



HAL
open science

Real-time monitoring of blood concentrations in severe cardiotropic drugs poisoning

Alexandr Gish, Thierry Onimus, Arthur Durand, Julien Goutay, Benjamin Hennart, Florian Hakim, Eugenie Castex, Camille Richeval, Jean-Francois Wiart, Luc Humbert, et al.

► To cite this version:

Alexandr Gish, Thierry Onimus, Arthur Durand, Julien Goutay, Benjamin Hennart, et al.. Real-time monitoring of blood concentrations in severe cardiotropic drugs poisoning. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 2021, *Toxicologie Analytique et Clinique*, 33 (2), pp.147-152. 10.1016/j.toxac.2021.03.001 . hal-04458967

HAL Id: hal-04458967

<https://hal.univ-lille.fr/hal-04458967v1>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Real-time monitoring of blood concentrations in severe cardiotropic drugs poisoning

Alexandr Gish^{1*}, Thierry Onimus², Arthur Durand², Julien Goutay², Benjamin Hennart¹, Florian Hakim¹, Eugenie Castex¹, Camille Richeval^{1,3}, Jean-François Wiart¹, Luc Humbert¹, Delphine Allorge^{1,3}, Jean-Michel Gaulier^{1,3}

¹CHU Lille, Unité Fonctionnelle de Toxicologie, CS 70 001, 59037 Lille Cedex, France

²CHU Lille, Service d'Urgence Respiratoire et de Réanimation, Lille, France

³Univ. Lille, ULR 4483 – IMPECS, Lille, France

**Auteur correspondant*

Alexandr GISH

Laboratory of Toxicology

Bd du Professeur Jules Leclercq

CS 70 001

59037 LILLE Cedex

France

Email: alexandr.gish@chru-lille.fr

Fax : +33 320444960

Depuis 2019, le laboratoire de toxicologie du CHU de Lille met en œuvre en 24/24 un criblage toxicologique par spectrométrie de masse haute résolution (CL-SMHR). Nous rapportons la transformation ponctuelle de cette méthode de criblage en une méthode de dosage adaptée à un suivi toxicocinétique en temps réel d'une intoxication par amlodipine et aténolol.

Un patient **de 17 ans a été pris** en charge par le service de réanimation à la suite de l'ingestion volontaire de 90 comprimés d'ATENOLOL 50 mg et de 90 comprimés d'AMLODIPINE 5 mg. La prise en charge de cette intoxication médicamenteuse sévère **nécessitant** la réalisation de séances d'hémoperfusion, le laboratoire a **modifié en urgence (en moins de 3 heures)** sa méthode de criblage pour réaliser des dosages d'amlodipine et d'aténolol en 24/24 : **création d'une** méthode analytique spécifique pour l'amlodipine [Tr 7,54 min ; (m/z) MH+ 409,1530, fragments 238,0635 et 294,0897] et l'aténolol [Tr 2,92 min ; (m/z) MH+ 267,1709, fragments 145,0653 et 190,0868] **et réalisation d'une gamme** de calibration pour ces 2 molécules. Ce sont au total 3 séances d'hémoperfusion qui **ont** finalement **été** réalisées en 24 heures, guidées par les taux sériques (38 dosages d'aténolol et d'amlodipine **ont été** réalisés en 24/24 dans un délai moyen de 3 heures) permettant un sevrage progressif des amines et une sortie du patient à J6. Le criblage par CL-SMHR en 24/24 représente probablement l'avenir de la toxicologie analytique d'urgence compte-tenu de ses capacités à constituer un outil adaptable à la quantification en urgence de xénobiotiques, en adéquation avec les contraintes de monitoring clinique.

Mots-clés : Intoxication, amlodipine, aténolol, CL-SMHR, 24/24

Since 2019, the toxicology laboratory of Lille University Hospital has been using high-resolution mass spectrometry (CL-HRMS) for toxicological screening, 24 hours a day. We report the *ad hoc* transformation of this screening method into a quantification assay method suitable for real-time toxicokinetic monitoring of amlodipine-atenolol poisoning.

A 17-year-old patient was admitted to the intensive care unit following voluntary ingestion of 90 tablets of ATENOLOL 50 mg and 90 tablets of AMLODIPINE 5 mg. The management of this severe drug poisoning required repeated hemoperfusion sessions. As a consequence, the laboratory modified its calibration method in less than 3 hours, in order to perform blood amlodipine and atenolol assays repeatedly. A specific analytical method for amlodipine [RT 7.54 min; (m/z) MH+ 409.1530, fragments 238.0635 and 294.0897] and atenolol [RT 2.92 min; (m/z) MH+ 267.1709, fragments 145.0653 and 190.0868] was implanted and calibrated in the analytical system. After analysis of internal quality controls, the first results were returned to clinicians at the end of first hemoperfusion session. Guided by atenolol and amlodipine serum levels obtained from a total of 38 assays, 3 hemoperfusion sessions were performed in the first 24 hours, allowing a progressive withdrawal of amines, and the discharge of the patient on Day 6.

CL-HRMS screening might represent the future of emergency analytical toxicology given its capacity to constitute a tool adaptable to the emergency quantification of xenobiotics, in line with the constraints of clinical monitoring.

Key words: Intoxication, amlodipine, atenolol, LC-HRMS, 24 hours a day

Depuis 2019, le laboratoire de toxicologie du CHU de Lille met en œuvre en 24/24 un criblage toxicologique par spectrométrie de masse haute résolution (CL-SMHR) pour répondre aux demandes de recherche large de xénobiotiques en urgence (urgentistes et réanimateurs du CHU de Lille et des hôpitaux périphériques). Cette méthode analytique repose sur une étape d'extraction en ligne à l'aide d'une colonne on-line (OASIS HLB) et une séparation chromatographique avec une colonne ACQUITY HSS C18. L'acquisition des données est réalisé par un XEVO G2 Q-TOF en 15 minutes et l'identification est réalisée à l'aide d'une bibliothèque de plus de 1600 substances incluant (en février 2020) plus de 650 **nouveaux produits de synthèse** (NPS) et métabolites [1]. Auparavant, le laboratoire répondait en 24/24 aux demandes de recherche large de xénobiotiques à l'aide d'une méthode de criblage par chromatographie liquide avec détection par spectrométrie UV-visible par barrette de diodes (CL-UV/BD). Les résultats obtenus depuis 2019 par CL-SMHR se sont naturellement **améliorés par rapport au screening antérieur mis en œuvre en 24/24 (CL-UV/BD)** : nombre plus important de molécules identifiées, identification précise des psychotropes (antidépresseurs, antipsychotiques, benzodiazépines), des cardiotropes et des produits stupéfiants (opiacés en particulier).

Au-delà de ses limites (notamment, une exhaustivité jamais totale), un tel criblage toxicologique par CL-SMRH participe en urgence à la confirmation d'une intoxication présumée, ou à l'exclusion d'une possibilité d'intoxication. Toutefois, cette utilisation de la CL-SMRH en 24/24 (appareil dédié à l'urgence et personnel habilité) peut également préfigurer un outil analytique d'avenir permettant, dans l'intérêt du patient, dans certaines situations exceptionnelles et hors du cadre d'une accréditation CoFrAc selon la norme ISO 15189, d'aborder d'autres aspects des analyses toxicologiques urgentes : apprécier une sévérité, poser une indication thérapeutique ou évaluer un traitement mis en œuvre.

L'objectif de ce manuscrit est de rapporter l'expérience de la transformation ponctuelle de cette méthode de criblage en une méthode de dosage adaptée en urgence à un suivi toxicocinétique en temps réel d'une intoxication sévère par amlodipine et aténolol.

Histoire du cas

Un patient de 17 ans est pris en charge par le service de réanimation à la suite de l'ingestion volontaire d'une boîte d'ATENOLOL 50 mg (90 comprimés) et d'une boîte d'AMLODIPINE 5 mg (90 gélules) : **la dose/poids supposée ingérée est de 68,2 mg/kg pour l'aténolol et de 6,8 mg/kg pour l'amlodipine.** A l'arrivée dans le service, **3 heures après l'ingestion,** le patient

à 72 battements par minute. L'électrocardiogramme (ECG) déroule un rythme sinusal régulier avec un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du 1^{er} degré, sans autre trouble de la conduction ou de la repolarisation. Cette intoxication médicamenteuse volontaire grave évolue rapidement vers un état de choc extrêmement sévère, essentiellement **vasoplégique avec une part cardiogénique**. Le traitement par la noradrenaline (jusqu'à 40 mg/h) et la dobutamine est débuté, **puis rapidement remplacée par l'isoprenaline**. La pression artérielle moyenne est alors difficilement maintenue à 60-65 mmHg. Une technique d'épuration par hémoperfusion sur colonne de charbon (Moniteur Prismaflex/Colonne Adsorba) est débutée **9 heures après la prise des médicaments**, pour une durée de 4 heures (temps de saturation de la colonne d'épuration). Cette décision est prise, à ce moment-là, sur des critères de gravité clinique, et avant tout résultat toxicologique. Cependant la difficulté réside alors dans l'évaluation de la pertinence à répéter les séances d'hémoperfusion par la suite : **effectivement et en particulier, l'amlodipine** (demi-vie longue, **grand** volume de distribution) présente un risque de relargage tissulaire en cours d'épuration.

Dans cette situation, les cliniciens contactent le laboratoire qui décide alors de modifier sa méthode de criblage pour réaliser **ce suivi par des** dosages d'amlodipine et d'aténolol en 24/24.

Matériel et méthode

La méthode de criblage toxicologique permettant l'analyse d'échantillons biologiques (ou non biologiques) repose sur une étape d'extraction en ligne suivie d'une CL-SMHR, appliquée et éprouvée dans de nombreux domaines spécialisés de la toxicologie incluant celui des NPS [1-4]. Brièvement, l'étape de préparation pré-analytique des échantillons consiste à ajouter 100 µL de solution méthanolique d'étalon interne contenant 1,25 mg/L de méthyl-clonazepam [tr : 9,10 min] et 16 mg/L de β-OH-éthylthéophylline [tr : 3,43 min] ainsi que 400 µL de solution d'acide 5-sulfosalicylique à 3%, dans 100 µL d'échantillon biologiques (sang ou urine). Le mélange obtenu est alors vortexé, centrifugé (32000 G) à la température de 4°C pendant 14 min, et 75 µL de surnageant sont injectés dans le système chromatographique. Une étape d'extraction en ligne est réalisée avec une colonne OASIS HLB (30 x 2,1 mm, 20 µm) (Waters, Manchester, UK) et la séparation chromatographique s'effectue dans une colonne ACQUITY HSS C18 (150 x 2 mm, 1,8 µm, Waters) maintenue à la température de 50°C. Les phases mobiles (débit de 0,4 mL/min) consistent en un tampon de formiate d'ammonium 5mM à pH3 et de l'acétonitrile additionnée de 0,1% d'acide formique. L'acquisition des données est réalisée par un XEVO G2 Q-TOF (Waters, Manchester, UK). La détection s'effectue en interface d'ionisation positive

désolvation de 120°C et 450°C, respectivement. Le nitrogène est utilisé comme un gaz de désolvation et l'argon comme un gaz de collision. Un balayage de masses se fait entre 100 et 1000 m/z pour **rechercher les masses exactes des ions moléculaires**, et entre 50 et 1000 m/z avec une rampe d'énergie de collision entre 10 – 40 eV pour **rechercher les fragments spécifiques**. L'analyse des données est réalisée à l'aide des logiciels ChromaLynx et TargetLynx.

En moins de 3 heures, cette méthode est donc adaptée pour la quantification de l'amlodipine et de l'aténolol :

- Une méthode analytique spécifique pour l'amlodipine est créée sur les bases des données de détection présentées dans le tableau 1. Les étalons internes utilisés pour une quantification sont le méthyl-clonazepam pour la quantification d'amlodipine, et la β -OH-éthylthéophylline pour la quantification d'aténolol.
- Des gammes de calibration en 5 points allant de 10 à 1000 $\mu\text{g/L}$ pour l'amlodipine et en 3 points allant de 200 à 2300 $\mu\text{g/L}$ pour l'aténolol sont implantées (*in silico*) dans le système analytique.
- Des contrôles de qualités internes avec 2 points (260 $\mu\text{g/L}$ et 1690 $\mu\text{g/L}$ pour l'aténolol, et 50 $\mu\text{g/L}$ et 500 $\mu\text{g/L}$ pour l'amlodipine), sont analysés avant les 4 premiers échantillons du patient.

Il est clair que cette méthode a été mise en œuvre dans l'intérêt du patient sans réalisation préalable d'une validation complète (conformément à nos procédures internes en vigueur dans le cadre de notre portée flexible d'accréditation par le CoFrAc selon la norme ISO 15189).

Résultats et Discussion

Ce sont au total 3 séances d'hémo-perfusion qui sont finalement réalisées en 24 heures, guidées par les taux sériques, et 38 dosages d'aténolol et d'amlodipine qui sont réalisés en 24/24 (figure 1). La noradrenaline et l'isopraline sont progressivement sevrées sur 4 jours. Le patient sort **du** service de réanimation 6 jours après l'admission avec une prise en charge psychiatrique en ambulatoire.

A l'heure actuelle, les inhibiteurs calciques et les bêtabloquants sont des médicaments largement prescrits et ont des conséquences potentiellement létales lors d'un surdosage [5].

Les inhibiteurs calciques constituent un vaste groupe des médicaments utilisés dans le traitement d'hypertension, d'angor, de tachycardie supraventriculaire, la migraine et le syndrome de Raynaud [6]. L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe

transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires [7]. Après une administration orale de doses thérapeutiques, le pic plasmatique d'amlodipine est obtenu 6 à 12 heures. Le volume de distribution important (21 L/kg) explique l'effet de rebond des concentrations après les séances d'hémoperfusion [8]. En conséquence, l'amlodipine possède une demi-vie plasmatique d'élimination généralement longue, d'environ 35 à 50 heures [7]. En cas de surdosage, une vasodilatation périphérique excessive est observée avec éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et généralement prolongée pouvant atteindre un choc avec une issue fatale a été rapportée [9]. Notamment, il a été rapporté des atteintes cardiaques avec les anomalies de conduction atrioventriculaire incluant des blocs complets [9].

L'aténolol est un bêta-bloquant sélectif se caractérisant par une activité bêta-bloquante bêta 1 cardiosélective, un effet anti-arythmique et une absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque). Le pic plasmatique d'aténolol est atteint 2 à 4 heures après administration *per os*. Le temps de demi-vie d'élimination sanguine de l'aténolol est de 6 à 8 heures [10]. Les cas d'intoxication par l'aténolol incluent un allongement de temps d'élimination en lien avec une insuffisance rénale aigüe [11]. Un surdosage en aténolol provoque généralement une bradycardie, un bloc auriculo-ventriculaire, une hypotension pouvant évoluer vers un choc cardiogénique [12]. Il a été démontré une corrélation entre la sévérité clinique d'intoxication et la dose ingérée d'aténolol [13].

Les concentrations maximales d'amlodipine sériques habituellement observées à l'état d'équilibre sont situées entre 11 et 25 µg/L [7]. Les données de littérature rapportent des concentrations sanguines d'amlodipine, pour les cas avec une issue non fatale, comprises entre 67 et 810 µg/L, et des concentrations à partir de 72 µg/L dans les cas létaux [14].

Les concentrations sanguines d'aténolol sont habituellement comprises entre 200 et 700 µg/L (avec un seuil de toxicité entre 2000 et 3000 µg/L) [15].

Ainsi et par exemple (tableau 2), Karbek Akarca *et al.* rapportent le cas d'une intoxication sévère à l'amlodipine avec une prise en charge par l'injection intraveineuse d'émulsion lipidique associée avec une évolution favorable de cette intoxication. [16] Morini, L *et al.* rapportent un cas de décès à la suite d'une intoxication par l'amlodipine avant l'arrivée des secours. Les concentrations sanguines et urinaires post-mortem sont de 173 µg/L et 128 µg/L, respectivement [17]. Pour l'aténolol, Heise *et al.* rapportent un cas d'intoxication volontaire massive polymédicamenteuse (aténolol, lisinopril, et chlorthalidone) avec une issue favorable et prise en charge psychiatrie à J12. La concentration sanguine d'aténolol 9 heures après la

aténolol, nifédipine, sertraline, lacidipine et fluoxétine avec une issue favorable est rapporté par Rona *et al.* Les concentrations d'aténolol rapportées sont de 3 950 µg/L une heure après l'ingestion, et de 14 800 µg/L 8 heures après l'ingestion. [19].

La première mesure des concentrations sanguines (614 µg/L et 15 400 µg/L pour l'amlodipine et l'aténolol, respectivement) a été réalisée 9 heures après l'ingestion des médicaments, et au moment de début de première séance d'hémo-perfusion. La cinétique d'aténolol présente une décroissance exponentielle des concentrations avec une seule ré-augmentation des concentrations à la fin de la première séance d'hémo-perfusion. La cinétique d'amlodipine démontre des augmentations systématiques des concentrations circulantes à la fin de chaque séance d'hémo-perfusion, en raison des phénomènes de redistribution tissulaire. Les concentrations en aténolol atteignent la zone thérapeutique après 34 heures de prise en charge et deviennent indétectables après 66 heures. Les concentrations en amlodipine demeurent détectables tout au long de la prise en charge et parviennent à la zone dite thérapeutique 140 heures après le début de prise en charge.

Conclusion

La mise en place en urgence de dosages d'amlodipine et d'aténolol dans les conditions du screening ont permis de suivre la cinétique d'élimination de ces 2 médicaments en temps réel et 24h/24 avec un délai moyen de rendu des résultats des dosages de 3 heures. **Ce cas met en avant l'intérêt de la mise en place d'une telle méthode en urgence dans la prise en charge clinique d'une telle intoxication.** Le criblage par CL-SMHR représente probablement l'avenir de la toxicologie analytique d'urgence compte-tenu de ses capacités à constituer un outil adaptable à la quantification en urgence de xénobiotiques, dans un souci de collaboration clinico-biologique accrue, en adéquation avec les contraintes de monitoring clinique (reprise ou non d'une épuration, notamment).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

- [1] Richeval C. Thèse de Doctorat de l'Université de Lille, Septembre 2018 n.d.
- [2] Benedicte L, Camille R, Audrey C, Deborah I, Morgan B, Marie D, et al. Case report on two-cathinones abuse: MPHP and N-ethyl-4'methylnorpentedrone, with a fatal outcome. *Forensic Toxicol* 2020;38:243–54. <https://doi.org/10.1007/s11419-019-00486-x>.
- [3] Lagoutte-Renosi J, Richeval C, Phanithavong M, Wiart J-F, Castex E, Vanhoy X, et al. Hair analysis can support the follow-up addiction care after acute New Psychoactive Substances intoxication: Illustration by two cases. *Drug Test Anal* 2021;13:227–34. <https://doi.org/10.1002/dta.2936>.
- [4] Aly SM, Deheul S, Puymirat E, Richeval C, Allorge D, Gaulier J-M. Takotsubo cardiomyopathy as a consequence of 4-fluoroamphetamine Mono-intoxication documented by toxicological analyses. *Clin Toxicol Phila Pa* 2021;59:73–4. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1757695>.
- [5] Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Beuhler MC, Rivers LJ, et al. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report. *Clin Toxicol Phila Pa* 2019;57:1220–413. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1677022>.
- [6] Burkes R, Wendorf G. A multifaceted approach to calcium channel blocker overdose: a case report and literature review. *Clin Case Rep* 2015;3:566–9. <https://doi.org/10.1002/ccr3.300>.
- [7] Meredith PA, Elliott HL. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin Pharmacokinet* 1992;22:22–31. <https://doi.org/10.2165/00003088-199222010-00003>.
- [8] Faulkner JK, McGibney D, Chasseaud LF, Perry JL, Taylor IW. The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:21–5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1986.tb02874.x>.
- [9] Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:453–61. <https://doi.org/10.1111/bcp.12763>.
- [10] Tabacova SA, Kimmel CA. Atenolol: pharmacokinetic/dynamic aspects of comparative developmental toxicity. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2002;16:1–7. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(01\)00193-9](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(01)00193-9).

- treated with hemodialysis. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial* 2013;17:652–5. <https://doi.org/10.1111/hdi.12020>.
- [12] Love JN, Elshami J. Cardiovascular depression resulting from atenolol intoxication. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med* 2002;9:111–4. <https://doi.org/10.1097/00063110-200206000-00002>.
- [13] Lauterbach M. Clinical toxicology of beta-blocker overdose in adults. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019;125:178–86. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13231>.
- [14] Alvarez JC, Mayer-Duverneuil C, Cappy J, Lorin de la Grandamison G, Knapp-Gisclon A. Postmortem fatal and non-fatal concentrations of amlodipine. *Forensic Sci Int* 2020;316:110555. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110555>.
- [15] Snook CP, Sigvaldason K, Kristinsson J. Severe atenolol and diltiazem overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:661–5. <https://doi.org/10.1081/clt-100102018>.
- [16] Karbek Akarca F, Akceylan E, Kıyan S. Treatment of Amlodipine Intoxication with Intravenous Lipid Emulsion Therapy: A Case Report and Review of the Literature. *Cardiovasc Toxicol* 2017;17:482–6. <https://doi.org/10.1007/s12012-017-9421-3>.
- [17] Morini L, Moretti M, Brandolini F, Osculati AMM, Groppi A, Vignali C. Two Fatal Cases Involving Cardiovascular Drugs Diltiazem and Amlodipine. *J Anal Toxicol* 2018;42:e15–9. <https://doi.org/10.1093/jat/bkx087>.
- [18] Heise CW, Beutler D, Bosak A, Orme G, Loli A, Graeme K. Massive Atenolol, Lisinopril, and Chlorthalidone Overdose Treated with Endoscopic Decontamination, Hemodialysis, Impella Percutaneous Left Ventricular Assist Device, and ECMO. *J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol* 2015;11:110–4. <https://doi.org/10.1007/s13181-014-0419-y>.
- [19] Rona R, Cortinovis B, Marcolin R, Patroniti N, Isgrò S, Marelli C, et al. Extracorporeal life support for near-fatal multi-drug intoxication: a case report. *J Med Case Reports* 2011;5:231. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-231>.

Tableau 1 : données chromatographiques et spectrales de l'aténolol et de l'amlodipine dans les conditions décrites (Tr : temps de rétention en minutes ; MH⁺ : m/z de l'ion moléculaire ; EI : étalons interne utilisé pour le dosage correspondant).

	Tr	MH⁺	Fragments spécifiques	EI
Amlodipine	7,54	409,1530	238,0635 ; 294,0897	Méthyl-clonazepam
Aténolol	2,92	267,1709	145,0653 ; 190,0868 ; 225,1239	β-OH- éthylthéophylline

Tableau 2 : Récapitulatif du cas rapporté et de données issues d'une sélection de cas d'intoxication de la littérature (H : temps en heures après la prise)

	Contexte	Concentrations sanguines relevées	Commentaires
Cas présenté	Intoxication volontaire par l'amlodipine et l'aténolol	Amlodipine : 614 µg/L (H9) Aténolol : 15 400 µg/L (H9)	Hémoperfusions et issue favorable
Cas de la littérature			
Références			
[16]	Intoxication sévère à l'amlodipine	non disponible	Injections intraveineuses d'émulsion lipidique et issue favorable
[17]	Intoxication par l'amlodipine	Amlodipine : 173 µg/L (<i>post-mortem</i>)	Décès avant l'arrivée des secours
[18]	Intoxication volontaire massive polymédicamenteuse (aténolol, lisinopril, et chlorthalidone)	Aténolol : 14 000 µg/L	Prise en charge symptomatique avec une issue favorable
[19]	Intoxication volontaire polymédicamenteuse (aténolol, nifédipine, sertraline, lacidipine et fluoxétine)	Aténolol : 3 950 µg/L (H1) Aténolol : 14 800 µg/L (H9)	Prise en charge symptomatique avec une issue favorable

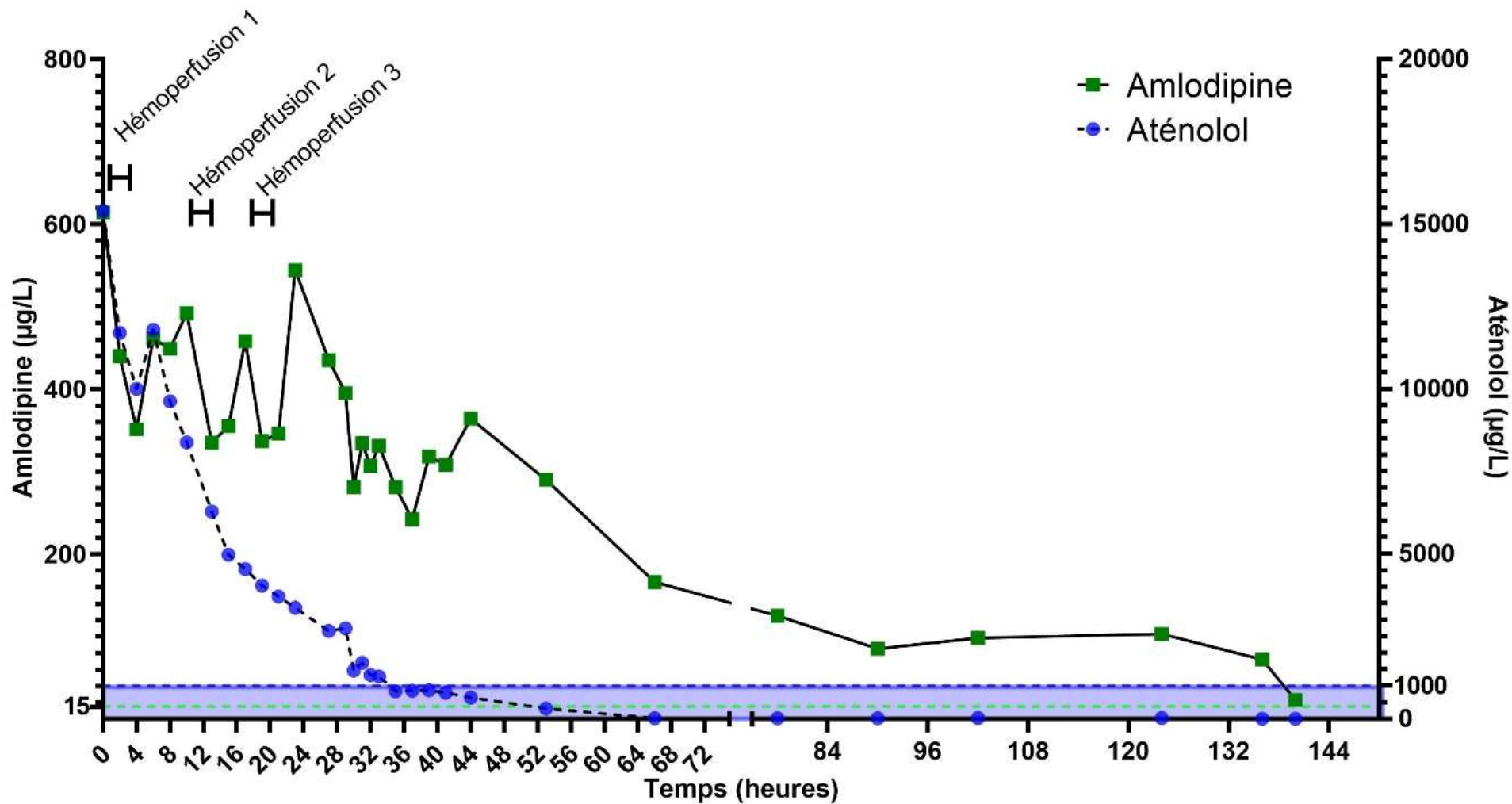


Figure 1 : cinétique des concentrations sériques d'amlodipine et d'aténolol