RÉSUMÉ

INTRODUCTION : L'intoxication à la flécaïne, antiarythmique de classe IC avec effet stabilisant de membrane (ESM), présente une mortalité élevée. L'administration de bicarbonate de sodium est recommandée en cas d'intoxication aux molécules à ESM. Les émulsions lipidiques ont montré leur efficacité lors d'intoxications aux anesthésiques locaux et à la clomipramine (molécules à ESM). Le but de cette étude était de comparer, dans un modèle d'intoxication à la flécaïne chez le rat, l'efficacité d'une solution d'Intralipide® 20 % à une solution de bicarbonate de sodium.

MATERIEL ET METHODES : 18 rats, anesthésiés par pentobarbital et ventilés mécaniquement, recevaient à T0 2 mg/kg/min de flécaïne IV jusqu'à asystolie. Ils étaient randomisés en 3 groupes selon la modalité de prise en charge à T0 : le groupe NaCl (n=7) recevait une injection de NaCl 0,9 % (bolus de 18,6 ml/kg sur 7 minutes) ; le groupe HCO3- (n=6) recevait une injection d'un mélange de NaCl 0,9 % (15,6 ml/kg) et de bicarbonate de sodium 8,4 % (3 ml/kg) sur 7 minutes; le groupe IL (n=6) recevait une injection d'intralipide 20 % (18,6 ml/kg sur 7 minutes). Les paramètres colligés étaient : fréquence cardiaque et pression artérielle moyenne en continu, durée de survie.

RESULTATS : La durée de survie était significativement augmentée par l'administration d'Intralipide® par rapport au groupe NaCl avec des durées médianes de survie de 31,5 min [26,5 – 39,0] (IL) et 26,5 min [25,5 - 31,5] (NaCl). Les doses létales médianes des groupes IL 63 mg /kg [53 – 78] et HCO3- 62 mg/kg [56 – 66] étaient significativement plus élevées que celle du groupe NaCl avec 53 mg/kg [51 – 63]. Les paramètres hémodynamiques n'étaient pas significativement différents.

CONCLUSION : Notre étude chez le rat suggère que, lors d'une intoxication à la flécaïne, l'administration d'Intralipide® 20 % pourrait être une alternative à la solution de bicarbonate de sodium.

MOTS CLES : flécaïne, dose létale, émulsion lipidique, rat.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Following overdose with flecainide, a class IC antiarrhythmic drug with membrane stabilization effect (MSE), mortality is high. Sodium bicarbonate intravenously is recommended for drugs intoxication with MSE. Fat emulsions have shown their efficiency to treat local anesthetics and clomipramine cardiac toxicity (drugs with MSE). The aim of this study was to compare in rat flecainide overdose model the efficiency of Intralipid® 20% and sodium bicarbonate solutions.

METHOD: 18 rats anesthetized with pentobarbital and ventilated, received intravenously at T0 2 mg/kg/min of flecainide until asystole. They were randomized in 3 groups according to the treatment modality at T0: NaCl group (n=7) NaCl 0,9 % was injected (bolus of 18,6 ml/kg over 7 min) ; HCO3- group (n=6) received NaCl 0,9 % (15,6 ml/kg) and sodium bicarbonate 8,4 % (3 ml/kg) ; IL group (n=6) intralipid 20 % was injected (18,6 ml/kg over 7 min). Heart rate, mean arterial pressure and survival time were noted.

RESULTS: Survival time was increased following intralipid *versus* NaCl 0,9 % with median time of 31,5 min [26,5 – 39,0 %] (IL) and 26,5 min [25,5 - 31,5] (NaCl). the median lethal doses in IL group 63 mg /kg [53 – 78] et HCO3- group 62 mg/kg [56 - 66] were higher than in NaCl group with 53 mg/kg [51 - 63]. Haemodynamics parameters were similar in the three groups.

CONCLUSION: Our study in rats suggests that in case of flecainide intoxication intralipid® 20 % infusion could be an alternative to sodium bicarbonate solution.

Keywords : flecainide, lethal dose, fat emulsion, rat.

INTRODUCTION

Un intérêt croissant est porté depuis une dizaine d'années aux émulsions lipidiques intraveineuses (ELI) dans le cadre de la réanimation d'intoxications médicamenteuses. Initialement, chez le rat, il avait été démontré que les ELI augmentaient la dose létale 50 % de la bupivacaïne dont le mécanisme de cardiotoxicité est lié à un effet stabilisant de membrane (ESM) [1]. Cet effet stabilisant de membrane est lié à un blocage des canaux sodiques Nav qui permettent l'entrée rapide de sodium au début du potentiel d'action (phase 0) induisant une bradycardie, un élargissement du QRS, une asystolie ou une fibrillation ventriculaire en facilitant les courants de réentrée [2,3]. Par la suite, d'autres études expérimentales ont mis en évidence l'efficacité des ELI dans le cadre d'intoxications induites par d'autres anesthésiques locaux, sur la mortalité [4] et l'amélioration hémodynamique [5,6]. Ces résultats ont été confirmés chez l'homme dans la réanimation avec succès d'arrêts cardiocirculatoires [5-14]. Les mécanismes qui sous-tendent l'effet des ELI restent discutés, la littérature en identifie principalement trois : la séquestration des substances liposolubles [1,7] (« Théorie du siphon lipidique »), un effet sur le métabolisme cellulaire myocardique par apport énergétique sous la forme d'acides gras substrat préférentiel de la cellule myocardique [8-12] ou sécrétion d'insuline [13,14], et une action sur les canaux ioniques notamment calciques permettant une entrée de calcium [15]. Sous tendu par ces mécanismes, l'effet bénéfique des ELI a été aussi évalué chez l'animal sur d'autres intoxications médicamenteuses : antidépresseurs tricycliques (ESM) [16-18], vérapamil (inhibiteur calcique) [19,20] et dans une moindre mesure le propanolol (ESM) [21] .

Les intoxications aux produits avec un effet stabilisant de membrane représentent un enjeu thérapeutique majeur du fait de leur gravité. Les antiarythmique de classe IC présentent un ESM. La flécaïne appartient à cette classe thérapeutique et la mortalité en

cas d'intoxication a été évaluée à 43 % [22]. Le traitement spécifique de cette intoxication est limité : épuration extrarénale peu efficace [23], assistance circulatoire périphérique [24 25], injection d'une solution de bicarbonate de sodium qui permet de rétablir le courant sodique entrant et modifierait la liaison de la flécaïne à son récepteur [26-29]. La flécaïne ayant une lipophilie similaire à celle du vérapamil (octanol/eau $_{\text{flécaïne}}$: 4.6 ; octanol/eau $_{\text{vérapamil}}$: 4.7) [30], l'administration d'intralipide pourrait être efficace pour la réanimation en cas d'intoxication à la flécaïne comme cela a été rapporté dans un cas chez l'homme [31]. La Flécaïne a une toxicité démontrée chez le rat, chez lequel elle entraîne un élargissement du QRS [32]. Le but de cette étude était donc de comparer l'efficacité de l'administration d'intralipide à celle de bicarbonate de sodium chez le rat concernant la dose létale de flécaïne.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Après accord du comité d'éthique du laboratoire de zootechnie de l'université François Rabelais de Tours, 19 rats mâles, Sprague Dawley anciens reproducteurs, ont été inclus. En cas de données aberrantes, certains sujets étaient exclus. Le délai entre l'arrivée des rats et la procédure était au minimum de 7 jours, pendant lesquels ils bénéficiaient d'un hébergement enrichi conformément aux bonnes pratiques de laboratoire.

Les rats étaient anesthésiés par une injection intrapéritonéale de pentobarbital sodique (bolus : 90 mg/kg ; entretien : 15 mg/kg/h jusqu'à la fin de la procédure. Un abord trachéal était réalisé permettant d'introduire une canule trachéale de 14 Gauge et de réaliser une ventilation contrôlée au moyen d'un respirateur Siemens Servo 300. La fraction inspirée d'oxygène (FIO_2) était de 100 %, le volume courant de 7-8 ml/kg et la fréquence respiratoire initialement de 53/min, ajustée ensuite pour une pression partielle en dioxyde de carbone (PaCO2) entre 30 et 45 mmHg. Une veine jugulaire interne et une carotide primitive étaient canulées respectivement par des cathéters de 24 et 19 G pour réaliser les injections, mesurer la pression artérielle sanglante et réaliser les prélèvements. Un électrocardioscope, « trois branches », était mis en place *via* des aiguilles sous-cutanées pour mesurer dans les dérivations standards, D I ou D II, la fréquence cardiaque (FC). Après la préparation chirurgicale, 15 minutes étaient allouées pour vérifier la stabilité des paramètres hémodynamiques et vérifier les gaz du sang.

Tous les rats recevaient à partir du temps T0, une injection de flécaïne à 2 mg/kg/min tout le long de la procédure, stoppée après 10 secondes d'asystolie. Le débit choisi faisait suite à des expérimentations préliminaires de doses pour un décès attendu en environ 30 minutes dans le groupe contrôle. Après randomisation, trois groupes étaient définis selon le produit administré en même temps que la flécaïne (T0) :

- Le groupe intralipide (IL) (n = 6) recevait un bolus de 18,6 ml/kg [19] d'une émulsion de

lipides à 20 % (Intralipide®, Fresenius Kabi) pendant 7 minutes.

- Le groupe sérum physiologique (NaCl) (n = 7) recevait 18,6 ml/kg de NaCl 0,9 % pendant 7 minutes.

- Le groupe bicarbonate (HCO3-) (n = 5) recevait un bolus de 3 ml/kg d'une solution de bicarbonate de sodium 8,4 % [17] [33] complété par 15,6 ml/kg de NaCl 0,9 % pendant 7 minutes.

Les paramètres colligés étaient : le poids des rats, les gaz du sang à T0, la fréquence cardiaque, la pression artérielle sanglante en continue, la dose de flécaïne injectée et la durée de survie.

Analyse statistique

L'analyse et le recueil des données étaient réalisés par les logiciels Excel® et StatView® 5.0 (SAS Institut, Cary, NC). Les résultats sont exprimés en médiane [extrêmes]. Pour les comparaisons, il était utilisé une courbe de Kaplan-Meier (logrank test) pour la survie et un test de Kruskall-Wallis suivi d'un test de Dunnett en cas de significativité pour les autres paramètres. Un $p < 0,05$ était retenu.

RÉSULTATS

Dix neuf rats ont été inclus et un exclu (groupe HCO3-) pour donnée aberrante (durée de survie anormalement longue). Les paramètres physiologiques initiaux à T0 étaient similaires dans les trois groupes, hormis le dosage des bicarbonates plasmatiques dans le groupe NaCl, mais sans différence en ce qui concerne le pH (Tableau 1).

La durée de survie était significativement augmentée par l'administration d'intralipide par rapport au groupe témoin, avec des durées médianes de survie de 31,5 min [26,5 -39] (IL) et 26,5 min [25,5 - 31,5] (NaCl) (p = 0,042) (Figures 1 et 2). L'administration de bicarbonate de sodium ne semblait pas avoir d'effet : 31 min [28 – 33] *vs* NaCl.

Les doses létales des groupes IL (63 mg /kg [53 - 78]) et HCO3- (62 mg/kg [56 - 66]) étaient significativement plus élevées que celle du groupe témoin (53 mg/kg [51 – 63]) (Figure 3).

Concernant les données hémodynamiques, fréquence cardiaque et pression artérielle moyenne, les trois groupes n'étaient pas différents (Figures 4 et 5).

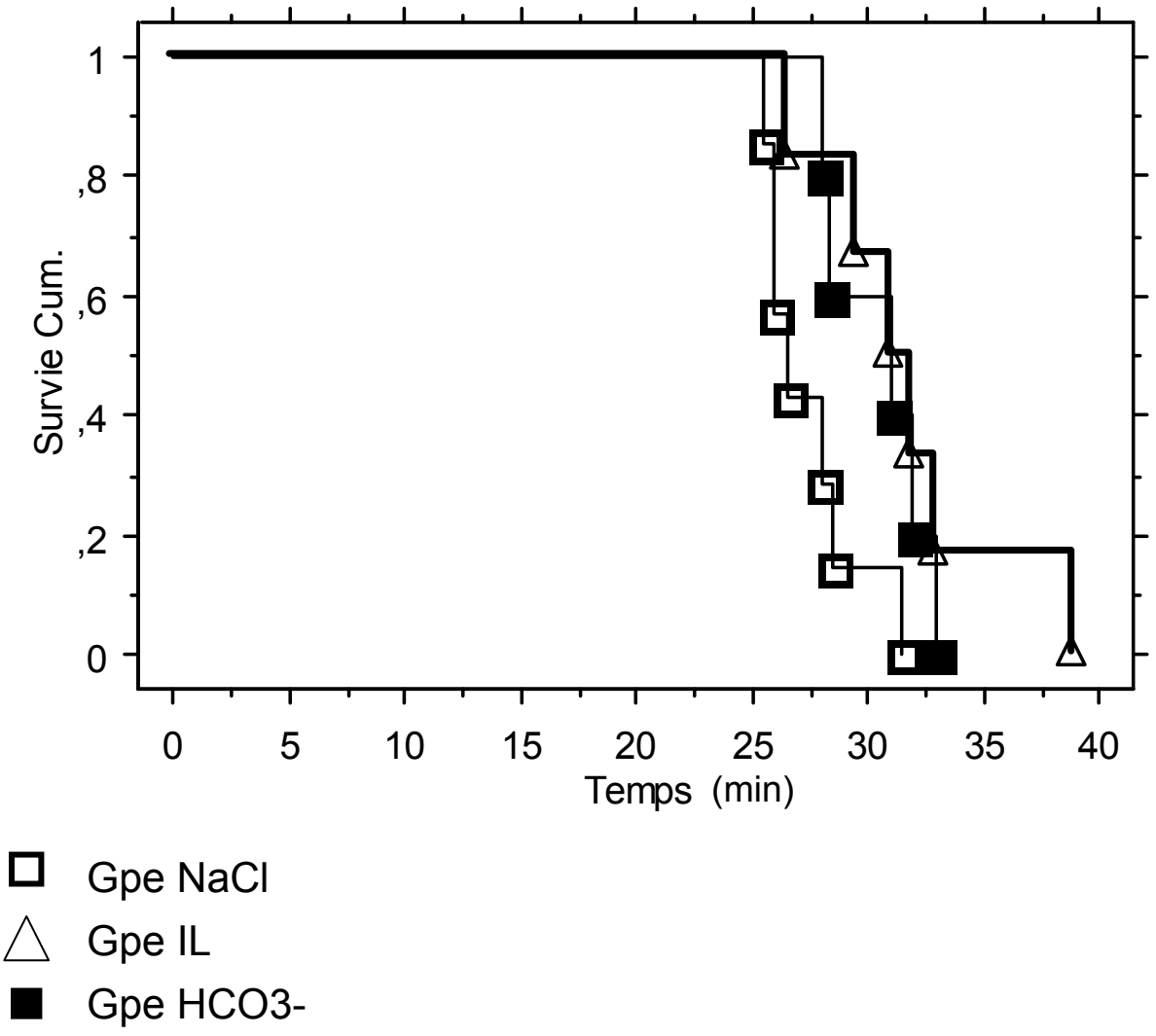
.

Tableau 1 : Données physiologiques des rats dans les trois groupes, NaCl, HCO3- et IL à l'état de base (T0) avant l'administration de flécaïne. Fréquence cardiaque (FC), pression artérielle moyenne (PAM), pression partielle en oxygène (PaO_2), pression partielle en dioxyde de carbone (PaCO2) exprimées en médiane [valeur minimale - valeur maximale]

* = $p < 0,05$ groupe IL *versus* NaCl ; ° = $p < 0,05$ groupe HCO3- *versus* NaCl

		Groupe NaCl (n = 7)		**Groupe HCO3- (n = 5)**		**Groupe IL (n = 6)**	
Poids	(g)	680	[538 - 750]	764	[660 - 870]	695	[614 - 750]
FC	(batt/min)	292	[252 - 341]	319	[281 - 337]	291	[272 - 323]
PAM	(mmHg)	144	[132 - 165]	136	[131 - 158]	148	[129 - 160]
pH		7,43	[7,35 - 7,47]	7,45	[7,44 - 7,48]	7,44	[7,44 - 7,45]
$PaCO_2$	(mmHg)	34	[30 - 42]	35.6	[34 - 40]	39,35	[35 - 41]
PaO_2	(mmHg)	380	[300 - 459]	417	[309 - 454]	425	[230 - 493]
HCO3-	(mmol/L)	21,3	[18,0 - 22,5] *°	25	[24,3 - 27,0]	26,8	[23,8 - 27,8]

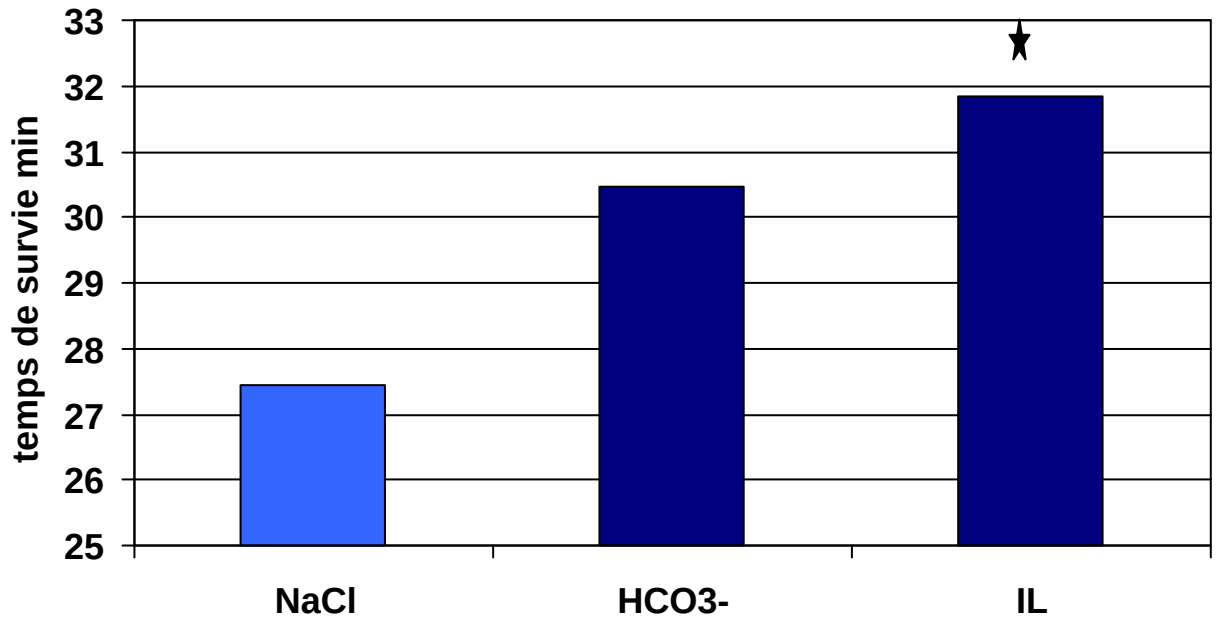
Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier concernant la durée de survie après administration intraveineuse de flécaïne à 2 mg/kg/min dans les trois groupes : NaCl (n = 7), HCO3- (n = 5) et IL (n = 6).



***p* < 0,03 pour IL et HCO3- versus NaCl (Logrank test)**

Figure 2 : Durée médiane de survie après administration intraveineuse de flécaïne à 2 mg/kg/min dans les trois groupes : NaCl (n = 7), HCO3- (n = 5) et IL (n = 6).

★ = *p*< 0,05 groupe IL *versus* NaCl

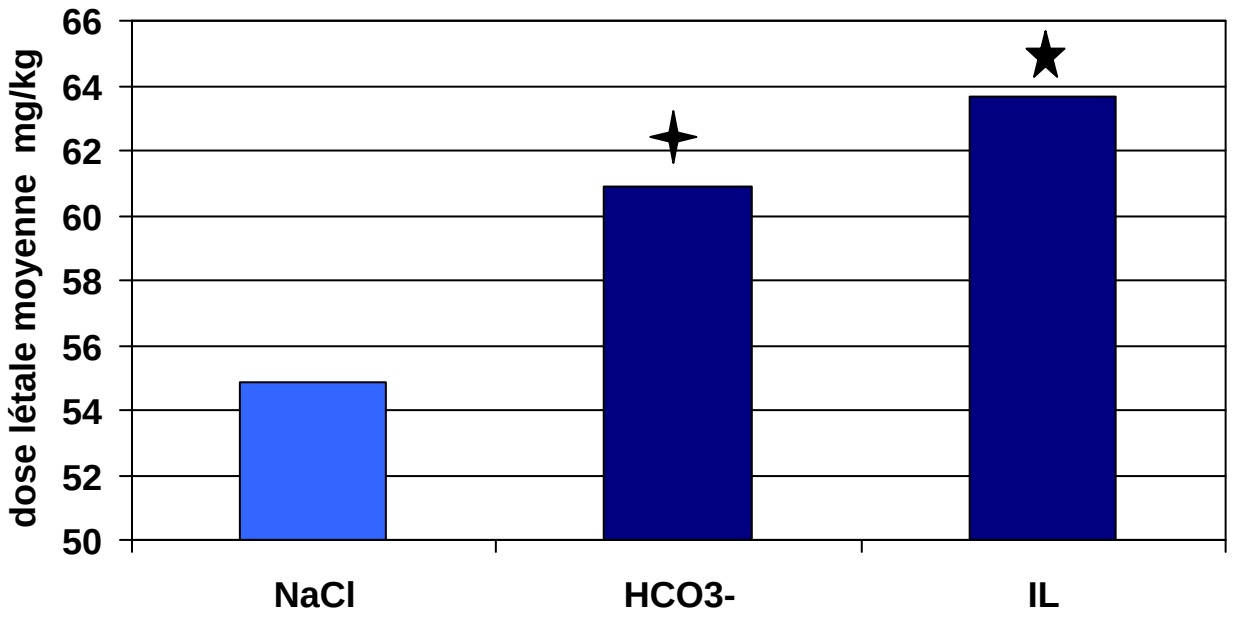


★ = *p* < 0,05 groupe IL *versus* NaCl

Figure 3 : Dose létale médiane de flécaïne après administration intraveineuse de flécaïne à 2 mg/kg/min dans les trois groupes : NaCl (n = 7), HCO3- (n = 5) et IL (n = 6)

★ = $p < 0,05$ groupe IL *versus* NaCl

✦ = $p < 0,05$ groupe HCO3- *versus* NaCl



★ = *p* < 0,05 groupe IL *versus* NaCl

✦ = *p* < 0,05 groupe HCO3- *versus* NaCl

Figure 4 : Évolution de la fréquence cardiaque moyenne en fonction du temps après administration intraveineuse de flécaïne à 2 mg/kg/min dans les trois groupes NaCl (n = 7), HCO3- (n = 5) et IL (n = 6).

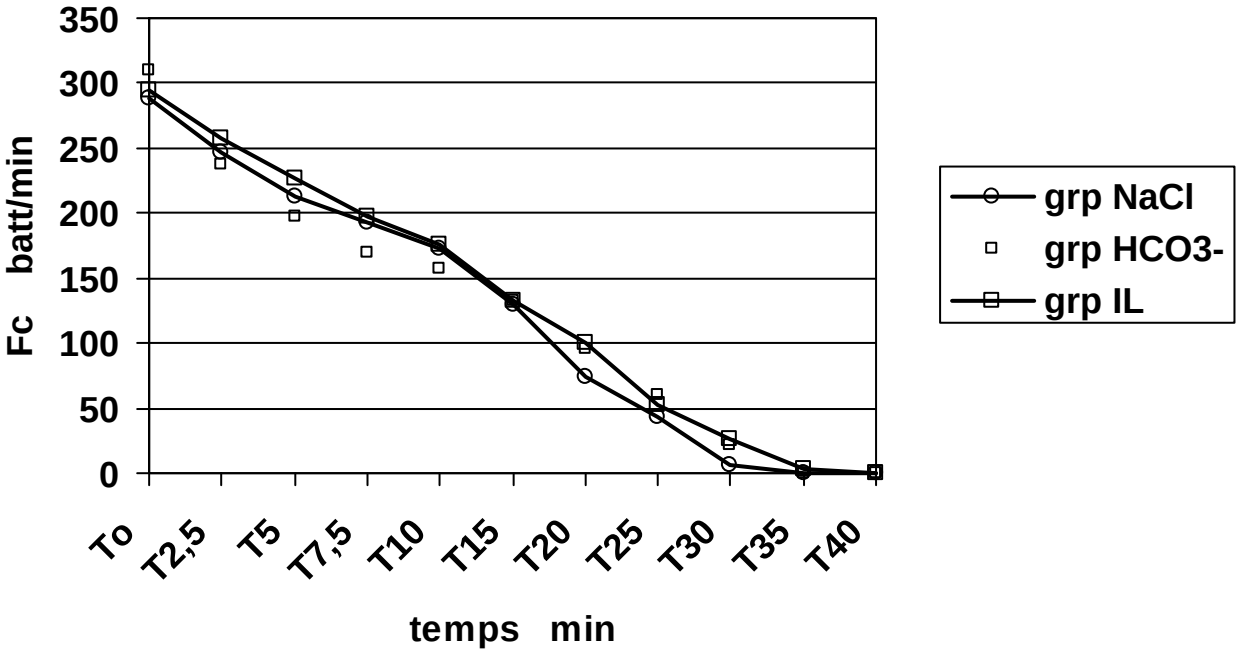
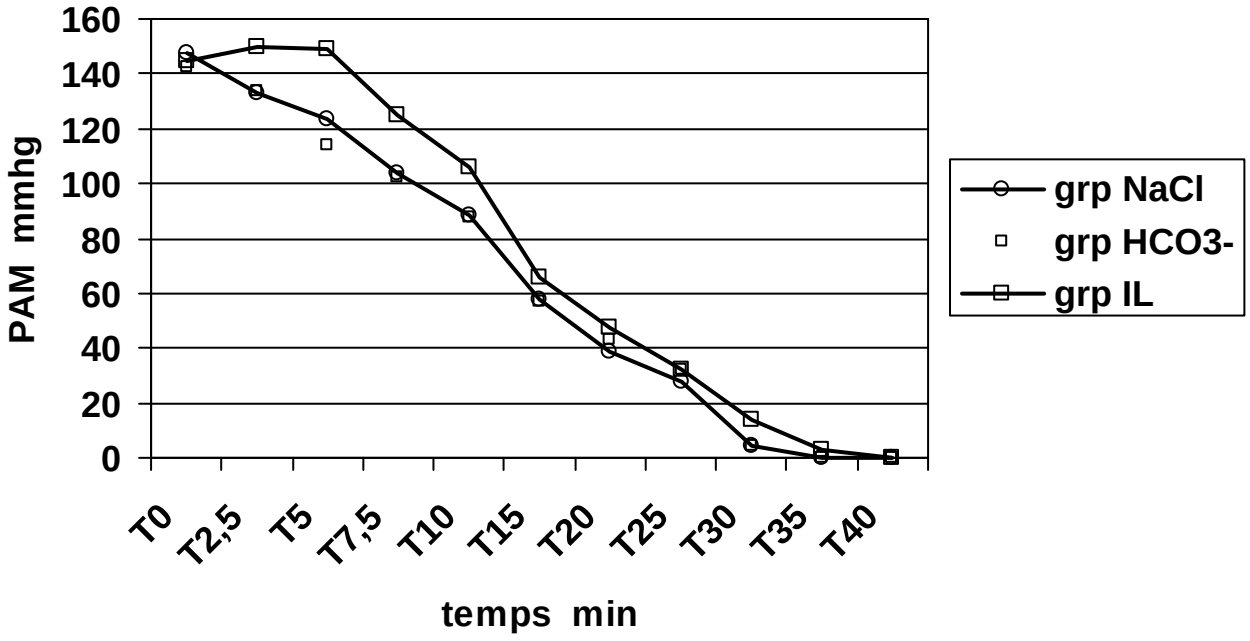


Figure 5 : Évolution de la PAM moyenne en fonction du temps après administration intraveineuse de flécaïne dans les trois groupes NaCl (n = 7), HCO3- (n = 5) et IL (n = 6).



DISCUSSION

Dans notre étude chez le rat, la mise en évidence de l'augmentation de la dose létale de flécaïne par l'administration d'une solution de bicarbonate de sodium confirme les données expérimentales et cliniques [27,32,34]. Par ailleurs, la mise en évidence d'un effet similaire de l'administration d'une solution d'Intralipide® à 20 % suggère que cette solution pourrait être une alternative à l'administration de bicarbonate de sodium comme cela a été rapporté récemment chez l'homme [31]. Ces résultats confirment l'intérêt d'une solution d'Intralipide® dans le cadre d'intoxication à des produits liposolubles avec effet stabilisant de membrane [16-18].

Dans notre modèle, nous avons choisi d'utiliser comme hypnotique le penthotal et non la kétamine habituellement utilisée dans des modèles similaires d'intoxication chez le rat [17-20]. Le choix du pentobarbital sodique est lié à sa liposolubilité, cinq fois moindre que celle de la kétamine [35], pour éviter une interaction potentielle avec l'ELI pouvant être à l'origine d'un allègement de l'anesthésie par captation de la kétamine par les lipides. Les volumes des bolus administrés correspondaient à environ 30 % de la volémie et représentaient, par conséquent, un remplissage important. Ces volumes sont dans le même ordre de grandeur que ceux utilisés dans plusieurs protocoles chez le rat, visant à évaluer les ELI lors d'intoxications (12 ml/kg sur 4-5 min) [20,21]. Pour la solution d'Intralipide® à 20 %, il était montré chez le rat que l'administration d'un bolus de 18,6 ml/kg n'entraînait pas de modification des paramètres d'oxygénation (PaO_2, pression alvéolaire en O_2, gradient artériolo-alvéolaire) par rapport à un même bolus de NaCl 0,9 % [36]. La durée du bolus était choisie en se basant sur le travail de Perez *et al* dans lequel ils avaient déterminé la dose optimale d'Intralipide® dans un modèle d'intoxication au vérapamil chez le rat [19].

L'augmentation de 17 % de la dose létale de flécaïne par l'administration intraveineuse de bicarbonate de sodium confirme les données expérimentales concernant les modifications du QRS, que ce soit chez le rat ou le chien [32,34]. Lors de l'induction d'un allongement du QRS chez le rat de 76 % par la flécaïne, l'injection intraveineuse d'une solution de bicarbonate de sodium (6 mEq/kg) induisait une réduction de 12 ± 10 % de la durée du QRS [32]. Chez le chien, dans un modèle d'induction de trouble du rythme ventriculaire par administration de flécaïne (0,5 mg/kg/min), l'injection itérative de 3 mEq/kg d'une solution molaire de bicarbonate de sodium réduisait le trouble du rythme chez 6 / 7 des chiens [34]. La réanimation avec succès d'un arrêt circulatoire (tachycardie ventriculaire, coma), chez un jeune homme de 16 ans ayant ingéré 4000 mg de flécaïne, par l'administration de bicarbonate associée à une réduction immédiate de la durée des QRS étaye ces données expérimentales [27]. Deux mécanismes sont évoqués et probablement associés comme le suggère un travail in vitro, la charge sodique et l'alcalose [26]. L'inhibition du potentiel d'action des cellules de Purkinje par la flécaïne est partiellement antagonisée (15 à 20 %) par le bicarbonate de sodium [26]. L'apport de sodium en grande quantité s'opposerait, par effet de loi d'action de masse, aux effets du blocage des canaux sodiques et augmenterait ainsi l'entrée de calcium en intracellulaire. L'alcalose influerait sur la liaison flécaïne-récepteur et faciliterait l'action des catécholamines endogènes.

L'augmentation de la dose létale de flécaïne et de la durée de survie chez les rats par l'administration d'une solution d'Intralipide® à 20 % est cohérente avec les données expérimentales et cliniques concernant les intoxications aux médicaments liposolubles avec un effet stabilisant de membrane autre que les anesthésiques locaux [37,38]. Le mécanisme d'action des ELI ne semble pas univoque et comporte plusieurs hypothèses pouvant être associées. La première est la théorie du siphon lipidique qui repose sur la mise en évidence qu'une émulsion lipidique extrait la substance toxique du plasma suivant

un coefficient de partition selon sa liposolubilité. L'élimination de bupivacaïne radiomarquée du myocarde de rat est augmentée par l'Intralipide® [7]. La séquestration d'une substance liposoluble dans une phase lipidique a également été retrouvée *in vitro* avec la phénytoïne et la chlorpromazine. La deuxième est l'apport de substrat énergétique à la cellule myocardique soit directement sous la forme d'acide gras libres (en situation physiologique, 90 % de l'énergie cardiaque est issue du métabolisme des acides gras), soit indirectement en stimulant l'insulinosécrétion [3] qui permet le transport de glucose, substrat énergétique du myocarde agressé. Cet apport énergétique alternatif aux cellules myocardiques pourrait jouer un rôle dans l'amélioration de la contractilité, et donc de l'hémodynamique, d'autant plus qu'il a été mis en évidence que les produits à ESM diminuaient la phosphorylation oxydative mitochondriale, source d'ATP [39]. Les autres hypothèses mécanistiques sont une activation directe des canaux ioniques potentiel dépendants sodiques et calciques, ainsi qu'une inhibition de la synthèse d'oxyde nitrique avec, comme corollaire, un effet vasoconstricteur [40,41]. Les dernières hypothèses ainsi que celle de l'apport de substrat énergétique à la cellule myocardique peuvent rendre compte de la majoration de la réponse des adrénorécepteurs α1 [40,41] et de l'effet inotrope direct des ELI [42]. Quoiqu'en soit le ou les mécanismes, un cas clinique récent, d'intoxication poly médicamenteuse, dont la flécaïne, réanimé avec succès par la perfusion d'intralipide® 20 % étaye notre résultat [31]. Il s'agissait d'une tentative d'autolyse médicamenteuse d'une femme de 72 ans associant alcool, flécaïne (1500 mg), oxazepam (150 mg) et levothyroxine (1500 μg). Lors de la prise en charge initiale de cette patiente consciente, il était noté : une FR à 30 /min, une SaO_2 à 88 % (air ambiant), une pression artérielle à 70/50 mmHg, une FC à 55 batt/min, un élargissement du QRS (> 0,2 sec) et une prolongation de la durée de QT. Devant la persistance de l'instabilité hémodynamique sous 6 mg/h d'adrénaline, après administration de 1500 ml d'hydroxy-éthyl-amidon et de 750 ml de bicarbonate de sodium 4,2 %, les auteurs rapportent que, 30 min après un

bolus de 1,5 ml/kg d'Intralipide® 20 % suivi d'une administration continue à 0,25 ml/min, l'hémodynamique s'est stabilisée (division par 6 de la dose d'adrénaline) et la largeur des QRS a diminué de manière importante permettant une évolution favorable [31].

Plusieurs limites dans notre étude peuvent être citées. L'absence d'aveugle quant au produit administré (bicarbonate de sodium, Intralipide®, NaCl 0,9 %) du fait de leur présentation galénique qui, toutefois, doit avoir peu d'effet sur notre résultat étant donné notre critère principal de jugement : la durée de survie. Le petit effectif (< 10) que nous avons utilisé. Ce choix était similaire à celui de l'étude princeps de Weinberg et al., mettant en évidence l'intérêt de ELI lors d'une intoxication à la bupivacaïne (dose létale) [1]. L'effectif de six rats dans chaque groupe était suffisant pour mettre en évidence une différence significative de dose létale [1]. Le choix du pentobarbital sodique, qui, s'il est plus judicieux que la kétamine, est aussi une molécule lipophile pouvant potentiellement être captée par les intralipides. Lors d'une bradypnée induite par du pentobarbital sodique chez le rat en ventilation spontanée, une augmentation de la fréquence respiratoire était notée après injection d'Intralipide® [43]. Cela peut rendre compte de l'augmentation (non significative) de la PAM dans les dix minutes suivant l'injection du bolus de la solution d'Intralipide®, que nous avons observé.

CONCLUSION

Notre étude expérimentale in vivo étaye le cas concernant la réussite de la réanimation par administration d'Intralipide® 20 % chez un patient ayant une intoxication à la flécaïne. Permet de proposer l'administration d'Intralipide® 20 % comme alternative à l'administration de bicarbonate de sodium en cas d'intoxication à la flécaïne. Une évaluation de l'administration concomitante des deux solutions, aux modes d'action différents, devrait être évaluée afin de rechercher un effet additif ou synergique de ces deux alternatives thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. Anesthesiology 1998; 88: 1071-5.
2. Seger DL. A critical reconsideration of the clinical effects and treatment recommendations for sodium channel blocking drug cardiotoxicity. Toxicol Rev 2006; 25: 283-96.
3. M.Cottrel BVN, M. Guillouët, R. Deredec, E. Pondaven, G. Gueret. lipid emulsions for intoxications with sodium channel-blocking agents. Réanimation 2008; 17: 670-675.
4. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. Reg Anesth Pain Med 2003; 28: 198-202.
5. Di Gregorio G, Schwartz D, Ripper R, Kelly K, Feinstein DL, Minshall RD, Massad M, Ori C, Weinberg GL. Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. Crit Care Med 2009; 37: 993-9.
6. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, Schwartz D, Shah N, Zheng S, Feinstein DL. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. Anesthesiology 2008; 108: 907-13.
7. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, Feinstein DL. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. Reg Anesth Pain Med 2006; 31: 296-303.
8. Eledjam JJ, de La Coussaye JE, Brugada J, Bassoul B, Gagnol JP, Fabregat JR, Masse C, Sassine A. In vitro study on mechanisms of bupivacaine-induced depression of myocardial contractility. Anesth Analg 1989; 69: 732-5.
9. Nouette-Gaulain K, Quinart A, Letellier T, Sztark F. [Mitochondria in anaesthesia and intensive care]. Ann Fr Anesth Reanim 2007; 26: 319-33.

10. Sztark F, Ouhabi R, Dabadie P, Mazat JP. Effects of the local anesthetic bupivacaine on mitochondrial energy metabolism: change from uncoupling to decoupling depending on the respiration state. Biochem Mol Biol Int 1997; 43: 997-1003.
11. Sztark F, Tueux O, Erny P, Dabadie P, Mazat JP. Effects of bupivacaine on cellular oxygen consumption and adenine nucleotide metabolism. Anesth Analg 1994; 78: 335-9.
12. Van de Velde M, Wouters PF, Rolf N, Van Aken H, Flameng W, Vandermeersch E. Long-chain triglycerides improve recovery from myocardial stunning in conscious dogs. Cardiovasc Res 1996; 32: 1008-15.
13. Kline JA, Leonova E, Raymond RM. Beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anesthetized canine. Crit Care Med 1995; 23: 1251-63.
14. Warnotte C, Gilon P, Nenquin M, Henquin JC. Mechanisms of the stimulation of insulin release by saturated fatty acids. A study of palmitate effects in mouse beta-cells. Diabetes 1994; 43: 703-11.
15. Huang JM, Xian H, Bacaner M. Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 1992; 89: 6452-6.
16. Yoav G, Odelia G, Shaltiel C. A lipid emulsion reduces mortality from clomipramine overdose in rats. Vet Hum Toxicol 2002; 44: 30.
17. Harvey M, Cave G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. Ann Emerg Med 2007; 49: 178-85, 185 e1-4.
18. Harvey M, Cave G, Hoggett K. Correlation of plasma and peritoneal diasylate clomipramine concentration with hemodynamic recovery after intralipid infusion in rabbits. Acad Emerg Med 2009; 16: 151-6.
19. Perez E, Bania TC, Medlej K, Chu J. Determining the optimal dose of intravenous fat emulsion for the treatment of severe verapamil toxicity in a rodent model. Acad

Emerg Med 2008; 15: 1284-9.

20. Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. Acad Emerg Med 2006; 13: 134-9.
21. Harvey MG, Cave GR. Intralipid infusion ameliorates propranolol-induced hypotension in rabbits. J Med Toxicol 2008; 4: 71-6.
22. Megarbane. Intoxication par la flécaïne : détermination prospective des critères pronostiques et analyse des corrélations toxicocinétique - toxicodynamique (TK-TD) http://www.srlf.org/Data/PageSite/2005/Resume/584.asp 2005
23. Borgeat A, Biollaz J, Freymond B, Bayer-Berger M, Chiolero R. Hemofiltration clearance of flecainide in a patient with acute renal failure. Intensive Care Med 1988; 14: 236-7.
24. Megarbane.B. Assistance circulatoire périphérique au cours des intoxications aigües par cardiotropes. Réanimation 2009; 18: 428-438.
25. Auzinger GM, Scheinkestel CD. Successful extracorporeal life support in a case of severe flecainide intoxication. Crit Care Med 2001; 29: 887-90.
26. Bou-Abboud E, Nattel S. Relative role of alkalosis and sodium ions in reversal of class I antiarrhythmic drug-induced sodium channel blockade by sodium bicarbonate. Circulation 1996; 94: 1954-61.
27. Goldman MJ, Mowry JB, Kirk MA. Sodium bicarbonate to correct widened QRS in a case of flecainide overdose. J Emerg Med 1997; 15: 183-6.
28. Devin R, Garrett P, Anstey C. Managing cardiovascular collapse in severe flecainide overdose without recourse to extracorporeal therapy. Emerg Med Australas 2007; 19: 155-9.
29. Mégarbane.B. Intoxication aïgue par les toxiques avec effet stabilisant de membrane. Encyclopédie Orphanet 2003; mars
30. Drugbank(database): http://www.drugbank.ca/,

31. Moussot PE, Marhar F, Minville V, Valle B, Dehours E, Bounes V, Ducasse JL. Use of intravenous lipid 20% emulsion for the treatment of a voluntary intoxication of flecainide with refractory shock. Clin Toxicol (Phila); 49: 514.
32. Keyler DE, Pentel PR. Hypertonic sodium bicarbonate partially reverses QRS prolongation due to flecainide in rats. Life Sci 1989; 45: 1575-80.
33. McCabe JL, Cobaugh DJ, Menegazzi JJ, Fata J. Experimental tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled comparison of hypertonic saline solution, sodium bicarbonate, and hyperventilation. Ann Emerg Med 1998; 32: 329-33.
34. Salerno DM, Murakami MM, Johnston RB, Keyler DE, Pentel PR. Reversal of flecainide-induced ventricular arrhythmia by hypertonic sodium bicarbonate in dogs. Am J Emerg Med 1995; 13: 285-93.
35. B R. Kétamine Pharmacologie en anesthésiologie 2ème édition 1998: 151-152.
36. T B. Does the Pulmonary Fat Emboli Syndrome Occur with Intravenous Fat Emulsion Therapy? Acad Emerg Med May 2008; 15
37. Cave G, Harvey M, Graudins A. Intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience. Emerg Med Australas; 23: 123-41.
38. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. Clin Toxicol (Phila); 48: 1-27.
39. Fromenty B, Freneaux E, Labbe G, Deschamps D, Larrey D, Letteron P, Pessayre D. Tianeptine, a new tricyclic antidepressant metabolized by beta-oxidation of its heptanoic side chain, inhibits the mitochondrial oxidation of medium and short chain fatty acids in mice. Biochem Pharmacol 1989; 38: 3743-51.
40. Grekin RJ, Dumont CJ, Vollmer AP, Watts SW, Webb RC. Mechanisms in the pressor effects of hepatic portal venous fatty acid infusion. Am J Physiol 1997; 273: R324-30.

41. Stojiljkovic MP, Zhang D, Lopes HF, Lee CG, Goodfriend TL, Egan BM. Hemodynamic effects of lipids in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001; 280: R1674-9.
42. Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A, Oertel R, Deussen A, Koch T, Hubler M. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. Anesth Analg 2007; 104: 186-92.
43. Cave G, Harvey MG, Castle CD. Intralipid ameliorates thiopentone induced respiratory depression in rats: investigative pilot study. Emerg Med Australas 2005; 17: 180-1.