

# CAS CLINIQUE

## CHOC CARDIOGÉNIQUE RÉFRACTAIRE LIÉ À UNE INTOXICATION VOLONTAIRE EN VENLAFAXINE : ILLUSTRATION DE L'INTÉRÊT DE L'ECMO VEINO-ARTÉRIELLE

BORN B (1), HOFFER E (2), FRAIPONT V (3), JOACHIM S (3), GOUGNARD T (4), MINON JM (4)

**RÉSUMÉ** : La venlafaxine est un antidépresseur largement prescrit agissant comme inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Un surdosage en venlafaxine peut engendrer une toxicité cardiovasculaire allant jusqu'à l'état de choc cardiogénique. Un homme de 32 ans a ingéré 12 g de venlafaxine sous une forme à libération prolongée dans une tentative de suicide et a développé en 24 heures une insuffisance cardiaque aiguë avec choc cardiogénique réfractaire nécessitant un support hémodynamique par ECMO. La toxicologie sanguine a montré la persistance de niveaux élevés de venlafaxine au jour 10. Le patient s'est ensuite complètement rétabli et présentait une fonction cardiaque normale 3 mois après l'épisode.

**MOTS-CLÉS** : *Choc cardiogénique - Venlafaxine - Intoxication - ECMO - Pharmacocinétique*

**CASE OF REFRACTORY CARDIOGENIC SHOCK DUE TO VENLAFAXINE OVERDOSE : ILLUSTRATION OF THE SUPPORT WITH VENO-ARTERIAL EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION**

**SUMMARY** : Venlafaxine is a widely prescribed antidepressant drug acting as a reuptake inhibitor of serotonin and noradrenaline. An overdose of venlafaxine can cause cardiovascular toxicity and cardiogenic shock can occur. A 32-year-old man ingested 12g of sustained-release venlafaxine in a suicidal attempt and developed within 24h acute heart failure with refractory cardiogenic shock requiring support by ECMO. The blood toxicology showed persistence of high levels of venlafaxine at day 10. The patient fully recovered and showed normal cardiac function at 3-months follow-up.

**KEYWORDS** : *Cardiogenic shock - Venlafaxine - Intoxication - Extracorporeal membrane oxygenation - Pharmacokinetics*

### INTRODUCTION

La venlafaxine est un antidépresseur largement prescrit pour traiter les épisodes dépressifs majeurs et les troubles anxieux. Les effets secondaires courants, en cas d'intoxication, sont la dépression du système nerveux central, les convulsions, le syndrome sérotoninergique, la tachycardie, l'hypertension, l'allongement de l'intervalle QT et les arythmies (1). Cependant, quelques cas de choc cardiogénique, suite à une ingestion massive de venlafaxine, ont également été rapportés dans la littérature (2-4). L'intérêt de ce cas clinique est, non seulement, de rapporter une intoxication sévère à la venlafaxine, de développer les mécanismes de la cardiotoxicité, mais surtout de mettre en évidence les modifications de la pharmacocinétique du médicament chez le patient en état critique ainsi que les pièges qui en découlent en ce qui concerne l'interprétation des dosages toxicologiques. Dans la discussion, nous détaillerons les modifications de la pharmacocinétique secondaire à l'état critique du patient,

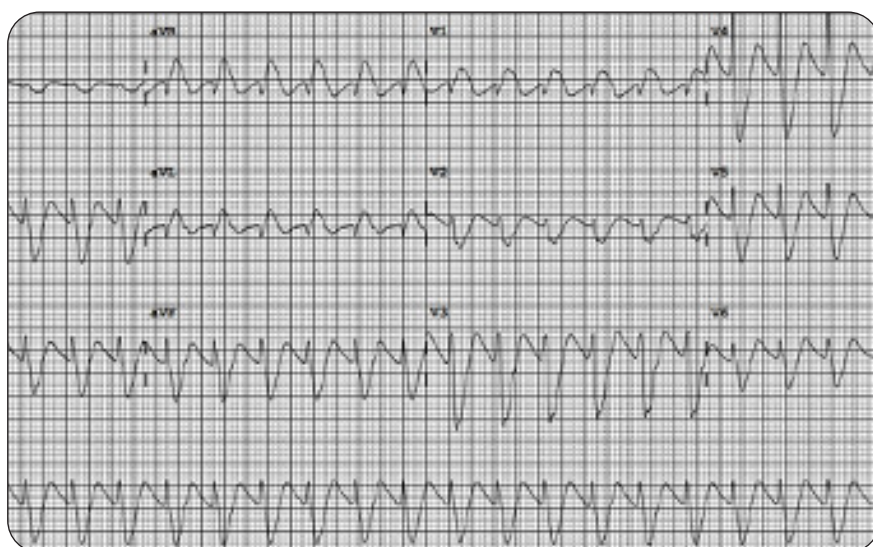
aux traitements instaurés et à l'«Extracorporeal Membrane Oxygenation» (ECMO).

Enfin, nous discuterons des traitements envisagés dans ce type d'intoxication et du rôle actuel de l'ECMO.

### CAS CLINIQUE

Un homme de 32 ans, aux antécédents de dépression traitée par venlafaxine, sulpiride, bupropion et trazodone, est admis, via le Service des Urgences, pour intoxication médicamenteuse aiguë volontaire dans le cadre d'une tentative de suicide. L'hétéro-anamnèse rapporte une ingestion de 12 g de venlafaxine sous forme de comprimés à libération prolongée quelques heures avant son arrivée aux urgences. A son admission, le patient est asymptomatique et ne présente pas de déficit sur le plan neurologique. Un traitement par charbon activé lui est administré. Au cours de la surveillance, le patient présente une altération de l'état de conscience nécessitant une ventilation invasive. Quelques heures plus tard, il développe un état de choc, avec tachycardie et hypotension sévère. L'électrocardiogramme met en évidence une tachycardie sinusale avec bloc de branche droit ainsi que des troubles diffus de la repolarisation et un allongement de l'intervalle QT (Figure 1).

(1) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.  
(2) Service de Cardiologie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.  
(3) Service des Soins intensifs, CHR Citadelle, Liège, Belgique.  
(4) Service de Biologie Clinique, CHR Citadelle, Liège, Belgique.



**Figure 1.** L'électrocardiogramme, effectué 12 heures après l'admission, montre une tachycardie sinusale avec un bloc de branche droit complet et une altération diffuse de la repolarisation avec un intervalle QT corrigé à 563 ms.

L'échographie cardiaque transthoracique montre une insuffisance ventriculaire gauche et droite, avec une hypokinésie majeure épargnant uniquement les segments basaux. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est très abaissée à 15 % et l'index cardiaque est de 1,38 l/min/m<sup>2</sup>. En raison de l'absence d'amélioration obtenue après optimisation de la volémie et introduction de hautes doses de catécholamines, une assistance cardiorespiratoire par «Extracorporel Membrane Oxygenation» (ECMO) veino-artérielle est mise en place.

La toxicologie sanguine réalisée à l'admission confirme la présence de venlafaxine (210 ng/ml), ainsi que de bupropion et de trazodone en faible quantité. Des dosages itératifs montreront une augmentation marquée des taux de venlafaxine au jour 5 (2.354 ng/ml) et au jour 10 (2.055 ng/ml) (Figure 2).

L'évolution du patient est ensuite compliquée d'un syndrome de défaillance multiviscérale. L'apparition d'une insuffisance rénale aiguë oligurique a motivé la réalisation d'une épuration extra-rénale par hémofiltration veino-veineuse continue (CVVH) au jour 6. Ensuite, une évolution favorable a permis le sevrage de l'ECMO au jour 9, une sortie des soins intensifs au jour 17 et une sortie de l'hôpital au jour 25.

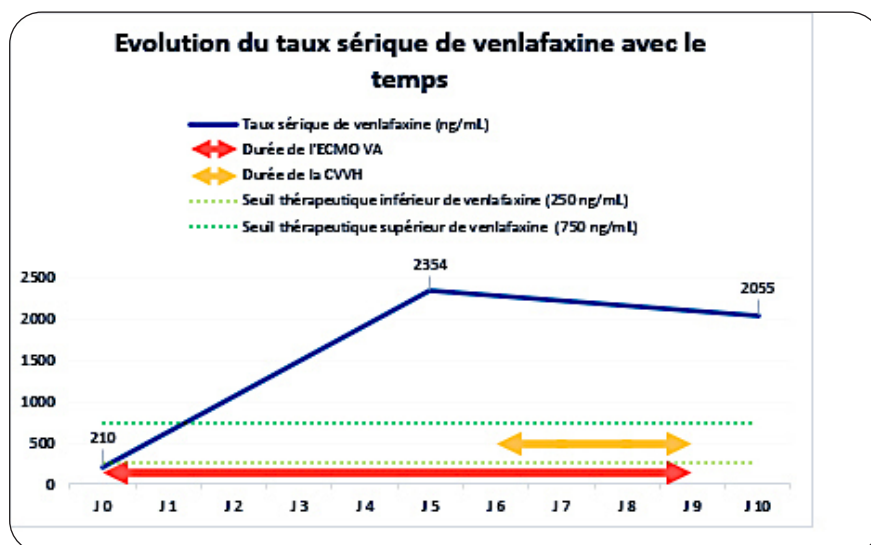
Le patient ne présente aucune séquelle au long cours et le bilan cardiologique, réalisé 3 mois après la sortie de l'hôpital, montre une normalisation des fonctions ventriculaires gauche et droite.

## DISCUSSION

Nous venons de rapporter le cas d'un patient ayant présenté un choc cardiogénique réfractaire, associé à une cardiomyopathie toxique due à un surdosage d'origine volontaire en venlafaxine, ayant bénéficié de l'apport de l'ECMO.

La venlafaxine est un antidépresseur agissant au niveau du système nerveux central comme inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ainsi que, dans une moindre mesure, de la dopamine. Parmi les nombreuses complications de l'intoxication par venlafaxine, une insuffisance cardiaque peut survenir et peut conduire à un choc cardiogénique. Il existe une relation linéaire entre la cardiotoxicité et les concentrations plasmatiques de venlafaxine (5). Les mécanismes physiopathologiques sont encore partiellement non élucidés, mais certaines hypothèses évoquent le rôle des catécholamines (noradrénaline et dopamine) dans le développement de l'insuffisance cardiaque (6). Cette hypothèse est corroborée par les nombreuses similitudes, notamment sur le plan de l'imagerie, avec la cardiomyopathie de stress (syndrome de Tako-Tsubo), dans laquelle les catécholamines sont au centre de la physiopathologie.

L'intérêt de ce cas clinique est de mettre en évidence l'importante modification de la pharmacocinétique de la venlafaxine chez le patient en état critique. En condition normale, l'absorption orale d'une forme à libération prolongée aboutit à un pic plasmatique en  $6,3 \pm 2,3$  heures (7). La venlafaxine subit un important métabolisme hépatique par le cytochrome



**Figure 2.** Graphique montrant l'évolution de la concentration sérique de venlafaxine (en ng/ml) au fil du temps (en jours depuis l'admission). Un faible taux sérique est observé à l'admission puis augmente fortement au jour 5. La concentration sanguine de venlafaxine persiste à un seuil toxique au jour 10. En vert, l'intervalle thérapeutique de la venlafaxine sérique (en ng/ml). En rouge, la période de support par ECMO veino-artérielle. En jaune, la période d'épuration extrarénale par hémodilution veino-veineuse continue.

P450 2D6 (CYP2D6) et son principal métabolite, l'o-déméthylvenlafaxine (ODV), est également actif. La venlafaxine et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie rénale et la demi-vie d'élimination chez un sujet sain, en dehors d'un surdosage, est de  $10,7 \pm 3,2$  heures pour la forme à libération prolongée (7). Il existe toutefois une variabilité interindividuelle significative liée à l'activité du CYP2D6. Dans ce cas clinique, le taux de venlafaxine est inférieur au seuil thérapeutique (250-750 ng/ml) à l'admission. Cinq jours plus tard, un niveau très élevé de venlafaxine sérique est mesuré (2.354 ng/ml), bien au-dessus du seuil thérapeutique, ce taux reste très élevé au jour 10 (2.055 ng/ml). Le patient n'ayant pu ingérer de dose supplémentaire après son admission, cette persistance de taux sanguins élevés est liée à l'altération de la pharmacocinétique du médicament, secondaire à l'état du patient et aux thérapies instaurées.

De nombreux facteurs associés au patient en état de choc influencent, à tous les niveaux, la pharmacocinétique des médicaments (absorption, distribution, métabolisation et élimination) (8). Ainsi, l'absorption médicamenteuse peut être prolongée par la gastroparésie, l'iléus, l'hypoperfusion gastro-intestinale ou la nutrition entérale. Les concentrations plasmatiques du médicament peuvent être majorées par la réduction de la liaison aux protéines sériques et la réduction du stockage dans les tissus périphériques secondaire à l'hypoperfusion tissulaire. La métabolisation hépatique est souvent réduite suite à l'hypoperfusion hépatique, l'insuffisance hépatocellulaire et l'inhibition de certains complexes cytochromiques. L'élimination

médicamenteuse peut être réduite consécutivement au développement d'une insuffisance rénale, avec chute du débit de filtration glomérulaire, mais également en raison de modifications du transport actif des médicaments au niveau tubulaire. A notre connaissance, il n'existe pas de données concernant la pharmacocinétique spécifique de la venlafaxine chez les patients en état critique. Néanmoins, les considérations pharmacologiques générales énoncées ci-dessus devraient s'appliquer, du moins en partie, à la venlafaxine, et fournir ainsi des informations précieuses pour la compréhension de ce cas clinique.

Cette réflexion a permis de mettre en évidence certains pièges lors de la prise en charge d'un patient atteint d'une intoxication médicamenteuse sévère. Rappelons, d'abord, les difficultés liées à l'identification et à la quantification des molécules responsables en raison d'une anamnèse souvent restreinte par l'état du patient et des panels toxicologiques standards assez limités en situation d'urgence. Une autre embûche est celle de l'interprétation délicate de la pharmacocinétique. Enfin, il ne faut pas sous-estimer l'impact délétère de l'accumulation prolongée d'un médicament toxique. Ceci souligne également l'importance d'une anamnèse approfondie et d'analyses toxicologiques ciblées et adaptées avec des méthodes de quantification fiables. Enfin, ce cas clinique nous rappelle l'intérêt de répéter, dans le temps, les dosages toxicologiques quantitatifs afin d'orienter rapidement la prise en charge et d'interpréter l'évolution clinique du patient.

A notre connaissance, aucun antidote spécifique de la venlafaxine n'a actuellement démontré

son efficacité. Cependant, différentes stratégies thérapeutiques interférant avec la durée de vie prolongée du médicament ou de ses métabolites ont été rapportées dans la littérature. Parmi celles-ci, le charbon activé possède une efficacité dans la réduction de l'absorption de la venlafaxine (9). L'hémodialyse présente un intérêt limité pour son élimination (10). L'émulsion lipidique intraveineuse s'est avérée efficace dans le traitement de la toxicité systémique liée aux anesthésiques locaux (11) et son utilisation a été rapportée dans quelques cas d'intoxication à la venlafaxine, sans reposer sur des preuves solides à l'heure actuelle.

Enfin, il est bien connu que l'ECMO influence également la pharmacocinétique des médicaments (12). Des données récentes montrent des changements significatifs dans leur distribution et leur élimination (13). En effet, la tubulure de l'ECMO augmente le volume de distribution, le liquide d'amorçage influence les propriétés physico-chimiques des médicaments et la membrane de l'oxygénateur génère une séquestration du médicament. L'ECMO est, à présent, considérée comme un bon traitement de sauvetage pour les patients gravement intoxiqués en état de choc réfractaire (14). Ceci est essentiellement dû au fait que le caractère transitoire des intoxications permet souvent une stratégie de «bridge to recovery». Néanmoins, l'hypothèse d'une influence de l'ECMO sur la pharmacocinétique des molécules toxiques pourrait constituer un avantage secondaire dont l'intérêt reste à évaluer dans le futur.

## CONCLUSION

Il a été décrit que l'intoxication à la venlafaxine entraîne divers effets indésirables sur le plan cardiovasculaire, dont un des plus redoutables est le choc cardiogénique secondaire à une cardiomyopathie toxique. La mise en évidence de la molécule responsable de l'intoxication et l'interprétation des taux sériques du médicament représentent des difficultés majeures dans la prise en charge, notamment en raison de l'altération de la pharmacocinétique chez un patient en état critique.

La répétition dans le temps des dosages toxicologiques quantitatifs, y compris plusieurs jours après la prise, s'avère être un atout clé dans toute situation d'intoxication médicamenteuse. Selon la molécule incriminée, l'intérêt des techniques d'épuration extrarénale doit être discuté dès que possible par les cliniciens.

Enfin, les effets de l'ECMO sur la pharmacocinétique du médicament méritent d'être étudiés dans le cas spécifique de l'intoxication médicamenteuse.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults : a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol* 2007;**64**:192-7.
2. Schroeder I, Zoller M, Angstwurm M, et al. Venlafaxine intoxication with development of takotsubo cardiomyopathy : successful use of extracorporeal life support, intravenous lipid emulsion and CytoSorb®. *Int J Artif Organs* 2017;**40**:358-60.
3. Malfroy S, Tassin C, Attof R, et al. Cardiogenic shock after venlafaxine poisoning. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;**30**:857-8.
4. Höjer J, Hulting J, Salmonson H. Fatal cardiotoxicity induced by venlafaxine overdosage. *Clin Toxicol* 2008;**46**:336-7.
5. Mégarbane B, Bloch V, Deye N, Baud FJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of cardiac toxicity in venlafaxine overdose. *Intensive Care Med* 2007;**33**:195-6.
6. Batista M, Dugernier T, Simon M, et al. The spectrum of acute heart failure after venlafaxine overdose. *Clin Toxicol* 2013;**51**:92-5.
7. Venlafaxine : drug information [En ligne]. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics. [cité le 13 juillet 2020]. Disponible : [https://www.uptodate.com/contents/venlafaxine-drug-information?search=venlafaxine&topicRef=1713&source=see\\_link#F233741](https://www.uptodate.com/contents/venlafaxine-drug-information?search=venlafaxine&topicRef=1713&source=see_link#F233741).
8. Smith BS, Yogarathnam D, Levasseur-Franklin KE, et al. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest* 2012;**141**:1327-36.
9. Kumar VV, Oscarsson S, Friberg LE, et al. The effect of decontamination procedures on the pharmacokinetics of venlafaxine in overdose. *Clin Pharmacol Ther* 2009;**86**:403-10.
10. Troy SM, Schultz RW, Parker VD, et al. The effect of renal disease on the disposition of venlafaxine. *Clin Pharmacol Ther* 1994;**56**:14-21.
11. Ok SH, Hong JM, Lee SH, Sohn JT. Lipid emulsion for treating local anesthetic systemic toxicity. *Int J Med Sci* 2018;**15**:713-22.
12. Ha MA, Sieg AC. Evaluation of altered drug pharmacokinetics in critically ill adults receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy* 2017;**37**:221-35.
13. Shekar K, Fraser JF, Smith M, Roberts JA. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Critical Care* 2012;**27**:741.
14. De Lange DW, Sikma MA, Meulenbelt J. Extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of poisoned patients. *Clin Toxicol* 2013;**51**:385-93.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Hoffer E, Service de Cardiologie, CHR Citadelle, Belgique.  
Email : [etienne.hoffer@chrcitadelle.be](mailto:etienne.hoffer@chrcitadelle.be)