

Émulsion lipidique intraveineuse (ELI) comme antidote

Version février 2016
C. Reichert, C. Rauber-Lüthy

Description:	Émulsion lipidique 20%
Effets principaux:	Suppression de la cardiotoxicité de substances fortement lipophiles
Indications: (comme antidote)	Cardiotoxicité sous anesthésiques locaux Symptômes compromettant le pronostic vital après surdosage de médicaments fortement lipophiles ($\log P > 2$), malgré l'application d'un traitement établi de réanimation cardiaque
Disponibilité:	Voir le chapitre des produits en Suisse

Physiologie et pharmacodynamique:

Différentes expérimentations chez l'animal par Weinberg et d'autres ont démontré que la perfusion de lipides peut supprimer la cardiotoxicité d'anesthésiques locaux¹⁻³. Peu après ont suivi les premiers rapports de bons résultats en cas de cardiotoxicité dangereuse pour la vie par anesthésiques locaux chez l'humain⁴. L'utilisation avec succès dans des cas de cardiotoxicité due à d'autres médicaments a également été décrite, notamment chez les inhibiteurs des canaux calciques, les bêtabloquants, les tricycliques, la flécaïnide et la cocaïne, ainsi que lors de symptômes graves provoqués par divers médicaments dont la quétiapine, la sertraline et l'olanzapine⁵.

Le mécanisme d'action n'est pas encore parfaitement connu. Différentes théories existent («lipid sink» avec redistribution de médicaments liposolubles dans les particules lipidiques, amélioration du transport mitochondrial des acides gras, activation des canaux ioniques avec effet inotrope positif, activation de mécanismes cytoprotecteurs, effets pharmacocinétiques). Voir aussi à ce sujet différentes revues d'ensemble⁵⁻¹¹.

Pharmacocinétique:

Peu de données au sujet de la pharmacocinétique^{12,13}.

Élimination de la circulation sanguine comme chez les chylomicrons par dégradation des lipides dans la circulation et métabolisation dans le foie. Le temps de demi-vie de la triglycéridémie est noté court (env. 15 min)⁵. Dans un cas la demi-vie de l'émulsion lipidique était de 3h environ⁴⁹.



Emploi comme antidote:

Indications

- Cardiotoxicité sous anesthésiques locaux (indication "classique", la mieux étayée)
- Symptômes compromettant le pronostic vital après surdosage de médicaments fortement lipophiles ($\log P > 2$)^{14,15}, malgré l'application d'un traitement établi de réanimation cardiaque.

Dosage (adultes et enfants)

La posologie est controversée. Le schéma A est établi pour la cardiotoxicité sous anesthésiques locaux. Le schéma B est proposé pour la cardiotoxicité due à d'autres substances.

A) selon [ASRA](#)¹⁶ et [AAGBI](#)¹⁷

- Bolus d'émulsion lipidique 20% 1.5ml/kg sur une minute
- Assurer la RCP (lipide devant circuler)
- Faire suivre immédiatement une perfusion continue d'émulsion lipidique 20% avec 0.25ml/kg/min
- Le bolus peut être répété 1 à 2 fois si une circulation adéquate n'est pas atteinte.
- En cas d'hypotension persistante, la vitesse de perfusion peut être augmentée à 0.5ml/kg/min.
- Après stabilisation cardiaque, maintenir la perfusion pendant au moins 10 minutes.
- Dosage maximal recommandé: env. 10ml/kg d'émulsion lipidique pendant les premières 30 minutes

B) *Fettiplace et al*⁴²

- Bolus d'émulsion lipidique 20% 1.5ml/kg sur une minute
- Ensuite 0.25ml/kg/min sur 3 minutes
- Ensuite perfusion de 0.025ml/kg/min, cette perfusion pouvant être administrée jusqu'à 6.5h
- La dose maximale recommandée est de 12.5ml/kg/24h.
- En cas de péjoration de la situation cardiovasculaire, l'administration d'un bolus supplémentaire est aussi possible, sans pour autant dépasser la quantité de lipides de 12.5ml/kg/24h.
- La concentration sérique des triglycérides devrait être monitorisée pendant la perfusion, concentration recherchée env. 1% (1000mg/dl).

Remarque: Ce traitement est un **Off-Label-Use** des émulsions lipidiques.

L'administration de lipides dans le cadre d'une intoxication peut être communiquée sous www.lipidrescue.org.

Controverses:

- **Dose de lipides:** Dans les 12 premiers cas décrits dans la littérature, une dose moyenne de lipides de 3.7ml/kg a été administrée⁵, et dans un cas au total 5020 ml (61 ml/kg) sur 2h⁴. Dans une expérimentation chez le rat, on a trouvé une DL₅₀ pour la perfusion de 67±11ml/kg de lipides¹⁸. Actuellement, on recommande la perfusion de 10ml/kg au maximum pendant les premières 30 min¹⁶, resp. de 12.5ml/kg au maximum sur 24h⁴².

Des cas sont décrits dans la littérature, où de très hautes doses de lipides (> 2-3l au total) ont été associées à des effets indésirés tels que hyperamylasémie, syndrome de détresse respiratoire ou obstruction de filtres à dialyse^{43,45,46}. *Fettiplace et al*⁴² recommandent de ce fait une perfusion à basse concentration. Voir aussi le schéma B plus haut.

- **Choix de l'émulsion lipidique:** Dans la plupart des cas décrits jusqu'ici, comme dans l'expérimentation animale, c'est l'*Intralipid*[®] qui a été utilisé, rarement d'autres préparations. Les données sont actuellement contradictoires et on manque d'études chez l'homme. En



expérimentation porcine, on a pu montrer qu'aussi bien les perfusions lipidiques aux seuls triglycérides à chaîne longue (LCT), que celles à mélange de triglycérides à chaîne longue et à chaîne moyenne (MCT) suppriment les symptômes cardiotoxiques de la bupivacaïne¹⁹. Une autre étude chez le rat a démontré que les perfusions aux LCT et aux LCT/MCT étaient initialement toutes deux effectives dans la suppression de la toxicité de la bupivacaïne, mais que dans l'évolution les cas d'arrêt cardiaque intraitable étaient plus fréquents dans le groupe LCT/MCT (8/23) que dans le groupe LCT (2/24)²⁰. Dans un test in vitro, un mélange LCT/MCT a mieux extrait divers anesthésiques locaux du sérum humain qu'une émulsion LCT²¹. Dans un essai in vitro, aussi bien les préparations aux LCT seuls que celles aux LCT/MCT 50/50 ont montré une haute capacité de liaison, celle de l'émulsion d'LCT étant env. 2.5x plus grande que celle de l'émulsion LCT/MCT⁴⁸.

- **Quand administrer les lipides:** Le moment optimal est controversé. Selon certaines indications, une administration aussi précoce que possible pourrait être avantageuse en cas de toxicité due à des anesthésiques locaux^{5,22}. D'autre part, une expérimentation chez le rat a montré qu'à la suite de l'administration intraveineuse d'une émulsion lipidique 30min après un surdosage oral d'amitriptyline, moins d'animaux ont survécu, avec des taux d'amitriptyline plus élevés, qu'à la suite de l'administration de bicarbonate de sodium 8.4% ou de solution de Ringer-lactate²³. Selon Fettiplace et al⁴², l'administration précoce d'une perfusion lipidique selon le schéma B (basse concentration) avant le début de symptômes cardiovasculaires graves pourrait avoir un effet positif.
- **Utilisation en cas de symptômes graves non cardiotoxiques:** L'utilisation dans de telles situations n'est pas encore clarifiée. Selon deux rapports, une nette amélioration d'un coma causé par quétiapine plus sertraline, resp. par olanzapine a suivi une infusion lipidique^{24,25}. Dans une expérimentation chez le lapin, une émulsion lipidique a mené à l'aggravation d'un coma induit par thiopental²⁶.

Effets indésirables:

Divers effets indésirables sous traitement lipidique sont décrits dans le cadre de l'alimentation parentérale. La littérature sur les effets indésirables lors d'une perfusion lipidique comme antidote reste rare. Un cas de surdose massive de lipides (pas dans le cadre d'une intoxication) chez un nouveau-né (env. 66ml/kg) est décrit, sans effets indésirés de la part des lipides²⁷.

Dans deux cas d'intoxications combinées avec des substances cardiotoxiques, l'administration d'une émulsion lipidique fut suivie après 30 resp. 60 secondes d'une asystolie nécessitant une réanimation²⁸. Avant l'émulsion lipidique, les patients avaient déjà reçu sans succès à cause de symptômes dangereux pour la vie calcium, glucagon et insuline/glucose, resp. catécholamines, atropine et insuline/glucose.

Dans quelques cas, on a noté une augmentation de l'amylase ou une pancréatite à la suite de l'administration de lipides^{29,30,31,32}. Chez tous les patients il s'agissait d'une intoxication grave nécessitant une réanimation, les médicaments en cause étant l'amitriptyline, la doxépine et deux fois la bupivacaïne. Les patients souffraient de douleurs gastriques et de vomissements; tous se sont complètement rétablis. Une pancréatite peut être due à l'hyperlipidémie³³, mais elle est décrite aussi après un arrêt cardiaque dans le cadre d'une ischémie³⁴ et après surdosage de tricycliques^{35,36}.

Une obstruction des filtres de systèmes de substitution rénale et d'ECMO par les lipides dans le sang est décrite.^{43,44,47}

Dans une étude chez le lapin, une perfusion lipidique a augmenté de façon significative la profondeur mais non la durée d'un coma induit par le thiopental²⁶. Une explication possible de ce phénomène seraient les taux plasmatiques initialement surélevés par du thiopental lié à des lipides, qui pourraient mener par des processus d'équilibration à une concentration surélevée dans le SNC. Cela



pourrait, directement après une perfusion lipidique, mener à un coma plus profond; cet effet n'a cependant pas été décrit jusqu'ici chez l'humain.

Interactions:

On trouve dans la littérature des indications provenant de l'expérimentation chez l'animal selon lesquelles l'administration simultanée d'émulsions lipidiques et d'adrénaline (épinéphrine) pourrait mener à un résultat plus mauvais³⁷⁻⁴⁰. Dans les cas décrits jusqu'ici d'emploi chez l'humain, les deux mesures ont néanmoins souvent été appliquées simultanément avec de bons résultats. Sur la base de réflexions théoriques, il est cependant recommandé de n'employer l'adrénaline dans les cardiomyopathies toxiques qu'à des doses de $< 1\mu\text{g}/\text{kg}^5$.

Les taux lipidiques élevés dans le sérum peu après la perfusion peuvent mener à des interférences considérables avec des méthodes analytiques, certains paramètres n'étant plus mesurables²⁶. Cet effet peut durer quelques heures⁵. Les méthodes colorimétriques sont plus sujettes à ces effets. Les interférences peuvent être minimisées par courte centrifugation du prélèvement de sérum⁴¹.



Produits en Suisse:

SMOFlipid® (Mélange LCT/MCT)

Producteur Fresenius Kabi (Schweiz) AG
Spichermatt 30
Postfach 344
CH-6371 Stans

Tél.: 041 619 50 50
Fax: 041 619 50 80
E-mail: info@fresenius-kabi.ch
Web: www.fresenius-kabi.com

Lipofundin® MCT/LCT 20%

Producteur B. Braun Medical AG
Seesatz 17
CH-6204 Sempach

Tél.: 058 258 50 00
Fax: 058 258 60 00
E-mail: info.bbmch@bbraun.com
Web: www.bbraun.com

ClinOleic® 20% (LCT seuls)

Producteur Baxter AG
Müllerenstrasse 3
CH-8604 Volketswil

Tel.: 044 908 50 50
Fax.: 044 908 50 40
Web: www.baxter.ch

Intralipid® 20% (n'est plus sur le marché depuis septembre 2011)
Lipovenös® 20% (LCT seuls) (n'est plus sur le marché depuis septembre 2012)
Structolipid® (mélange LCT/MCT) (n'est plus sur le marché)

Dernières informations à ce sujet sous www.lipidrescue.org



Référence bibliographiques:

- 1) **Weinberg G**, VadeBoncouer T, Ramaraju GA et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998; 88: 1071-5.
- 2) **Weinberg G**, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Anesth Pain Med* 2003; 28: 198-202.
- 3) **Weinberg G**, Ripper R, Murphy P et al. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Pain Med* 2003; 31:296-303.
- 4) **Rosenblatt MA**, Abel A, Fischer MD et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006; 105: 217-8.
- 5) **Weinberg GL**. Lipid emulsion infusion: Resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012;117(1):180-7.
- 6) **Picard J**, Ward SC, Zumpe R et al. Guidelines and the adoption of lipid rescue' therapy for local anaesthetic toxicity. *Anaesthesia* 2009; 64: 122-5.
- 7) **Picard J**, Harrop-Griffiths W. Lipid emulsion to treat drug overdose: past, present and future. *Anaesthesia* 2009; 64: 119-21.
- 8) **Weinberg GL**. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg* 2008; 106: 1340-2.
- 9) **Felice K**, Schumann H. Intravenous lipid emulsion for local anesthetic toxicity: a review of the literature. *J Med Toxicol* 2008; 4: 184-91.
- 10) **Cave G**, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anaesthetic toxicity: A systematic review. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 815-24.
- 11) **Jamaty C**, Bailey B, Larocque A et al. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systemic review of human and animal studies. *Clin Toxicol* 2010; 48: 1-27.
- 12) Fachinformation der Lipidlösungen unter www.swissmedicinfo.ch
- 13) **Mirtallo JM**, Dasta JF, Kleinschmidt KC, Varon J. State of the art review: Intravenous fat emulsions: Current applications, safety profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 688-700.
- 14) www.drugbank.ca (Quelle für logP Werte von Medikamenten)
- 15) <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/> (Quelle für logP Werte von Medikamenten)
- 16) American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Checklist for treatment of local anesthetic systemic toxicity. www.asra.com
- 17) Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Management of severe local anaesthetic toxicity. <http://www.aagbi.org/>.
- 18) **Hiller DB**, Di Gregorio G, Kelly K et al. Safety of high volume lipid emulsion infusion: A first approximation of LD50 in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35(2):140-4.
- 19) **Candela D**, Louart G, Bousquet PJ et al. Reversal of bupivacaine-induced cardiac electrophysiological changes by two lipid emulsions in anesthetized and mechanically ventilated piglets. *Anesth Analg* 2010;110(5):1473-9.
- 20) **Li Z**, Xia Y, Dong X et al. Lipid resuscitation of bupivacaine toxicity: Long-chain triglyceride emulsion provides benefits over long- and medium-chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology* 2011;115(6):1219-28.
- 21) **Ruan W**, French D, Wong A et al. A mixed (long- and medium-chain) triglyceride lipid emulsion extracts local anesthetics from human serum in vitro more effectively than a long-chain emulsion. *Anesthesiology* 2012;116(2):334-9.
- 22) **Neal JM**, Bernards CM, Butterworth JF et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2012;35(2):152-61.
- 23) **Perichon D**, Turfus S, Gerostamoulos D, Graudins A. An assessment of the in vivo effects of intravenous lipid emulsion on blood drug concentration and hemodynamics following oro-gastric amitriptyline overdose. *Clin Toxicol* 2013;51(4):208-15.
- 24) **Finn SD**, Uncles DR, Willers J, Sable N. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. *Anaesthesia* 2009; 64: 191-4.
- 25) **Yurtlu BS**, Hanci V, Gür A, Turan IO: Intravenous lipid infusion restores consciousness associated with olanzapine overdose. *Anesth Analg* 2012;114(4):914-5.



- 26) **Kazemi A**, Harvey M, Cave G, Lahner D. The effect of lipid emulsion on depth of anaesthesia following thiopental administration to rabbits. *Anaesthesia* 2011;66(5):373-8.
- 27) **Bora KM** et Hedge MW. Neonatal triglyceride levels after massive lipid bolus - implications for lipid rescue. *Clin Tox* 2009; 47: 760. (Abstract 285 NACCT 2009)
- 28) **Cole JB**, Stellpflug SL, Engebretsen KM,. Asystole immediately following intravenous fat emulsion for overdose. *J Med Toxicol* 2014;10(93):307-10.
- 29) **Levine M**, Brooks DE, Franken A, Graham R. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treatment with intravenous lipid emulsion therapy. *Pediatrics* 2012;130(2):e432-8.
- 30) **Marwick PC**, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009; 108: 1344-6.
- 31) **Levine M**, Skolnik A, Levitan R, Pizon AF. Assessing the prevalence of pancreatitis following resuscitative use of intravenous lipid emulsion. *Clin Toxicol* 2012;50(7):681. [Abstract 238 NACCT Congress 2012]
- 32) **Levine M**, Graeme K, Skolnik A. Pancreatitis following treatment with intravenous lipid emulsion therapy for severe TCA toxicity. *Clin Toxicol* 2012;50(7):684. [Abstract 245 NACCT Congress 2012]
- 33) **Cruz-Santamaria DM**, Taxonera C, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012;3(3):60-70.
- 34) **Piton G**, Barbot O, Manzon C et al. Acute pancreatitis following cardiac arrest: A case report. *JOP* 2010;11(5):456-9.
- 35) **Roberge RJ**, Martin TG, Hodgman M, Benitez JG. Acute chemical pancreatitis associated with a tricyclic antidepressant (clomipramine) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32(4):425-9.
- 36) **Pezzilli R**, Melandri R, Barakat B et al. Pancreatic involvement associated with tricyclic overdose. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30(4):418-20.
- 37) **Hiller DB**, Di Gregorio G, Ripper R et al. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose. *Anesth* 2009; 111: 498-505.
- 38) **Mayr VD**, Mitterschiffthaler L, Neurauder A et al. A comparison of the combination of epinephrine and vasopressin with lipid emulsion in a porcine model of asphyxial cardiac arrest after intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg* 2008; 106: 1566-71.
- 39) **Harvey M**, Cave G, Kazemi A. Intralipid infusion diminishes return of spontaneous circulation after hypoxic cardiac arrest in rabbits. *Anesth Analg* 2009; 108: 1163-8.
- 40) **Hicks SD**, Salcido DD, Logue ES et al. Lipid emulsion combined with epinephrine and vasopressin does not improve survival in a swine model of bupivacaine induced cardiac arrest. *Anesth* 2009; 111: 138-46.
- 41) **Grunbaum AM**, Gilfix BM, Gosselin S, Blank DW: Analytical interferences resulting from intravenous lipid emulsion. *Clin Toxicol* 2012;50(9):812-7.
- 42) **Fettiplace MR**, Akpa BS, Rubinstein I, Weinberg G. Confusion about infusion: Rational volume limits for intravenous lipid emulsion during treatment of oral overdose. *Ann Emerg Med* 2015;62(2):185-8.
- 43) **Rodriguez B**, Wilhelm A, Kokko KE. Lipid emulsion use precluding renal replacement therapy. *J Emerg Med* 2014;47(6):635-7.
- 44) **Jeong J**. Continuous renal replacement therapy circuit failure after antidote administration. *Clin Toxicol* 2014;52(10):1296-7.
- 45) **Bucklin MH**, Gorodetsky RM, Wiegand TJ. Prolonged lipemia and pancreatitis due to extended infusion of lipid emulsion in bupropion overdose. *Clin Toxicol* 2013;51(9):896-8.
- 46) **Martin C**, Gonzales H, Ruiz S et al. Acute respiratory distress syndrome following verapamil overdose treated with intravenous lipid emulsion: a rare life-threatening complication. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014;33(6):e101-2.
- 47) **Lee HM**, Archer JR, Dargan PI, Wood DM. What are the adverse effects associated with the combined use of intravenous lipid emulsion and extracorporeal membrane oxygenation in the poisoned patient? *Clin Toxicol* 2015;53(3):145-50.
- 48) **Mazoit JX**, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009;110(2):380-6.
- 49) **Kryshtal DO**, Dawling S, Seger D, Knollmann BC. In vitro studies indicate intravenous lipid emulsion acts as lipid sink in verapamil poisoning. *J Med Toxicol* 2015 Nov. 9 [Epub ahead of print]