

INTOXICATION PAR FLÉCAÏNIDE

Observation d'un cas et revue de la littérature

A. BENOIT (1), M. PAOLUCCI (2), L. STEFAN (3), O. VANDERPERREN (3), E. HOFFER (4)

RÉSUMÉ : La flécaïnide est un anti-arythmique couramment utilisé en pratique clinique, notamment dans le traitement des tachycardies supra-ventriculaires. Nous rapportons ici un cas rare d'intoxication volontaire par flécaïnide. La réanimation a pu être réalisée avec succès. Nous faisons, ensuite, le point sur les données actuelles de la littérature au sujet de la prise en charge de ce type d'intoxication.

MOTS-CLÉS : *Flécaïnide - Intoxication - Traitement*

A CASE OF FLECAINIDE INTOXICATION

SUMMARY : Flecainide acetate is an antiarrhythmic agent commonly used in clinical practice, in particular, for the treatment of supraventricular tachycardias. We report a rare case of voluntary poisoning by flecainide. The patient was successfully resuscitated. A review of the literature related to this type of intoxication is presented.

KEYWORDS : *Flecainide acetate - Poisoning - Treatment*

INTRODUCTION

La flécaïnide est un antiarythmique de classe IC selon la classification de Vaughan-Williams (1). Elle est fréquemment utilisée dans le traitement des tachycardies supraventriculaires (la fibrillation auriculaire incluse), mais parfois aussi dans les arythmies ventriculaires. Nous rapportons ici un cas d'intoxication volontaire par flécaïnide, potentiellement létale, chez une patiente de 22 ans prise en charge avec succès.

OBSERVATION CLINIQUE

Une patiente, suivie de longue date pour des épisodes de tachycardie paroxystique dans le cadre d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White et ayant subi plusieurs tentatives infructueuses d'ablation (localisation para-hissienne du fascicule accessoire), est traitée par flécaïnide 100 mg, médication prise de façon ponctuelle lors de la survenue d'un épisode d'arythmie. Son tracé électrocardiographique habituel est normal. Elle ne présente pas d'antécédent médical notable, hormis une obésité raison pour laquelle elle a récemment bénéficié d'une intervention de «bypass gastrique» (indice de masse corporelle actuel 24,3 kg/m²).

Lors d'un épisode dépressif, la patiente ingère 10 comprimés de flécaïnide 100 mg ainsi que 9 comprimés de lormétazépan 2 mg. A l'arrivée du service mobile d'aide médicale urgente, la patiente développe rapidement une altération de l'état de conscience et son pouls artériel carotidien n'est plus perçu. Le monitoring électrocardiographique démontre un rythme cardiaque lent avec des complexes QRS élargis. Une réanimation cardio-pulmonaire est

pratiquée avec un massage thoracique externe de 2 minutes et l'administration intraveineuse de 1 mg d'adrénaline et de 1 mg d'atropine. La patiente finit par récupérer un pouls carotidien et est intubée. Elle est rapidement transférée vers le service des soins intensifs où l'électrocardiogramme (Figure 1) montre une activité sinusale fortement perturbée par des complexes QRS particulièrement élargis et d'aspect polymorphe.

Une stimulation cardiaque endocavitaire temporaire est mise en place par voie veineuse et un traitement par noradrénaline est administré de façon transitoire.

La biologie réalisée à l'admission permet d'obtenir, via la méthode HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) un dosage de flécaïnide à 1,80 mg/l (zone thérapeutique : 0,45-0,90 mg/l). On retrouve aussi un taux de lormétazépan à 151 ng/ml (taux thérapeutiques 1-10 ng/ml).

La toxicologie ne décèle la présence d'aucune autre substance. On ne note, par ailleurs, aucune anomalie biologique et, en particulier, aucun trouble ionique. La patiente reçoit 2 litres de liquide cristalloïde en 18h et 100 mEq de bicarbonate de sodium. La récupération neurologique est parfaite, permettant une extubation 9 heures plus tard. La sonde de stimulation cardiaque est ôtée après 48 heures. L'électrocardiogramme est alors normalisé hormis la persistance d'un espace PR légèrement allongé (240 ms) (Figure 2). Revue à la consultation trois mois plus tard, la patiente regrette ce geste qui aurait pu lui être fatal.

DISCUSSION

La flécaïnide agit comme un anesthésique de membrane en bloquant les canaux sodiques rapides, altérant ainsi la dépolarisation des cellules myocardiques et ne modifiant guère le temps de repolarisation. C'est un anesthésique

(1) Assistant, (3) Cardiologue, (4) Chef de Service, Service de Cardiologie, CHR Citadelle, Liège.

(2) Etudiante, Université de Liège.

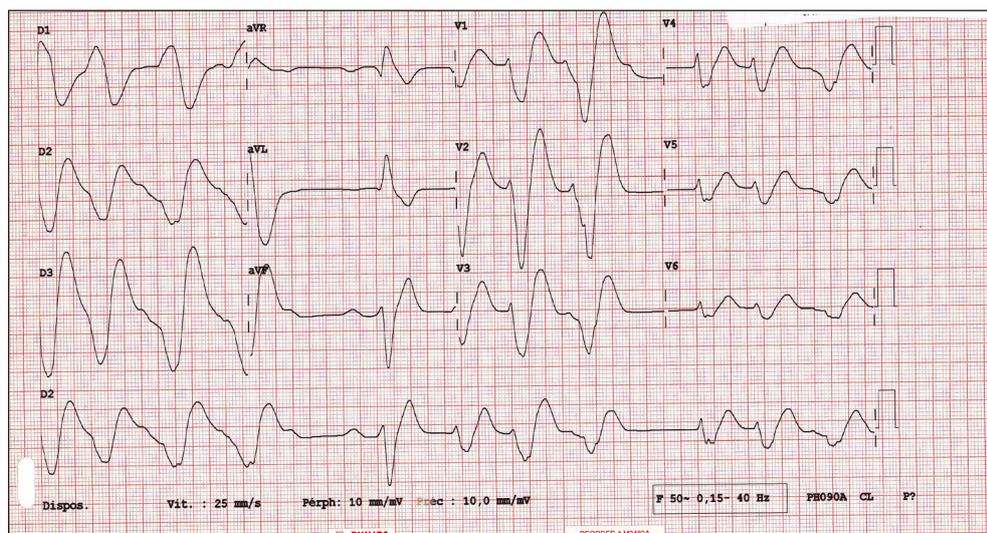


Figure 1. Electrocardiogramme réalisé à l'admission en réanimation.

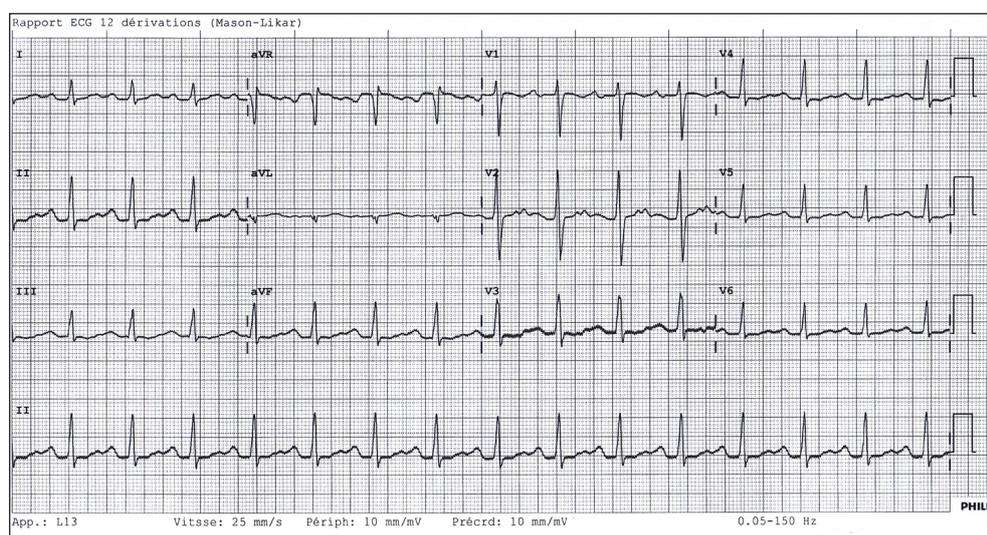


Figure 2. Electrocardiogramme réalisé 48 heures après l'admission en réanimation.

local de type amide. Elle ralentit la conduction dans toutes les fibres myocardiques et, à haute concentration, peut inhiber les canaux calciques lents. La flécaïnide augmente la durée de conduction atriale, auriculo-ventriculaire, ventriculaire ainsi que dans le réseau de Purkinje. Elle allonge la période réfractaire des voies accessoires avec une action plus marquée sur les voies rétrogrades qu'antérogrades. Par ailleurs, elle cause, en cas de surdosage, une dépression myocardique pouvant aller jusqu'au collapsus circulatoire (2, 3). La fonction du nœud sinusal normal reste inchangée, mais en cas de décharge anormale du nœud sinusal, celle-ci peut être réduite. L'usage de flécaïnide est déconseillé en cas de maladie coronarienne (4), de dyskaliémie, de dysfonction ventriculaire ou, encore, de troubles conductifs de type bloc de branche (principalement gauche); en pratique, ceci limite fortement son usage en situation d'urgence lors de laquelle le statut du

patient n'est pas toujours bien connu. Enfin, rappelons que les anti-arythmiques de classe 1c (flécaïnide et propafénone) peuvent être responsables, même en dehors de tout surdosage, de l'apparition de flutter atrial à réponse ventriculaire rapide (1/1) potentiellement dangereux. Un espace PR inférieur à 130 ms constituerait un facteur de risque pour l'apparition de ce phénomène. Bien que des controverses persistent, il est classiquement recommandé d'associer une molécule ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire comme un bêta-bloquant (5). Les modifications électrocardiographiques attendues sous flécaïnide sont des complexes QRS élargis, avec des déformations et un aspect de bloc de branche (2, 6). En cas d'intoxication, on peut aussi voir apparaître des arythmies supra-ventriculaires, des degrés variables de bloc auriculo-ventriculaire, de la bradycardie, de la tachycardie ventriculaire ou de la fibrillation ventriculaire. Le médicament peut également

induire des modifications électrocardiographiques semblables à celles observées dans le syndrome de Brugada (7-9). Les manifestations extra-cardiaques, en cas de surdosage, sont des pneumopathies interstitielles, des troubles digestifs, une asthénie ou des troubles neurosensoriels qui disparaissent, en général, avec la diminution des taux sériques (10).

PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité de l'acétate de flécaïnide est d'environ 90 % et le pic plasmatique survient 2 à 4 heures après administration *per os*. La fixation aux protéines est de l'ordre de 40 % (6, 10). Le métabolisme hépatique est prédominant (70 %) et l'excrétion se fait principalement dans les urines (95 %) (10, 11). La demi-vie d'élimination varie entre 12 et 24 heures, elle est prolongée en cas d'insuffisance rénale (10). Comme la flécaïnide est largement métabolisée par le CYP2D6, l'usage concomitant d'amiodarone ou de cimétidine en augmente les taux plasmatiques. De même, il faut se méfier des interactions médicamenteuses avec les traitements ayant une action inductrice ou inhibitrice sur cette enzyme ainsi que d'un polymorphisme génétique dans l'activité enzymatique (1, 10). L'index thérapeutique est très faible, les taux thérapeutiques, toxiques et létaux étant, respectivement, de 0,2 à 1 mg/l, supérieurs à 1,5 mg/l et entre 2 et 6 mg/l (6). La flécaïnide est un des rares anti-arythmiques dont les taux plasmatiques peuvent être dosés en routine par HPLC (12). Cela présente cependant peu d'intérêt pratique pour la conduite thérapeutique et tous les laboratoires ne disposent pas du kit d'analyse. La littérature rapporte un certain nombre d'évolutions favorables malgré des taux plasmatiques situés entre 2 et 6 mg/l (11); chez notre patiente le taux était, pour rappel, de 1,8 mg/l.

TRAITEMENT DE L'INTOXICATION

Bien que rares, les intoxications par les anti-arythmiques de classe 1c sont associées à une mortalité élevée, de l'ordre de 20 % (6, 13). La gravité des intoxications est essentiellement liée à l'index thérapeutique étroit, aux effets électrophysiologiques et hémodynamiques ainsi qu'aux effets chronotropes, dromotropes, bathmotropes, inotropes négatifs et pro-arythmogènes (6). On retrouve, essentiellement, un élargissement des complexes QRS et la survenue de choc cardiogénique. Le traitement est alors, avant tout, symptomatique. Aucun anti-

dote spécifique n'est connu et aucun procédé ne permet d'éliminer rapidement la flécaïnide absorbée. On a parfois évoqué l'intérêt d'éliminer la fraction de médicament non absorbée par le tube digestif par lavage gastrique plutôt que par charbon activé, ce dernier n'ayant prouvé son efficacité qu'en cas d'administration simultanée avec la flécaïnide (6). Cependant, l'utilité du lavage gastrique est aujourd'hui grandement remise en question. Il ne doit être pratiqué que s'il a de bonnes chances de retirer de grandes quantités de produit dangereux, soit au plus tard dans l'heure qui suit l'ingestion. Cette molécule est, par ailleurs, très difficile à extraire lors de la dialyse, que ce soit par hémodialyse, hémofiltration ou dialyse péritonéale; ces techniques s'avèrent donc peu utiles en cas d'intoxication massive (10, 13).

Les mesures supportives peuvent inclure l'administration d'agents inotropes ou de stimulants cardiaques tels que la dobutamine ou la dopamine ainsi que, dans les cas extrêmes, la ventilation artificielle, l'assistance circulatoire ou l'usage d'un ballon intra-aortique (13, 14). En cas de bloc de conduction, il faudra envisager la pose temporaire d'un stimulateur cardiaque transveineux (15), ce qui a été réalisé avec succès chez notre patiente. Notons que la flécaïnide élève les seuils de stimulation endocavitaire. Cette action est réversible après élimination du médicament (1). La littérature rapporte le recours à la perfusion de sels de sodium molaire à forte dose sous forme de lactate de sodium molaire ou de bicarbonate de sodium (6, 13), ce qui a été utilisé chez notre patiente (16). Si leur mécanisme d'action reste incomplètement compris, certaines données suggèrent que le taux de sodium extra-cellulaire pourrait moduler l'interaction de la flécaïnide avec les canaux sodiques dans le tissu de conduction cardiaque. L'alcalinisation jouerait également un rôle en diminuant la fraction libre ionisée de flécaïnide qui est un acide faible (13). Malheureusement, l'efficacité des sels de sodium est inconstante et leur effet modeste sur la diminution de l'inotropisme requiert le recours aux substances adrénérgiques. De plus, certains vont jusqu'à suggérer que le bicarbonate pourrait alcaliniser les urines et diminuer l'excrétion de la flécaïnide (6). Si la diurèse forcée par acidification des urines favorise en théorie l'excrétion, elle est cependant de moins en moins utilisée dans les services de réanimation en cas de contexte hémodynamique instable.

Récemment, l'utilisation d'Intralipid® a été proposée avec un certain succès. La flécaïnide a, en effet, des similitudes flagrantes avec les molécules pour lesquelles on utilise l'Intralipid® en cas d'intoxication. Bien que son mécanisme exact reste incertain, il semblerait que l'émulsion grasseuse piège les molécules lipophiles, les empêchant ainsi d'exercer leurs effets sur les récepteurs cibles. L'American College of Toxicology recommande l'administration d'un bolus de 1,5 ml/kg d'Intralipid® 20 %, suivi d'un relais à 0,25 ml/kg/min pendant une heure. Le bolus peut être répété en cas d'arrêt cardiaque et la perfusion peut être accélérée en cas de détérioration hémodynamique (3).

Enfin, de manière anecdotique, certains articles font mention de l'utilisation d'amiodarone ou de lidocaïne pour interrompre les arythmies ventriculaires en cas d'intoxication par flécaïnide (13).

Rappelons que notre patiente avait également absorbé une quantité non négligeable de lormétazépam, une benzodiazépine de durée d'action intermédiaire. Outre leurs effets neurologiques, les benzodiazépines peuvent aggraver la dépression respiratoire ou conduire à une instabilité hémodynamique. En général, le pronostic est cependant plutôt conditionné par les autres toxiques ingérés simultanément. L'administration de flumazénil (Anexate®) permet souvent de réveiller le patient (valeur diagnostique), de corriger les troubles ventilatoires et, ainsi, d'alléger le traitement. Dans le cas présent, l'usage de flumazénil n'a pas été nécessaire et il est clair que les signes électrocardiographiques, figurant au premier plan, étaient dus à l'intoxication par flécaïnide; les benzodiazépines ont, par contre, pu jouer un rôle dans l'état comateux de la patiente.

CONCLUSION

Les cas d'intoxication aux anti-arythmiques de classe 1c sont très rares, mais souvent gravissimes, surtout en cas d'ingestion simultanée d'autres médicaments cardiotropes, de cardiopathie sous-jacente ou de dyskaliémie. La présence de complexes QRS très élargis et de morphologie altérée doit faire évoquer l'intoxication aux bloqueurs de canaux sodiques dans le diagnostic différentiel. La mortalité est importante et le traitement est essentiellement de soutien puisqu'il n'existe pas d'antidote spécifique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, et al.— Classification and pharmacology of antiarrhythmic Drugs. *Am Heart J*, 2000, **140**, 12-20.
2. Yavari A, Fryer J, Walker DM.— A dangerous secret. *Am J Med*, 2009, **122**, 138-140.
3. Ellsworth H, Stellpflug SJ, Cole JB, et al.— A life threatening flecainide overdose treated with intravenous fat emulsion. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2013, **36**, 87-89.
4. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report : effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1989, **321**, 406-412.
5. Robinet S, Mélon P, Piérard L.— Flutter auriculaire avec réponse ventriculaire rapide (conduction auriculo-ventriculaire lors d'un traitement par flécaïnide. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 701-703.
6. Hazouard E, Legras A, Dequin PF, et al.— Intoxications graves après ingestion modérée de flécaïnide, deux observations. *Réanimation Urgences*, 1998, **7**, 599-602.
7. Hudson CJ, Whitner TE, Rinaldi MJ, et al.— Brugada electrocardiographic patterns elicited by inadvertent flecainide overdose. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004, **27**, 1311-1313.
8. Soni S, Gandhi S.— Flecainide overdose causing a Brugada-type pattern on electrocardiogram in a previously well patient. *Am J Emerg Med*, 2009, **27**, 375.
9. Rognoni A, Bertolazzi M, Peron M, et al.— Electrocardiographic changes in a rare case of flecainide poisoning: a case report. *Cases J*, 2009, **2**, 9137.
10. Montagnaca R, Schoen E, Aliouche CP, et al.— Be careful in using flecainide by hemodialyzed Patients. *Nephrol Ther*, 2006, **2**, 442-445.
11. Romain N, Giroud C, Michaud K, et al.— Fatal flecainide intoxication. *Forensic Sci Int*, 1999, **106**, 115-123.
12. Benijts T, Borrey D, Lambert WE, et al.— Analysis of Flecainide and two metabolites in biological specimens by HPLC : application to a fatal intoxication. *J Anal Toxicol*, 2003, **27**, 47-52.
13. Devin R, Garrett P, Anstey C.— Managing cardiovascular collapse in severe flecainide overdose without recourse to extracorporeal therapy. *Emerg Med Australas*, 2007, **19**, 155-159.
14. Timperley J, Mitchell AR, Brown PD, et al.— Flecainide overdose--support using an intra-aortic balloon pump. *BMC Emerg Med*, 2005, **12**, 5-10.
15. Lloyd T, Zimmerman J, Griffin GD.— Irreversible third-degree heart block and pacemaker implant in a case of flecainide toxicity. *Am J Emerg Med*, 2013, **31**, 1418.
16. Kit YC, Yin LH, Leung MK, et al.— CASH as a mnemonic for indications of sodium bicarbonate for sodium channel blocker intoxication. *Am J Emerg Med*, 2009, **27**, 1013-1015.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr E. Hoffer, Service de Cardiologie, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique.
Email : etienne.hoffer@chrcitadelle.be