Émulsion lipidique · Intralipide® · Intoxication · Cardiotoxique · Choc toxique · Insuffisance circulatoire · Arrêt cardiaque

Abstract There has been a growing interest in using intravenous lipid emulsions therapy (ELIs) in acute poisonings for the past decade. Present evidence supports use of ILEs only in local anesthetics-related systemic toxicity especially bupivacaïne and in lipophilic cardiotoxin intoxication when an immediate threat to life exists and other therapies have proven ineffective. Recent works have expanded our understanding of the mechanisms of action including both a dynamic scavenging component and a direct cardiotoxic effect; however, its actual mechanism remains to be determined. The dosing regimen is arbitrary and many questions remain unsolved. Here,

we discuss the past, present, and future of lipid resuscitation therapy with a focus on our understanding of the mechanisms and latest evidence-based recommendations. This review provides advices about the practical use of ELIs. Consistently, the level of evidence remains very low. ELIs should not be substituted to any other effective resuscitative treatment but be considered as additional rescue therapy.

Keywords Lipid emulsion · Intralipid® · Poisoning · Cardiotoxicant · Toxic shock · Cardiovascular failure · Cardiac arrest

Un intérêt croissant est porté depuis une dizaine d'années aux émulsions lipidiques intraveineuses (ELI) en toxicologie clinique. À titre d'antidote, leur utilisation est à ce jour recommandée dans le traitement des intoxications aiguës par les anesthésiques locaux (AL) [1]. Cependant, le mécanisme d'action initialement évoqué du « piège-siphon lipidique » a permis d'élargir les indications à d'autres molécules en cas d'asystolie ou de choc réfractaire aux mesures de réanimation standards. L'hétérogénéité des résultats des études expérimentales et cliniques publiées à ce sujet a donné naissance à une controverse non résolue. L'efficacité rapportée pose la question du (ou des) mécanisme(s) d'action, des xénobiotiques pour lesquelles les ELI pourraient être bénéfiques et de la place de ce traitement dans l'arsenal thérapeutique. Cette mise au point apporte des éléments de réflexion sur le rationnel et les multiples questions en suspens quant à l'utilisation pratique des ELI en thérapeutique. En effet, des recommandations internationales ont récemment été publiées [2]. Le niveau de preuve reste faible. Les ELI ne doivent pas être substituées aux autres moyens de réanimation mais sont une option thérapeutique complémentaire de sauvetage.

Historique et rationnel d'utilisation des ELI en toxicologie

Les intoxications aiguës représentent une cause fréquente d'admission aux urgences et en réanimation, source d'une

K. Jaffal · L. Chevillard · B. Megarbane (✉)
Réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière,
INSERM UMRS1144, université Paris-Diderot,
2 rue Ambroise Paré, F-75475 Paris, France
e-mail : bruno.megarbane@lrb.aphp.fr

morbidity lourde, particulièrement dans la population jeune [3]. Le plus souvent, les traitements de décontamination et symptomatiques s'avèrent suffisants. Cependant, dans certains cas réfractaires aux mesures de réanimations conventionnelles ou en cas de toxiques lésionnels, l'antidote s'avère être d'intérêt. L'un des progrès de la pharmacopée a consisté à s'orienter vers des antidotes efficaces et dont l'innocuité a pu être établie. Les ELI répondent à cet objectif, même si leur spécificité d'action vis-à-vis d'un toxique donné est moindre. Une efficacité pharmacocinétique et pharmacodynamique est rapportée, associée à une relative sécurité et facilité d'administration.

Les interactions entre agents lipophiles et ELI sont connues depuis 1962. La durée d'une anesthésie par thiopental serait réduite lors de l'administration d'une émulsion lipidique chez le rat [4]. Des publications datant de 1965 rapportent l'efficacité d'une épuration extrarénale avec un liquide de dialysat riche en ELI dans le traitement d'intoxication au glutéthimide, un sédatif initialement utilisé dans les troubles du sommeil [5]. En 1974, une diminution de la concentration libre de chlorpromazine, d'amitriptyline et d'imipramine était démontrée *in vitro* après adjonction d'une émulsion lipidique chez le lapin [6,7]. Il faudra par la suite attendre les travaux de G. Weinberg en 1997 pour remettre en lumière l'intérêt des ELI dans le traitement des intoxications aux AL. En effet, G. Weinberg avait réalisé une injection sous-cutanée de bupivacaïne chez un patient déficient en carnitine entraînant une sévère arythmie ventriculaire découvrant de façon accidentelle la relation entre la carnitine

et la cardiotoxicité des AL. Il a alors démontré que cet AL pouvait inhiber en partie l'enzyme de translocation carnitine/acyl-carnitine des mitochondries et entraîner un mauvais transport des acides gras.

Sachant que les acides gras constituent la principale source d'énergie des myocytes, il a pu démontrer chez le rat qu'un prétraitement par ELI augmentait de façon dose-dépendante la dose de bupivacaïne requise pour provoquer une asystolie et d'autre part que la réanimation avec de l'Intralipid® améliorerait significativement la survie [8]. La littérature sera enrichie dès 2006 par la publication de nombreux cas cliniques rapportant les effets bénéfiques des ELI, d'abord pour des intoxications aiguës aux AL [9] puis dès 2008 à d'autres molécules liposolubles (bupropion et lamotrigine) [10]. La Figure 1 représente l'historique des étapes de la découverte de l'utilisation thérapeutique des ELI.

Généralités

Une émulsion est un mélange macroscopiquement homogène de deux substances liquides non miscibles : l'une est lipophile, couramment appelée phase huileuse, l'autre est hydrophile appelée phase aqueuse. L'une des deux substances se distribue dans l'autre sous la forme de petites vésicules. L'ajout d'une substance émulsifiante réduit la tension entre les deux phases, augmentant la surface de contact et la stabilité de l'émulsion. Les émulsifiants sont de petites molécules amphiphiles créant une barrière à la fois mécanique et

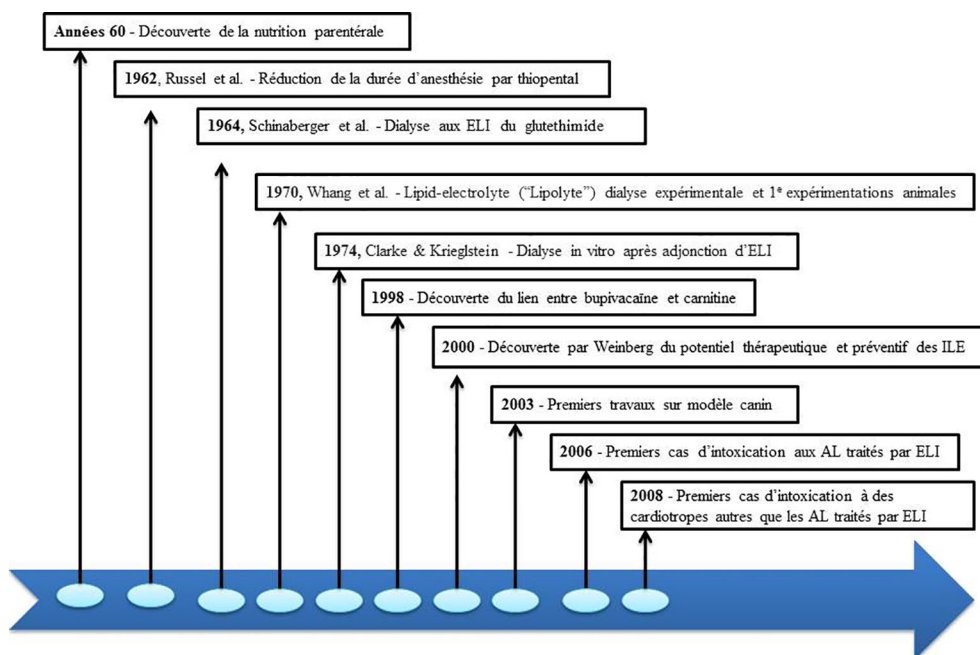


Fig. 1 Étapes de la découverte du potentiel thérapeutique des émulsions lipidiques intraveineuses. ELI : émulsion lipidique intraveineuse ; AL : anesthésique local

électrique permettant de stabiliser le mélange. Elles se placent en couche monolipidique autour des particules de la phase huileuse par leur partie lipophile et leur partie hydrophile, reste en périphérie faisant le lien avec la phase aqueuse (Fig. 2). Sans ces forces, les lipides se regrouperaient en amas et formeraient des emboles graisseux.

Les émulsions lipidiques sont des mélanges huile-eau constitués des triglycérides, phospholipides émulsifiants et de glycérine. Les triglycérides permettent l'apport des acides gras, notamment des acides gras essentiels tels que l'acide linoléique ; les phospholipides ont quant à eux le rôle de stabilisateurs de l'émulsion, en recréant une structure semblable à celle d'un chylomicron. Les émulsions lipidiques disponibles dans le commerce sont généralement dérivées d'huile de soja et l'agent émulsifiant habituellement employé est la lécithine phosphatidylcholine.

Il existe des ELI de générations différentes avec des concentrations en triglycérides comprises entre 10 et 30 %. Elles diffèrent entre elles par les acides gras non estérifiés qui composent leurs triglycérides (mono-, poly-insaturés, à chaîne courte, moyenne et longue) et leur provenance (Tableau 1). Les plus employées sont les ELI de première génération à base d'huile de soja à 20 %, notamment l'Intralipid® 20 %. Les ELI sont conçues comme des chylomicrons

endogènes et se métabolisent de façon similaire. Les ELI sont utilisées à ce jour pour la nutrition parentérale, comme antidote en toxicologie et comme vecteurs de principes actifs (propofol, amphotéricine B).

Mécanismes d'action

Ce sujet alimente toujours la recherche scientifique [11–13]. Plusieurs hypothèses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, probablement complémentaires, sont avancées. L'action des ELI fait vraisemblablement intervenir différents mécanismes synergiques et varie en fonction de multiples paramètres : les propriétés physicochimiques du toxique, les conditions physiopathologiques du patient (comorbidités, hypoxie, acidose, état hémodynamique) ainsi que le délai et le protocole d'administration des ELI. Toutes ces spécificités et celles toxicodynamiques de chaque intoxication justifieraient d'éviter des généralisations.

Six mécanismes ont été étudiés avec trois axes d'action : intravasculaire (théorie du piège/siphon lipidique), intracellulaire (action métabolique et cytoprotectrice) et membranaire (action sur les canaux ioniques). La Figure 3 illustre l'ensemble de ces mécanismes [14].

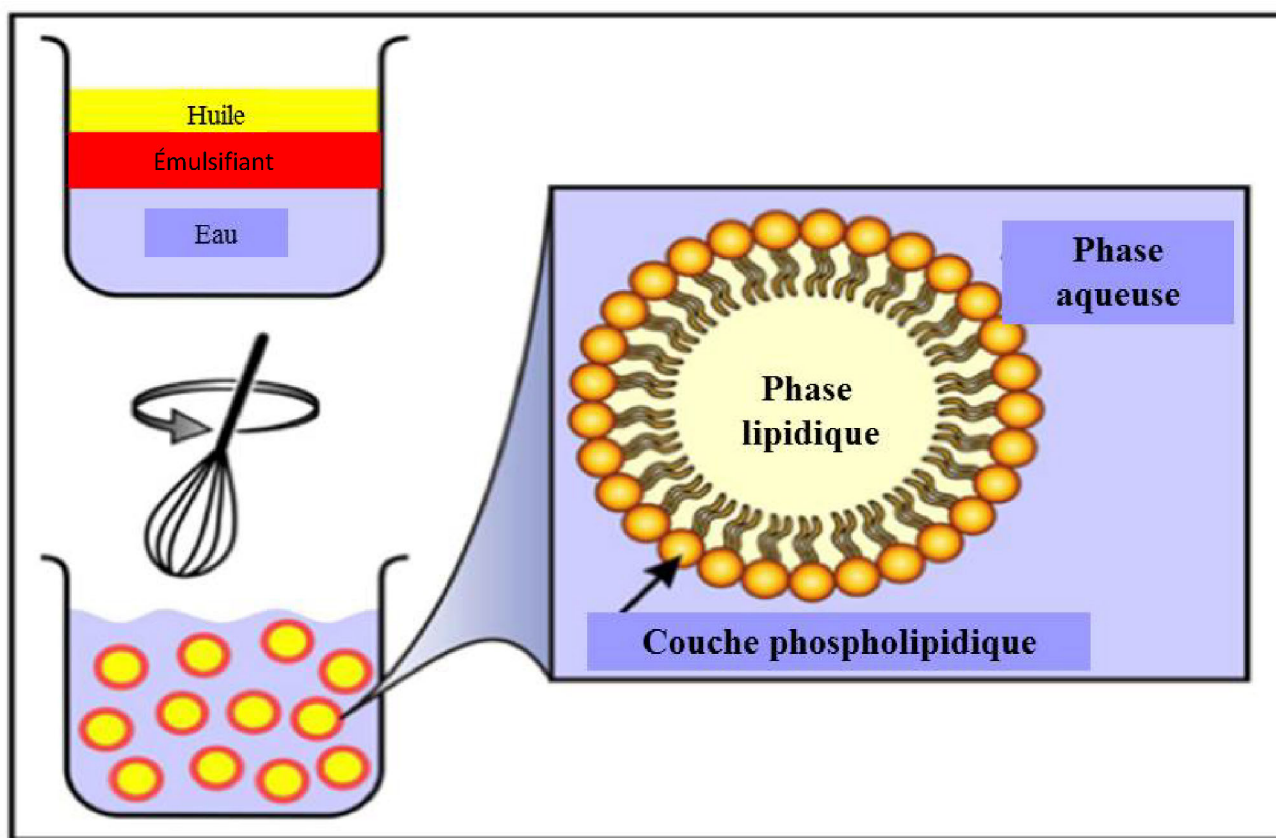


Fig. 2 Composition d'une émulsion lipidique (adapté de Buys [63])

Tableau 1 Composition en triglycérides des différentes émulsions lipidiques disponibles sur le marché (adapté de Corriol [64])		
Nom commercial	Composition	Concentration en lipides
Intralipid® Lipoven® Liposyn III®	100 % huile de soja (LCT)	10, 20 et 30 %
Sructolipid®	64 % huile de soja (LCT) et 36 % huile de noix de coco (MCT)	20 %
Lipofundin® Medialipide®	50 % huile de soja (LCT) et 50 % huile de noix de coco (MCT)	10 et 20 %
Vasolipid® Clinoleic®	20 % huile de soja (LCT) et 80 % huile d'olive (LCT)	20 %
Omegaven®	100 % huile de poisson (LCT non saturés)	10 %
Lipoplus®	40 % huile de soja (LCT), 50 % huile de noix de coco (MCT) et 10 % huile de poisson (LCT non saturés)	20 %
SMOFLipid®	30 % huile de soja et 25 % huile d'olive (LCT), 30 % huile de noix de coco (MCT) et 15 % huile de poisson	20 %

LCT : acide gras à chaîne longue ; MCT : acide gras à chaîne moyenne

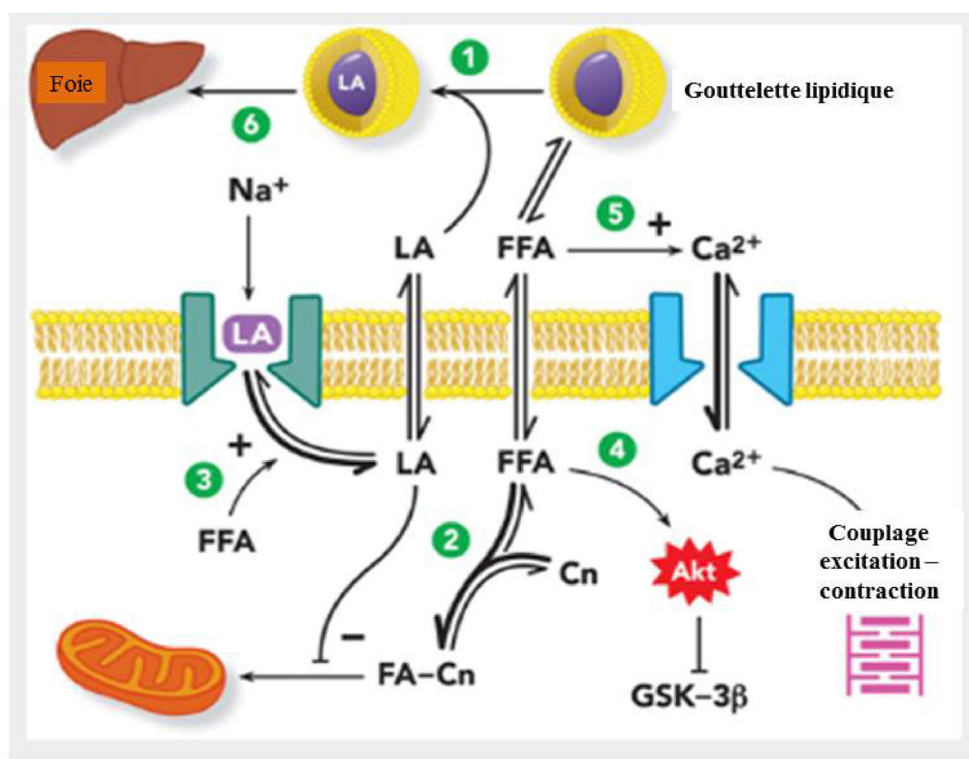


Fig. 3 Mécanismes proposés d'action des émulsions lipidiques intraveineuses : 1/ capture du toxique piégé dans les gouttelettes lipidiques ; 2/ apport énergétique au myocarde par oxydation mitochondriale des acides gras ; 3/ atténuation du blocage des canaux sodiques ; 4/ activation des kinases du groupe AKT impliquées dans l'inhibition des pores de transition mitochondriaux ; 5/ effet inotrope positif par activation des canaux calciques voltage-dépendants ; 6/ redistribution vers des sites de métabolisation et de stockage (adapté de Weinberg [14]). Akt : protéine kinase B ; Cn : carnitine ; FA-Cn : acide gras-acyl carnitine ; FFA : acide gras libre ; GSK-3 : glycogène synthétase kinase-3 ; LA : anesthésique local

Hypothèse du piège/siphon lipidique (*lipid sink*)

Elle repose sur l'idée que les vésicules lipidiques encapsulent le toxique. La formation de ce « piège » soustrait le toxique dont la fraction libre plasmatique diminue. Cette séquestration permet d'une part d'éviter la diffusion du toxique vers ses tissus cibles et d'autre part de créer un gradient de concentration favorable à une redistribution du toxique vers le secteur extracellulaire. La liaison aux lipides, de nature entropique empêcherait ainsi le toxique d'atteindre son tissu cible et le déplacerait de son site d'action pour en diminuer la biodisponibilité (Fig. 3) [15].

Plusieurs arguments plaident en faveur de ce mécanisme. En effet, celui-ci permettrait d'expliquer l'efficacité des ELI chez des malades intoxiqués à de multiples molécules aux structures chimiques différentes, aux mécanismes de toxicité et sites d'action variés hormis comme point commun leur liposolubilité [14]. D'autre part, cette hypothèse expliquerait l'efficacité à la fois sur les effets cardiaques et neurologiques des molécules incriminées. Ce mécanisme a été démontré *in vitro* dans des études basées sur la colorimétrie [16,17], *ex vivo* sur cœur isolé de rat en montrant, après adjonction d'ELI une baisse rapide de la concentration tissulaire de bupivacaïne radio marquée [18,19] et *in vivo* [19,20]. Le coefficient de partition huile/eau ($\log P > 2$) et le volume de distribution des molécules semblent pouvoir prédire l'efficacité des ELI [21,22]. Les études de modélisation pharmacocinétique illustrant la validité de cette théorie suggèrent une augmentation de la concentration totale du toxique et une

baisse de la fraction libre plasmatique après administration d'ELI [23,24] telle que décrite dans des études animales [20,25] et humaines [26,27].

Secondairement à ce mécanisme de séquestration pharmacocinétique, il s'en suivrait une redistribution accélérée du toxique vers des sites de métabolisation (foie), d'élimination (rein) ou de stockage (tissu adipeux) [24]. En effet, les concentrations du toxique (souvent un AL) dans le tissu adipeux et hépatique sont augmentées dans différents modèles d'intoxication suggérant que les ELI ont, en marge de leur effet « chélateur », un effet « siphon » facilitant la redistribution depuis les tissus cibles (myocarde, système nerveux central) vers des sites de métabolisation ou de stockage [23,24,28].

Cette hypothèse du « piège/siphon » lipidique pose cependant de multiples questions non résolues. En effet, des études montrent que les ELI pourraient majorer l'absorption entérale du toxique en cause et par conséquent avoir un effet délétère [29,30]. La demi-vie des vésicules lipidiques et le possible relargage depuis le tissu adipeux posent la question de la durée d'efficacité et d'administration des ELI (Fig. 4) [31]. Seules d'autres études pharmacocinétiques et de chimie organique permettront de répondre à l'ensemble de ces questions en suspens.

Modulation du métabolisme myocardique

Les lipides représentent un substrat énergétique essentiel aux cardiomyocytes. En effet, l'oxydation des acides gras dans la mitochondrie fournit 90 % de l'énergie nécessaire à la

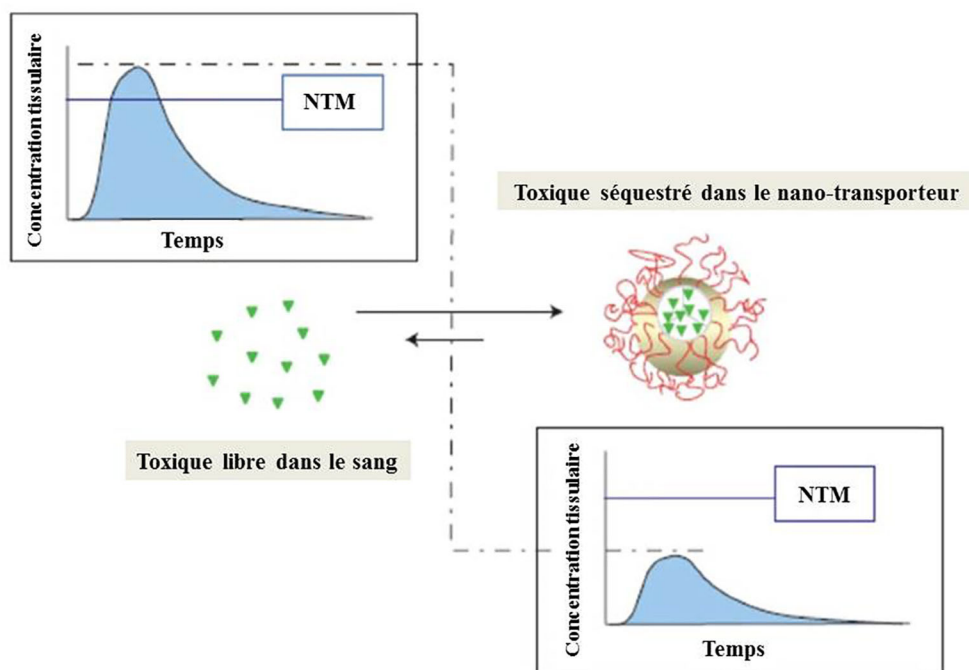


Fig. 4 Principes de séquestration du toxique par les vésicules lipidiques dans la circulation sanguine, limitant sa distribution vers les tissus cibles (adapté de Marwick et al. [31]). NTM : niveau de toxicité minimale

contraction cardiaque. L'apport rapide d'acides gras par l'injection d'ELI pourrait par effet de masse ou par compétition compenser le blocage métabolique induit par de multiples substances cardiotropes [32]. Ainsi, les lipides permettraient de maintenir la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) restaurant l'inotropisme cardiaque. D'autre part, dans les situations d'ischémie-reperfusion, les ELI inhibent l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondrial prévenant ainsi l'apoptose cellulaire, via l'activation de kinases cytoprotectrices du groupe AKT (aussi appelé protéine kinase B ou protéine kinase sérine/thréonine jouant un rôle important dans la survie, la prolifération et la migration cellulaire) [33,34]. Cette théorie énergétique et cytoprotectrice expliquerait en partie l'efficacité des ELI dans des cas d'intoxications à des substances peu lipophiles (métoprolol, bisoprolol, labétalol, baclofène...) [35].

Effet hémodynamique

L'administration isolée d'ELI chez le rat non intoxiqué et sur cœur isolé augmente significativement le flux aortique et la pression artérielle par rapport au sérum salé isotonique [36]. Cet effet inotrope positif serait lié à un remplissage vasculaire efficace et à une action directe sur les canaux ioniques myocardiques. En effet, les acides gras diminuent l'intensité du bloc sodique induit par les médicaments à effet stabilisant de membrane [37] et activent les canaux calciques permettant une augmentation du calcium cytosolique, améliorant les performances myocardiques [12,38]. Les ELI inhiberaient également la libération de monoxyde d'azote (NO) endothéliale participant à l'amélioration hémodynamique [39]. La reprise d'une activité cardiaque efficace faciliterait la redistribution du toxique faisant le lien entre ces deux leviers d'actions complémentaires.

Au total, les études les plus récentes suggèrent une action combinée de l'ensemble de ces mécanismes [24,35]. La part respective de chaque mécanisme varie probablement en fonction du toxique en cause et des autres mesures thérapeutiques entreprises. Les progrès réalisés notamment en termes de modélisation pharmacocinétique ont permis de mieux appréhender cette action multimodale ; mais le mécanisme exact et complet reste à élucider.

Dernières recommandations et considérations pratiques

Recommandations

Des recommandations internationales américano-européennes, sous l'égide de l'European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) et de l'American Academy of Clinical Toxicology (AACT) et soutenues par

de nombreuses autres sociétés savantes ont récemment été publiées quant à l'indication des ELI au cours des intoxications aux AL [40] et autres cardiotoxiques [41]. À ce jour, aucune étude humaine ne permet d'affirmer l'efficacité et la sécurité des ELI pour traiter les patients intoxiqués. La méthodologie GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) [42] a été utilisée pour permettre de répondre à des situations pratiques quant à l'utilisation des ELI et 22 xénobiotiques ont été évalués à partir d'un minimum de trois études humaines rapportées dans la littérature. Trois situations cliniques secondaires à une intoxication ont été identifiées : l'arrêt cardiorespiratoire (ACR), l'urgence vitale sans ACR (défaillance d'organes, trouble du rythme, coma...) et l'absence d'urgence vitale. Le Tableau 2 reprend l'ensemble des conclusions. Une recommandation neutre reflète l'absence de consensus (autant d'avis d'experts en faveur que contre), laissant le libre choix au praticien.

En cas d'ACR, les ELI sont fortement recommandées (1D) uniquement en cas d'intoxication à la bupivacaïne. Pour l'ensemble des autres toxiques, cette recommandation est neutre. En cas d'urgence vitale sans ACR, il est suggéré (recommandation faible) d'administrer des ELI en cas d'intoxication à la bupivacaïne. Seule l'instabilité hémodynamique réfractaire, après échec des mesures de réanimation standards, provoquée par une intoxication est reconnue comme indication pour tout type de toxiques (1D). L'ELI ne doit pas être utilisée dans le traitement des comas et des manifestations cardiaques sans instabilité hémodynamique ou en prévention d'une possible détérioration.

Au total, l'hétérogénéité des résultats, des protocoles d'administration des ELI (délai d'administration, dose, durée) et les biais méthodologiques des rares études randomisées contrôlées [43,44] rendent le niveau de preuve très faible. L'incertitude sur l'efficacité et l'innocuité de ce traitement empirique demeure trop importante pour occulter un traitement de support ou une modalité thérapeutique établie et notamment l'assistance circulatoire.

Les ELI en pratique clinique

À ce jour, les ELI ont été administrées dans des intoxications par des substances aussi diverses que la cocaïne et les insecticides, ouvrant d'ailleurs de nouvelles perspectives. L'utilisation se généralise alors que l'incertitude persiste sur de multiples questions pratiques : quelles indications ? Quelles modalités d'administration (délai, durée, posologie) ? Quel type d'ELI et pour quelle toxicité propre prévisible ?

À ce jour, on ne peut faire de recommandation sur le type d'ELI à privilégier. Plusieurs types d'ELI sont disponibles, mais en l'absence de données, l'Intralipid® 20 % est celui à recommander. En effet, la grande majorité des études animales et des cas cliniques publiés ont utilisé cette ELI.

Tableau 2 Synthèse des recommandations d'administration des émulsions lipidiques intraveineuses en cas d'intoxication suivant le type de toxique incriminé			
Toxiques	ACR	Urgence vitale sans ACR	Pas d'urgence vitale
Bupivacaïne	Forte (1D)	Forte si EMSR (1D)	Neutre
Autres AL	Neutre	Forte si EMSR (2D)	Neutre
Anti-arythmiques de classe I	Neutre	Neutre	NR (2D)
Bêtabloquants liposolubles	Neutre	Neutre	NR (2D)
Bêtabloquants non liposolubles	Neutre	NR (2D)	NR (2D)
Olanzapine	Neutre	Neutre	NR (2D)
Autres antipsychotiques	Neutre	NR (2D)	NR (2D)
Diltiazem et vérapamil	Neutre	NR (2D)	NR (2D)
Dihydropryridines	Neutre	NR (2D)	NR (2D)
Baclofène	Neutre	Neutre	NR (2D)
Bupropion	Neutre	Faible si EMSR (2D)	NR (2D)
Cocaïne	Neutre	NR (2D)	NR (2D)
Diphényldramines	Neutre	NR (2D)	NR (2D)
Ivermectine	Neutre	Neutre	NR (2D)
Autres insecticides	Neutre	NR (2D)	NR (2D)
Malathion	Neutre	NR (2D)	NR (2D)
Autres pesticides	Neutre	NR (2D)	NR (2D)
Lamotrigine	Neutre	NR (2D)	NR (2D)
Amitriptyline	Neutre	Faible si EMSR (2D)	NR(2D)
Autres antidépresseurs tricycliques	Neutre	NR (2D)	NR (2D)
ISRS	Neutre	Neutre	NR (2D)

ACR : arrêt cardiorespiratoire ; ENRS : échec mesures standards de réanimation ; NR : non recommandé ; AL : anesthésiques locaux ; ISRS : inhibiteurs de la recapture de sérotonine

Certaines publications rapportent l'efficacité d'autres ELI [45] ; tandis que d'autres rapportent la supériorité des ELI avec des triglycérides à longues chaînes (Intralipid® 20 %) [46]. Seules des études comparatives cliniques permettront de répondre à cette question dans l'avenir.

Le schéma thérapeutique proposé est arbitraire. Il comprend un bolus de 1,5 ml/kg d'Intralipid® 20 % répétable une ou deux fois, à un intervalle de cinq minutes si l'instabilité hémodynamique persiste.

Le(s) bolus est (sont) suivi (s) d'une perfusion d'entretien de 0,25 ml/kg/min pour une durée de 30 à 60 minutes. La posologie optimale reste inconnue [47]. Les résultats d'une étude menée chez l'animal dans un modèle d'intoxication au vérapamil indiquent que le bénéfice sur la survie augmente avec une dose d'Intralipid® 20 % plus élevée (18 ml/kg) [48]. Dans l'attente d'études cliniques, il est cependant recommandé de ne pas dépasser une dose totale de 10 ml/kg pour éviter des complications iatrogènes [49,50]. La nécessité d'une perfusion continue reste à démontrer. Des cas de récurrence ont été publiés, justifiant pour certains auteurs une perfusion prolongée [31]. Il reste logique de poursuivre cette perfusion jusqu'à résolution des signes de gravité et, dans le cas contraire, jusque la dose maximale admise de 10 à 12 ml/kg en attendant la mise en place d'autres thérapeutiques d'exception. La question d'un possible relargage et de la demi-vie des vésicules lipidiques reste à explorer [51].

Le moment approprié pour administrer les ELI est inconnu. La réponse à cette question réside dans l'étude des interactions potentielles entre les ELI et les autres traitements administrés. Si les ELI agissent via le mécanisme du « siphon » lipidique, elles risquent d'interférer avec les autres thérapeutiques et de majorer l'absorption entérale du toxique. L'étude de l'interaction ELI-adrénaline interpelle. En effet, des données suggèrent que l'adrénaline a un impact négatif sur l'efficacité de l'ELI puisque des animaux qui avaient reçu avec l'ELI une dose standard d'adrénaline de 10 µg/kg avaient un moins bon taux de retour spontané à un rythme cardiaque que ceux n'ayant reçu que l'ELI [52]. Enfin, il n'existe pas de consensus à la question de savoir s'il est utile d'administrer une ELI dès les signes prodromiques d'une intoxication aiguë notamment dans le cadre des AL [53].

En conclusion, pour répondre à l'ensemble de ces questions, il est urgent de mener des études randomisées contrôlées comparant l'efficacité des ELI par rapport aux autres thérapeutiques établies lors d'intoxications (adrénaline, noradrénaline, insuline entre autres). Dans un second temps, il sera alors pertinent d'examiner les chances de succès de l'ELI en fonction des propriétés lipophiles des médicaments tels que postulés par French et ses collaborateurs [22]. En effet, ces derniers démontrent dans un modèle pharmacocinétique une efficacité des ELI avec une baisse prédite des concentrations libres plasmatiques pour les molécules les plus lipophiles.

Complications des ELI

Les ELI ont une toxicité propre connue surtout dans le cadre de l'administration chronique comme pour la nutrition parentérale. Celles liées à une administration aiguë restent à investiguer [54]. En histologie chez le rat, une administration de

60 ml/kg en 30 minutes d'ELI s'accompagne de lésions histologiques pulmonaires (infiltration de neutrophiles et micro-hémorragies alvéolaires) pouvant contribuer à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) décrit dans les suites d'une réanimation avec administration d'ELI [54]. Le facteur de conversion théorique des doses entre le rat et l'homme étant de 6, il n'est pas justifié de dépasser la dose maximale de 10 ml/kg au cours des 30 premières minutes. Il est important de souligner les interférences analytiques induites par l'hypertriglycéridémie rendant un grand nombre d'analyses biologiques de routine non interprétable (biochimie et gaz du sang) [55]. Il est donc primordial de réaliser des prélèvements sanguins et cinétiques avant la perfusion de lipides et de communiquer avec le laboratoire pour interpréter les résultats dans la suite. Le Tableau 3 répertorie l'ensemble des complications rapportées dans la littérature. De manière pratique, seule une déclaration exhaustive à la pharmacovigilance et sur le site nord-américain www.lipidrescue.org des événements indésirables rencontrés permettra de s'assurer de la sécurité des ELI.

Perspectives

Bien que la perfusion d'ELI semble relativement efficace et puisse s'utiliser pour différents types de molécules actives, plusieurs limitations à cette approche existent. La distribution du toxique vers le colloïde en circulation se fait passivement en fonction de son affinité pour les lipides. Les quantités pouvant être captées par les vésicules lipidiques sont donc limitées par le caractère lipophile de la molécule active ainsi que la quantité de vésicules lipidiques dans le sang. La détoxification grâce à cette méthode requiert donc la perfusion théorique de grandes quantités de lipides et conduit parfois à un retour de la toxicité une fois les vésicules éliminées de la circulation (si l'on se base uniquement sur la théorie du

piège lipidique). Grace aux progrès réalisés dans le domaine de la chimie des matériaux, il est désormais possible de concevoir des systèmes colloïdaux capables de séquestrer voir de métaboliser de façon plus efficace un grand nombre de toxiques. Des nanoparticules polymères et des liposomes chargés ont vu le jour [56,57].

Les liposomes sont des vésicules lipidiques ayant une taille de 100 nm à plusieurs micromètres. Ils ont déjà été utilisés comme vecteurs d'enzymes en 1971, chélateur de métaux lourds en 1973 [58] et sont d'excellent vecteurs de principes actifs [59]. Ces vésicules sont modifiées au niveau de leur surface pour avoir une durée de vie dans l'organisme plus longue et une capacité de fixation des drogues plus importante (gradient de pH transmembranaire) par chargement actif.

Sous leur forme neutre, les médicaments diffusent dans les liposomes et se retrouvent piégés suite à leur ionisation dans la cavité aqueuse intérieure au pH modifié. Certaines études suggèrent déjà leur efficacité en comparaison aux ELI, en injection intraveineuse et dans un liquide de dialyse péritonéale [60,61]. Ces derniers peuvent également renfermer une enzyme permettant, suivant le toxique en cause, de le métaboliser en métabolites non toxiques [62-64]. Il faut garder à l'esprit que ces systèmes n'ont cependant pas les autres mécanismes d'actions supposées des ELI (action hémodynamique et énergétique)

Ces technologies permettent d'envisager des perspectives encourageantes. Le développement se poursuivra vers des formulations plus efficaces capables de multiples actions en un seul temps : séquestrer, métaboliser, antagoniser et redistribuer. Des études supplémentaires comparatives impliquant des modèles d'intoxication plus sévères et surtout plus proches des réalités cliniques devront aussi être menées pour confirmer ce potentiel antidote.

Conclusion

Depuis 1997 avec les travaux de G. Weinberg et après une dizaine d'années d'utilisation chez l'homme, les ELI restent une énigme. Leur utilisation est à ce jour uniquement recommandée en cas d'ACR secondaire à une intoxication aux AL et dans le cas d'intoxication réfractaire aux mesures de réanimation standards pour tout autre toxique. Le niveau de preuve reste très faible. Des études cliniques randomisées en comparaison aux autres thérapeutiques déjà établies et des observations parfaitement documentées (chronologie des événements et documentation analytique) permettront de faire progresser les connaissances sur ce sujet encore largement débattu.

Liens d'intérêts Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Tableau 3 Effets secondaires rapportés des émulsions lipidiques intravasculaires

1. Dyslipidémie (hypertriglycéridémie)
2. Hyperamylasémie et pancréatite
3. Anaphylaxie (allergie croisée avec les œufs et le soja)
4. Interférence analytique (biochimie et gaz du sang)
5. Hypertension artérielle pulmonaire
6. Syndrome de détresse respiratoire aiguë
7. Cytolyse hépatique
8. Hypercoagulabilité, maladie thromboembolique veineuse
9. Embolie graisseuse (pulmonaire, cérébrale)
10. Convulsions
11. Modulation de l'immunité
12. Hyperthermie et risque d'infections

Références

- Hoegberg LC, Bania TC, Lavergne V, Bailey B, Turgeon AF, Thomas SH, Morris M, Miller-Nesbitt A, Mégarbane B, Magder S, Gosselin S, Lipid Emulsion Workgroup. (2016) Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. *Clin Toxicol* 54: 167–193
- Gosselin S, Hoegberg LC, Hoffman RS, Graudins A, Stork CM, Thomas SH, Stellpflug SJ, Hayes BD, Levine M, Morris M, Nesbitt-Miller A, Turgeon AF, Bailey B, Calello DP, Chuang R, Bania TC, Mégarbane B, Bhalla A, Lavergne V. (2016) Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clin Toxicol* 54: 899–923
- Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Zimmerman A, Schauben JL. (2016) 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clin Toxicol* 54: 924–1109
- Russel RL, Westfall BA (1962) Alleviation of barbiturate depression. *Anesth Analg* 41: 582–585
- Shinaberger JH, Shear L, Clayton LE, Barry KG, Knowlton M. (1965) Dialysis for intoxication with lipid soluble drugs: enhancement of glutethimide extracation with lipid dialysate. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 11: 173–177
- Kriegelstein J, Meffert A, Niemeyer DH. (1974) Influence of emulsified fat on chlorpromazine availability in rabbit blood. *Experientia* 30: 924–926
- Clarke L (1974) Dialysis of drugs in vitro. *Br J Clin Pharmacol* 1: 442–445
- Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. (1998) Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 88:1071–1075
- Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. (2006) Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 105: 217–218
- Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, Weinberg GL, Henretig FM. (2008) Use of Lipid Emulsion in the Resuscitation of a Patient With Prolonged Cardiovascular Collapse After Overdose of Bupropion and Lamotrigine. *Ann Emerg Med* 51: 412–415.e1
- Cave G, Harvey MG. (2014) Should we consider the infusion of lipid emulsion in the resuscitation of poisoned patients? *Crit Care* 18: 457
- Ozcan MS, Weinberg G. (2014) Intravenous lipid emulsion for the treatment of drug toxicity. *J Intensive Care Med* 29: 59–70
- Harvey M, Cave G. (2014) Lipid rescue: does the sink hold water? And other controversies. *Br J Anaesth* 112: 622–625
- Weinberg GL. (2012) Lipid Emulsion Infusion. *Anesthesiology* 117: 180–187
- Leroux JC. (2007) Injectable nanocarriers for biodetoxification. *Nat Nanotechnol* 2: 679–684
- Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. (2009) Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 110: 380–386
- Laine J, Lokajová J, Parshintsev J, Holopainen JM, Wiedmer SK. (2010) Interaction of a commercial lipid dispersion and local anesthetics in human plasma: implications for drug trapping by “lipid-sinks”. *Anal Bioanal Chem* 396: 2599–2607
- Weinberg G, Lin B, Zheng S, Di Gregorio G, Hiller D, Ripper R, Edelman L, Kelly K, Feinstein D. (2010) Partitioning effect in lipid resuscitation: further evidence for the lipid sink. *Crit Care Med* 38: 2268–2269
- Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, Feinstein DL. (2006) Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med* 31: 296–303
- Niyya T, Litonius E, Petäjä L, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. (2010) Intravenous lipid emulsion sequesters amiodarone in plasma and eliminates its hypotensive action in pigs. *Ann Emerg Med* 56: 402–408.e2
- Heinonen JA, Litonius E, Backman JT, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. (2013) Intravenous Lipid Emulsion Entraps Amitriptyline into Plasma and Can Lower its Brain Concentration - An Experimental Intoxication Study in Pigs. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 113: 193–200
- French D, Smollin C, Ruan W, Wong A, Drasner K, Wu AH. (2011) Partition constant and volume of distribution as predictors of clinical efficacy of lipid rescue for toxicological emergencies. *Clin Toxicol* 49: 801–809
- Kuo I, Akpa BS. (2013) Validity of the Lipid Sink as a Mechanism for the Reversal of Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Anesthesiology* 118: 1350–1361
- Fettiplace MR, Lis K, Ripper R, Kowal K, Pichurko A, Vitello D, Rubinstein I, Schwartz D, Akpa BS, Weinberg G. (2015) Multimodal contributions to detoxification of acute pharmacotoxicity by a triglyceride micro-emulsion. *J Control Release* 198: 62–70
- Heinonen JA, Litonius E, Backman JT, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. (2013) Intravenous lipid emulsion entraps amitriptyline into plasma and can lower its brain concentration--an experimental intoxication study in pigs. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 113: 193–200
- French D, Armenian P, Ruan W, Wong A, Drasner K, Olson KR, Wu AH. (2011) Serum verapamil concentrations before and after Intralipid® therapy during treatment of an overdose. *Clin Toxicol* 49: 340–344
- Harvey M, Cave G. (2012) Case report: successful lipid resuscitation in multi-drug overdose with predominant tricyclic antidepressant toxidrome. *Int J Emerg Med* 5: 8
- Shi K, Xia Y, Wang Q, Wu Y, Dong X, Chen C, Tang W, Zhang Y, Luo M, Wang X, Papadimos TJ, Xu X. (2013) The effect of lipid emulsion on pharmacokinetics and tissue distribution of bupivacaine in rats. *Anesth Analg* 116: 804–809
- Perichon D, Turfus S, Gerostamoulos D, Graudins 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: 208–215
- Harvey M, Cave G, Shaw T. (2013) Effect of intravenous lipid emulsion and octreotide on enteric thiopentone absorption; a pilot study. *Clin Toxicol* 51: 117–118
- Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. (2009) Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 108: 1344–1346
- Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A, Oertel R, Deussen A, Koch T, Hübler M. (2007) The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 104: 186–192
- Li J, Fettiplace M, Chen SJ, Steinhorn B, Shao Z, Zhu X, Li C, Harty S, Weinberg G, Vanden Hoek TL. (2014) Lipid emulsion rapidly restores contractility in stunned mouse cardiomyocytes: a comparison with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 42: e734–40
- Lou PH, Lucchinetti E, Zhang L, Affolter A, Schaub MC, Gandhi M, Hersberger M, Warren BE, Lemieux H, Sobhi HF, Clanachan AS, Zaugg M. (2014) The mechanism of Intralipid®-mediated cardioprotection complex IV inhibition by the active metabolite, palmitoylecarnitine, generates reactive oxygen species and activates reperfusion injury salvage kinases. *PLoS One* 9: e87205
- Fettiplace MR, Akpa BS, Ripper R, Zider B, Lang J, Rubinstein I, Weinberg G. (2014) Resuscitation with lipid emulsion: dose-dependent recovery from cardiac pharmacotoxicity requires a cardiotoxic effect. *Anesthesiology* 120: 915–925

36. Fettiplace MR, Ripper R, Lis K, Lin B, Lang J, Zider B, Wang J, Rubinstein I, Weinberg G, (2013) Rapid cardiotoxic effects of lipid emulsion infusion. *Crit Care Med* 41: e156–62
37. Wagner M, Zausig YA, Ruf S, Rudakova E, Gruber M, Graf BM, Volk T, (2014) Lipid rescue reverses the bupivacaine-induced block of the fast Na⁺ current (I_{Na}) in cardiomyocytes of the rat left ventricle. *Anesthesiology* 120: 724–736
38. Gueret G, Pennec JP, Arvieux CC, (2007) Hemodynamic effects of intralipid after verapamil intoxication may be due to a direct effect of fatty acids on myocardial calcium channels. *Acad Emerg Med* 14: 761
39. Ok SH, Park CS, Kim HJ, Lee SH, Choi BH, Eun SY, Kim KN, Yang SM, Shin IW, Choi MJ, Sohn JT, (2013) Effect of two lipid emulsions on reversing high-dose levobupivacaine-induced reduced vasoconstriction in the rat aortas. *Cardiovasc Toxicol* 13: 370–380
40. Hoegberg LC, Bania TC, Lavergne V, Bailey B, Turgeon AF, Thomas SH, Morris M, Miller-Nesbitt A, Mégarbane B, Magder S, Gosselin S; Lipid Emulsion Workgroup, (2016) Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. *Clin Toxicol* 54: 167–193
41. Levine M, Hoffman RS, Lavergne V, Stork CM, Gaudins A, Chuang R, Stellpflug SJ, Morris M, Miller-Nesbitt A, Gosselin S; Lipid Emulsion Workgroup, (2016) Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity. *Clin Toxicol* 54: 194–221
42. Gosselin S, Morris M, Miller-Nesbitt A, Hoffman RS, Hayes BD, Turgeon AF, Gilfix BM, Grunbaum AM, Bania TC, Thomas SH, Morais JA, Gaudins A, Bailey B, Mégarbane B, Calello DP, Levine M, Stellpflug SJ, Hoegberg LC, Chuang R, Stork C, Bhalla A, Rollins CJ, Lavergne V; AACT Lipid Emulsion Therapy workgroup, (2015) Methodology for AACT evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clin Toxicol* 53: 557–564
43. 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 non-local anesthetic drug poisoning—a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16 Suppl 1: 38–42
44. Gil HW, Park JS, Park SH, Hong SY, (2013) Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication. *Clin Toxicol* 51: 767–771
45. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM, (2008) Successful Resuscitation After Ropivacaine and Lidocaine-Induced Ventricular Arrhythmia Following Posterior Lumbar Plexus Block in a Child. *Anesth Analg* 106: 1572–1574
46. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D, (2009) Binding of Long-lasting Local Anesthetics to Lipid Emulsions. *Anesthesiology* 110: 380–386
47. Fettiplace MR, Akpa BS, Rubinstein I, Weinberg G, (2015) Confusion About Infusion: Rational Volume Limits for Intravenous Lipid Emulsion During Treatment of Oral Overdoses. *Ann Emerg Med* 66: 185–188
48. Perez E, Bania TC, Medlej K, Chu J, (2008) Determining the optimal dose of intravenous fat emulsion for the treatment of severe verapamil toxicity in a rodent model. *Acad Emerg Med* 15: 1284–1289
49. Gosselin S, Hoegberg LC, Hoffman RS, Gaudins A, Stork CM, Thomas SH, Stellpflug SJ, Hayes BD, Levine M, Morris M, Nesbitt-Miller A, Turgeon AF, Bailey B, Calello DP, Chuang R, Bania TC, Mégarbane B, Bhalla A, Lavergne V, (2016) Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clin Toxicol* 54: 899–923
50. American College of Medical Toxicology, (2017) ACMT Position Statement: Guidance for the Use of Intravenous Lipid Emulsion. *J Med Toxicol* 113: 124–125
51. Salmela L, Washington C, (2014) A continuous flow method for estimation of drug release rates from emulsion formulations. *Int J Pharm* 472: 276–281
52. Hiller DB, Gregorio GD, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, Edelman G, Feinstein DL, Weinberg GL, (2009) Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect. *Anesthesiology* 111: 498–505
53. Benhamou D, Mazoit JX, Zetlaoui P, (2010) [Early administration of lipid rescue after initial signs of local anesthetic-induced systemic toxicity]. *Ann Fr Anesth Reanim* 29: 826
54. Hayes BD, Gosselin S, Calello DP, Nacca N, Rollins CJ, Abourbih D, Morris M, Nesbitt-Miller A, Morais JA, Lavergne V; Lipid Emulsion Workgroup, (2016) Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration. *Clin Toxicol* 54: 365–404
55. Grunbaum AM, Gilfix BM, Hoffman RS, Lavergne V, Morris M, Miller-Nesbitt A, Gosselin S, (2016) Review of the effect of intravenous lipid emulsion on laboratory analyses. *Clin Toxicol* 54: 92–102
56. Forster V, Leroux JC, (2015) Nano-antidotes for drug overdose and poisoning. *Sci Transl Med* 7: 290ps14
57. Muhammad F, Nguyen TD, Raza A, Akhtar B, Aryal S, (2017) A review on nanoparticle-based technologies for biodegradation. *Drug Chem Toxicol* 40: 489–497
58. Rahman YE, Rosenthal MW, Cerny EA, (1973) Intracellular plutonium: removal by liposome-encapsulated chelating agent. *Science* 180: 300–302
59. Allen TM, Cullis PR, (2013) Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Adv Drug Deliv Rev* 65: 36–48
60. Forster V, Luciani P, Leroux JC, (2012) Treatment of calcium channel blocker-induced cardiovascular toxicity with drug scavenging liposomes. *Biomaterials* 33: 3578–3585
61. Forster V, Signorell RD, Roveri M, Leroux JC, (2014) Liposome-supported peritoneal dialysis for detoxification of drugs and endogenous metabolites. *Sci Transl Med* 6: 258ra141
62. Szilasi M, Budai M, Budai L, Petrikovics I, (2012) Nanoencapsulated and microencapsulated enzymes in drug antidotal therapy. *Toxicol Ind Health* 28: 522–531
63. Buys M, Scheepers PA, Levin AI, (2015) Lipid emulsion therapy: non-nutritive uses of lipid emulsions in anaesthesia and intensive care. *South Afr J Anaesth Analg* 21: 124–130
64. Corriol O, (2007) Nutrition parentérale : produits. In: *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Springer, Paris, p. 625-634