

P

Place de l'épuration extra-rénale dans la prise en charge d'une intoxication

F. BAUD, Médecin; E. BILLIER, Cadre infirmier;

Service de réanimation et urgences toxicologiques (Pr. C. Bismuth), hôpital Fernand Widal, PARIS

Dans les années 1950, les intoxications médicamenteuses et notamment l'intoxication barbiturique étaient devenues une cause non négligeable de décès, la mortalité globale des intoxications par psychotropes était d'environ 30%! Dans les années qui ont suivi cette prise de conscience, le pronostic de ces intoxications a été amélioré grâce à l'application en toxicologie aiguë des principes de la réanimation médicale et surtout avec l'avènement du traitement symptomatique des défaillances vitales. Très rapidement s'est posée la question de savoir si la gravité et la durée d'une intoxication ne pourraient pas être réduites grâce à des traitements ayant pour but exclusif de promouvoir l'élimination du toxique. Le lavage gastrique en est une des étapes. La mise au point de la diurèse osmotique alcaline par l'équipe de l'hôpital Claude Bernard à Paris a nécessité de découvrir et de comprendre la physiologie de l'élimination rénale des barbituriques. L'insuffisance rénale aiguë anurique était alors une maladie extrêmement fréquente et une cause très importante de mortalité. La réanimation médicale a donc été très rapidement confrontée au problème de la réanimation métabolique qui représentait un pôle très important de recherche. La création et le développement de l'épuration extra-rénale, dialyse péritonéale et hémodialyse, ont tout naturellement soulevé la question de leur apport éventuel à la réanimation des intoxications aiguës. C'est dans les années 70-80 que s'est développée l'épuration extra-rénale en toxicologie qui a même connu des formes propres avec l'hémoperfusion sur charbon activé ou sur résine (1, 2). Mais si la démarche apparaissait tout à fait cohérente, il faut souligner le fait que les essais cliniques dans ce domaine ont été réalisés en dehors de toute méthodologie d'étude. Ce manque de méthode a été à l'origine d'une grande confusion qui a gêné l'évaluation correcte de l'intérêt de l'épuration extra-rénale en toxicologie.

MÉTHODE D'ÉVALUATION DES MÉTHODES D'ÉPURATION EXTRA-RÉNALE EN TOXICOLOGIE

Un premier temps *in vitro* a pour but de déterminer pour une molécule définie la dialysance pour une membrane et l'adsorbance pour un charbon ou une résine (1). Ces paramètres dépendent notamment du poids moléculaire, des liaisons aux protéines plasmatiques et de la polarité de la molécule. Mais ces données théoriques ne peuvent être considérées comme représentant fidèlement les capacités d'épuration d'une membrane ou d'un charbon. Il est maintenant bien établi que l'évaluation d'une méthode d'épuration extra-rénale pour une intoxication doit se faire selon une méthode en quatre temps. Il convient tout de suite de remarquer que l'efficacité éventuelle d'une méthode d'épuration extra-rénale ne peut être définie que toxique par toxique et en aucun cas d'une façon générale.

a) Mesure de la quantité de toxique retirée de l'organisme

Il est important de mesurer *in vivo* la quantité de toxique soustraite par une séance exprimée en milligramme ou gramme de substance. Nous insisterons sur le fait qu'à cette étape du raisonnement il ne faut pas exprimer l'efficacité d'une épuration extra-rénale en terme de clairance. La clairance plasmatique d'un produit lors d'une séance d'hémodialyse correspond au volume virtuel de plasma totalement épuré de la substance par unité de temps (3). La clairance plasmatique est égale au produit du débit plasmatique (Q_p) dans le circuit extra-corporel par le coefficient d'extraction (E). Au cours d'une épuration extra-rénale se déroulant sans problème, il n'est pas rare d'obtenir un débit plasmatique de 150 ml/mn. Si la molécule est totalement extraite, $E = 100\% = 1$. Dans ces conditions la clairance d'épuration extra-rénale sera de 150 ml/mn, chiffre toujours impressionnant comparé à la clairance de la créatinine. Il faut tout de suite remarquer que la valeur de la clairance d'un toxique est indépendante de sa concentration plasmatique. Mais si l'on prend l'exemple d'une molécule à très grand volume de distribution, sa concentration plasmatique sera par définition très faible, de l'ordre du milligramme par litre (ex : 1 mg/l) pour des grammes ingérés (ex : antidépresseurs tricycliques, chloroquine); la quantité réellement épurée par minute sera de $1 \text{ mg/l} \times 0,150 \text{ l/mn}$ soit 0,150 mg épuré pour des grammes ingérés! Ainsi une clairance d'épuration qui paraît très intéressante peut correspondre à des quantités réelles extraites très faibles selon le volume apparent de distribution d'une molécule. Une grande partie du raisonnement portant sur l'évaluation de l'épuration extra-rénale en toxicologie a utilisé la méthode des clairances dont on aperçoit facilement les dangers. Si la mesure de la quantité extraite apparaît quelque chose de réalisable pour l'hémodialyse ou l'hémofiltration où le dialysat peut être recueilli, ceci n'est absolument pas le cas pour l'hémoperfusion car le toxique est fixé sur la colonne de charbon ou de résine. La mesure nécessite une élution toujours difficile du toxique de cette colonne ou bien des mesures répétées des concentrations à l'entrée et à la sortie de la colonne.

b) Comparaison de l'efficacité des différentes voies d'élimination

Le deuxième temps a pour but de comparer les quantités retirées par l'épuration extra-rénale à celles retirées par les différents émonctoires physiologiques : non seulement le rein mais aussi le foie et dans certains cas le poumon pour les substances volatiles. Il est évident que pour les toxiques à très fort métabolisme hépatique (ex : les barbituriques rapides, les antidépresseurs tricycliques, la chloroquine, les benzodiazépines qui sont éliminées à 95% par le foie et à 5% seulement par le rein) l'élimination urinaire du toxique inchangé est par définition très faible. Une épuration extra-rénale peut sembler avoir quelque

efficacité si le résultat est comparé à l'élimination rénale. Mais lorsque l'on compare cette quantité à celle éliminée par l'émonctoire principal, l'intérêt réel de l'épuration extra-rénale devient tout à fait mineur. De nombreuses errances dans l'évaluation de l'épuration extra-rénale en toxicologie ont eu pour source l'absence de prise en compte des capacités absolument fantastiques du foie dans l'élimination des xénobiotiques.

c) Modification de l'évolution clinique

Le troisième temps consiste à déterminer la modification de l'évolution clinique apportée par l'introduction d'une méthode d'épuration extra-rénale en toxicologie. Cette étape nécessite donc la réalisation d'un essai thérapeutique avec groupe témoin. Le groupe témoin peut être constitué de deux façons. La meilleure consiste à rassembler le groupe témoin lors de l'essai thérapeutique grâce à la méthode du tirage au sort («randomisation»). L'autre façon consiste à comparer un groupe traité à une série de patients traités dans les mois ou les années précédentes de façon conventionnelle. Il s'agit de groupes contrôles «historiques». Cette dernière façon est toujours critiquable car il est difficile de trouver des témoins qui peuvent être comparés; les traitements n'ayant pas été sélectionnés au hasard, il existe toujours un risque d'attribuer au nouveau traitement un bénéfice qui proviendrait en fait d'une amélioration du traitement symptomatique ou tout simplement d'une plus grande attention apportée aux patients bénéficiant de l'épuration extra-rénale. Il faut enfin remarquer que la seule façon d'évaluer l'intérêt d'une épuration extra-rénale repose sur des critères cliniques. En aucun cas on ne saurait se satisfaire d'une quantité soustraite à elle seule. Les critères cliniques doivent être adaptés au problème toxicologique. Certaines intoxications sont à l'origine d'une mortalité élevée (ex : paraquat) et il est logique d'escompter une amélioration de la mortalité. Mais d'autres sont à l'origine d'une mortalité faible et le bénéfice escompté pourra être par exemple une réduction de la durée de ventilation assistée ou d'hospitalisation. Il n'existe à notre connaissance aucun essai prospectif randomisé qui ait établi l'intérêt de l'épuration extra-rénale en toxicologie.

d) Bilan efficacité/innocuité

Il est important pour terminer l'évaluation thérapeutique de faire le bilan efficacité/innocuité. La promotion d'un traitement ne peut résulter de la prise en considération de sa seule efficacité; sa facilité de mise en œuvre ainsi que son innocuité sont des critères de jugement tout aussi importants. Ainsi dans le cadre de l'intoxication par la théophylline, si l'hémoperfusion sur charbon activé a paru être d'une certaine efficacité (4), le traitement par administration répétée de charbon activé per os est une méthode beaucoup plus simple et beaucoup moins invasive. D'une façon générale, les antidotes sont une alternative aux méthodes d'épuration extra-rénale car de mise en œuvre plus simple, même si leur élaboration est beaucoup plus compliquée. Enfin, il conviendrait de ne pas oublier qu'à l'échelon mondial, une très grande proportion des intoxications graves se concentre dans des pays à faible niveau de dépenses de santé où la mise en œuvre de méthodes d'épuration extra-rénale apparaît difficile.

INDICATIONS DE L'ÉPURATION EXTRA-RÉNALE EN TOXICOLOGIE AIGUË

Les épurations extra-rénales en toxicologie reconnaissent deux types d'indications fondamentalement différentes. Les

indications métaboliques sont posées en raison d'anomalies biologiques (acidose métabolique, hyperkaliémie, hyponatrémie, surcharge hydrique extra-cellulaire menaçante), très souvent dans un contexte d'insuffisance rénale. Le traitement de ces troubles nécessite le recours à l'hémofiltration, la dialyse péritonéale ou à l'hémodialyse. L'épuration extra-rénale reconnaît également des indications toxicologiques : il s'agit alors le plus souvent d'une intoxication grave par un toxique à élimination rénale lorsque coexiste une insuffisance rénale. A côté des méthodes citées ci-dessus, l'hémoperfusion sur charbon ou résine a été proposée, en soulignant qu'une hémoperfusion est incapable de corriger les troubles métaboliques d'une intoxication. Il convient de distinguer les toxiques pour lesquels l'intérêt de l'épuration extra-rénale a été démontré de ceux pour lesquels l'intérêt n'est que probable. Il est enfin des toxiques pour lesquels l'épuration extra-rénale ne présente de façon certaine aucun intérêt. Mais quelle que soit la méthode utilisée, il faut insister sur le fait que les méthodes d'épuration extra-rénales sont incapables d'améliorer l'état hémodynamique d'un intoxiqué. Lorsqu'il existe un collapsus cardio-vasculaire, la primauté revient au traitement adapté de ce collapsus.

a) Indications toxicologiques de l'épuration extra-rénale (4)

1) Toxiques pour lesquels l'intérêt de l'épuration extra-rénale a été démontré

a) Les alcools : méthanol, alcool isopropylique et éthylène glycol (5)

Le méthanol est à l'origine initialement de troubles de la vigilance et d'une polyurie qui passe souvent inaperçue, puis d'une acidose métabolique intense due à la métabolisation du méthanol par une enzyme hépatique, l'alcool déshydrogénase, en acide formique. L'acide formique lui-même lentement métabolisé s'accumule dans le plasma où il crée l'acidose métabolique. De plus l'acide formique possède une toxicité rétinienne et la séquelle de cette intoxication est liée à l'installation progressive en quelques heures d'une cécité difficilement réversible. Le traitement précoce de cette intoxication associe l'évacuation gastrique et l'administration d'un inhibiteur enzymatique, l'éthanol. Mais le méthanol dont le métabolisme a été bloqué est très lentement éliminé par voie rénale. De faible volume de distribution, de petit poids moléculaire, le méthanol est certainement le toxique pour lequel l'hémodialyse possède la meilleure efficacité. Une méthanolémie de 1 g/l chez un sujet dont l'éthanolémie est nulle représente une intoxication sévère. Une exception cependant, l'intoxication par alcool à brûler riche en éthanol et faiblement dosé en méthanol, le premier protège du second. Lors de ces intoxications il faut surveiller l'éthanolémie et la méthanolémie; tant que l'éthanolémie reste supérieure ou égale à 1 g/l le patient est protégé.

L'alcool isopropylique n'est pas actuellement une cause fréquente d'intoxication. Il est métabolisé en acétone par le foie; l'intoxication est à l'origine d'un coma souvent profond et d'une dépression cardio-vasculaire. Tant le toxique lui-même que son métabolite sont épurés par hémodialyse.

L'éthylène glycol, comme le méthanol est à l'origine initialement de troubles de la vigilance et d'une polyurie qui passe souvent inaperçue puis d'une acidose métabolique intense due à la métabolisation de l'éthylène glycol par l'alcool déshydrogénase hépatique, en acide glycolique. L'acide glycolique lui-

même lentement métabolisé s'accumule dans le plasma où il crée l'acidose métabolique. L'acide glycolique est secondairement métabolisé en oxalate qui complexe le calcium et forme des cristaux d'oxalate de calcium. Ces cristaux précipitent dans les reins où ils provoquent une anurie et dans le cerveau où ils provoquent un coma convulsif source de séquelles neurologiques. Le traitement précoce de cette intoxication associe l'évacuation gastrique et l'administration d'un inhibiteur enzymatique, l'éthanol ou mieux le 4-méthylpyrazole. A une phase précoce, le traitement antidotique est parfaitement efficace, d'une façon telle qu'il permet d'éviter l'épuration extra-rénale si la fonction rénale a été préservée. Mais si le patient est vu tardivement en acidose métabolique et en insuffisance rénale, l'hémodialyse permet d'éliminer l'éthylène glycol restant, son métabolite le glycolate et d'apporter des alcalins car l'acidose est souvent intense et rebelle.

b) L'intoxication salicylique grave.

Devant un patient symptomatique, lorsque la salicylémie égale ou dépasse 1 g/l, une hémodialyse doit être discutée. L'intoxication salicylée grave se caractérise par l'existence de troubles neurologiques, l'apparition d'une insuffisance rénale; l'installation d'une acidose mixte métabolique et respiratoire est toujours le signe d'une extrême gravité qui impose sans tarder le recours à la ventilation artificielle car elle traduit l'épuisement des muscles respiratoires. L'intoxication salicylée est potentiellement mortelle. Il faut le répéter car la gravité de cette intoxication est souvent sous-estimée. L'hémodialyse aidera en même temps à corriger les troubles métaboliques et à éliminer l'ion salicylate, petite molécule à faible volume de distribution facilement dialysable. Elle ne se conçoit qu'après avoir parfaitement stabilisé le patient grâce à un traitement symptomatique adapté.

c) Le surdosage par le lithium

Le lithium est un ion de faible poids moléculaire, non lié aux protéines plasmatiques, de volume de distribution égal à l'eau totale de l'organisme et à élimination purement rénale qui dépend des apports de sodium. Le lithium a transformé le pronostic des psychoses maniaco-dépressives pour lesquelles il représente un progrès considérable. Mais en raison de ses caractéristiques pharmacocinétiques il est difficile à manier, source fréquente d'intoxication lors d'une petite altération de la fonction rénale. Il faut distinguer trois formes d'intoxications par le lithium (5) :

- L'intoxication aiguë du sujet non traité se caractérise par des symptômes mineurs sans gravité et une lithiémie élevée souvent supérieure à 3 mmol/l. Un traitement à minima associant évacuation digestive et perfusion de sérum salé isotonique suffit.

- Le surdosage en lithium d'un sujet traité se caractérise par des concentrations plasmatiques peu élevées (souvent comprises entre 1 et 2,5 mmol/l) mais associées à une symptomatologie neurologique bruyante : encéphalopathie myoclonique, convulsions volontiers répétées. Le traitement repose avant tout sur une réanimation symptomatique de bonne qualité et une réhydratation. Tout le problème est de poser à temps l'indication d'une intubation et d'une ventilation assistée pour éviter ou traiter les complications respiratoires de cette intoxication. Cependant en l'absence d'efficacité de ces traitements sur la fonction rénale et l'élimination rénale du lithium, une hémodialyse sera envisagée (3). Si l'hémodialyse accroît l'élimination du lithium il n'est pas démontré qu'elle raccourcisse la durée de la réanimation symptomatique.

- La troisième forme d'intoxication est représentée par l'intoxication aiguë du sujet préalablement traité. Sa gravité s'apparente à celle du surdosage.

- d) Le phénobarbital est actuellement le seul barbiturique qui reste d'usage courant. Sa prescription est limitée au traitement de l'épilepsie. Barbiturique d'action lente, il est éliminé à 50% par métabolisme hépatique inactivateur et à 50% dans les urines lorsqu'elles sont alcalines. Cette dernière propriété est à la base de la diurèse osmotique alcaline. Le phénobarbital est à l'origine d'un coma dont le principal problème est sa durée qui expose le patient aux complications de la réanimation et au premier plan aux pneumopathies nosocomiales. Devant un coma profond, lorsque coexiste une insuffisance rénale organique, l'épuration extra-rénale doit être discutée. Elle ne sera jamais discutée sur une concentration plasmatique élevée de phénobarbital car bien souvent ces intoxications surviennent chez des patients épileptiques qui présentent un certain degré de tolérance.

- e) La metformine, biguanide antidiabétique, a été à l'origine d'acidose lactique sévère. Ce médicament à élimination rénale exclusive cause une acidose lactique sévère dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë. Le recours à l'hémodialyse permet d'éliminer le médicament et de corriger les troubles métaboliques.

2) Toxiques pour lesquels l'intérêt de l'épuration extra-rénale n'est que probable.

Le caractère probable de l'intérêt vient du fait que si l'épuration extra-rénale apparaît capable d'éliminer le toxique, il n'existe pas d'argument probant qui montre que ce traitement modifie l'évolution clinique.

a) Théophylline

L'intoxication grave est à l'origine d'un état de mal convulsif, de troubles du rythme ventriculaire et d'un collapsus cardiovasculaire hyperkinétique, vasoplégique. Dans ces formes graves, l'hémoperfusion sur charbon activé a été préconisée (4). Il faut remarquer que l'intoxication par la théophylline ne représenterait plus que la dernière indication de l'hémoperfusion sur colonne de charbon activé. En pratique l'administration répétée par voie orale de charbon activé paraît plus simple et aussi efficace. De plus chez le sujet non asthmatique, le propranolol corrige les perturbations cardio-vasculaires et métaboliques de cette intoxication. Le propranolol, comme tout B-bloquant, est en effet contre-indiqué chez le sujet asthmatique en raison du risque de précipiter le patient dans un état de mal asthmatique.

b) Paraquat

Cet herbicide à élimination rénale exclusive provoque une insuffisance rénale organique puis une fibrose pulmonaire irréversible. Comme l'a montré C. Bismuth l'heure du décès est d'autant plus précoce que la quantité de paraquat retirée par hémodialyse ou hémoperfusion a été plus grande (6). Cet exemple démontre clairement la divergence qui peut exister entre une épuration efficace mais sans effet sur l'évolution clinique.

c) Methotrexate

La toxicité de ce médicament anti-mitotique est directement liée à ses concentrations plasmatiques. Lors de surdosages accidentels il paraît licite de proposer de les abaisser. Mais ce médicament possède un grand volume de distribution; il existe

un antidote, et des doses répétées de charbon activé paraissent capables d'accélérer la décroissance des concentrations plasmatiques.

d) *Glyphosate*

Ce nouvel herbicide est à l'origine d'intoxication dont la physiopathologie n'est pas encore bien comprise. Le glyphosate est à élimination rénale et le recours à l'épuration extra-rénale paraît licite lorsque coexiste une insuffisance rénale (4).

3) **Toxiques pour lesquels il n'existe pas d'intérêt de l'épuration extra-rénale.**

Il s'agit de tous les médicaments ayant un grand volume de distribution et un métabolisme hépatique inactivateur. Ces médicaments sont très nombreux : antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, digitoxine, antipaludéens comme la quinine ou la chloroquine.

La digoxine est un cas particulier qui associe une élimination rénale exclusive à un grand volume de distribution. De toute façon les fragments Fab d'anticorps spécifiques ont relégué aux oubliettes les autres traitements de cette intoxication.

Enfin certains médicaments à grand volume de distribution et métabolisme hépatique inactivateur se caractérisent en plus par une toxicité tout à fait modérée comme les benzodiazépines et produits apparentés. Pour de tels produits, la mise en œuvre d'une épuration extra-rénale paraît sans rapport avec la bénignité habituelle de ces intoxications.

b) **Indications métaboliques de l'épuration extra-rénale en toxicologie.**

Alors que bien souvent les indications de l'épuration à visée toxicologique sont portées grâce aux résultats des dosages toxicologiques, les indications métaboliques sont portées devant une prise excessive de poids, des perturbations du ionogramme sanguin ou des gaz du sang. Il faut souligner que chaque fois qu'un toxique est à même de perturber gravement le milieu intérieur, l'intérêt et l'urgence de ces analyses biochimiques prime sur les analyses toxicologiques.

L'indication d'hémofiltration sera portée de façon tout à fait classique devant une rétention hydrosodée que l'on n'a pas pu prévenir et qui ne répond pas aux diurétiques, d'autant qu'il existe un syndrome de détresse respiratoire, la surcharge hydrique majorant l'œdème pulmonaire et aggravant l'hypoxémie. La fréquence des pneumopathies d'inhalation au cours des comas toxiques rend cette éventualité assez fréquente.

L'indication d'hémodialyse sera portée devant des troubles métaboliques telles une rétention azotée sévère, une acidose métabolique, une hyperkaliémie menaçante. Les insuffisances rénales observées en toxicologie sont des insuffisances rénales «médicales» qui se caractérisent par un faible catabolisme azoté en l'absence d'infection intercurrente. L'heure de la première hémodialyse est souvent plus tardive et le rythme des séances est plus espacé qu'en milieu chirurgical.

Les hyperkaliémies peuvent être rapidement menaçantes notamment lorsqu'elles résultent d'une rhabdomyolyse de posture au cours d'un coma découvert tardivement.

L'intoxication grave par la chloroquine est une cause d'hypokaliémie extrême, inférieure à 1,5 mmol/l, et d'une insuffisance rénale organique. Il ne faut pas tenter de corriger cette hypokaliémie en l'absence d'hyperexcitabilité ventriculaire car

elle évolue de façon biphasique. Il s'agit en effet d'une hypokaliémie de transfert qui est remplacée par une hyperkaliémie vers la 36-48^e heure. Si des apports potassiques importants ont été réalisés et qu'il existe une insuffisance rénale, il faut être prêt à réaliser en urgence une séance d'hémodialyse.

L'intoxication digitalique est une cause d'hyperkaliémie, il s'agit d'une hyperkaliémie de transfert qui traduit l'inhibition des ATP-ases membranaires. L'apparition d'une hyperkaliémie est toujours un signe de gravité au cours d'une intoxication digitalique qui doit faire porter en urgence l'indication de traitement par fragments Fab. En effet la mortalité croît notablement quand la kaliémie dépasse 5,5 mmol/l. Avant l'ère des Fab, la mortalité était constante lorsque la kaliémie était supérieure à 6,4 mmol/l. Les fragments Fab corrigent cette hyperkaliémie dont le traitement n'est donc pas l'épuration extra-rénale.

L'indication d'une exsanguino-transfusion doit être portée en face d'une méthémoglobinémie sévère qui n'est pas corrigée par du bleu de méthylène ou d'une hémolyse massive provoquée par certains produits agricoles comme les chlorates.

Il n'existe pas actuellement d'indication de plasmaphérèse en toxicologie.

CONCLUSION

En corrigeant des perturbations métaboliques graves liées ou non à une insuffisance rénale, l'épuration extra-rénale contribue à sauver des patients intoxiqués. Sur le plan toxicologique il ne fait aucun doute que les méthodes d'épuration extra-rénale sont efficaces puisqu'elles arrivent à retirer du toxique de l'organisme. Mais en aucun cas la place thérapeutique de ces méthodes invasives pour le patient, lourdes pour l'équipe soignante et coûteuses pour la collectivité ne saurait être définie sur ce seul critère. Il faut définir ce qu'elles apportent en bénéfice réel pour le patient. Même si l'analyse toxicologique aide à mieux définir la gravité initiale des patients et à comprendre ce qui se passe, l'évaluation finale de la place de ces méthodes thérapeutiques en toxicologie doit être clinique.

RÉFÉRENCES

- 1) WINCHESTER J.F., GELFAND M.C., KNEPSHIELD J.H., SCHREINER G.E. Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs : update. *Trans Am Soc Artif Organ* 1972 ; 23 : 762-842
- 2) BISMUTH C., SCHERRMANN J.M. Hémo-perfusion sur charbon activé enrobé. Appréciation de son efficacité à propos de 75 intoxications. *Méd. Lég. Toxicol* 1980 ; 1 : 33
- 3) JAEGER A. Toxicocinétique in «Toxicologie clinique» sous la direction de Bismuth C., Baud H., Conso F., Frejaville J.P., Garnier R. 4^e ed. Paris : Flammarion Médecine-Sciences. 1987.
- 4) TIROT P., HARRY P. Limite de l'épuration extrarénale en toxicologie aiguë. In *Réanimation des intoxications aiguës*. Paris Masson éditeur. 1994 sous presse.
- 5) BAUD F.J. Conduite à tenir devant les intoxications aiguës les plus fréquentes. Editions techniques, Encyclop. Médico-Chir. Paris, France). *Urgences*. 24115 A60. 1991.
- 6) BISMUTH C. Biological evaluation extra-corporeal techniques in acute poisoning. *Acta Clin Belg*, 1990 ; 13 : 20-28.