

Anomalies électrocardiographiques et choc cardiogénique lors d'une intoxication à la flécaïnide

Flecainide Poisoning: ECG Patterns and Cardiogenic Shock

J.B. Coustere · M. Labadie · P. Chanseau

Reçu le 20 septembre 2016 ; accepté le 26 janvier 2017
© SFMU et Lavoisier SAS 2017

Introduction

Les intoxications médicamenteuses volontaires par ingestion représentent un motif fréquent d'admission aux urgences ou en réanimation [1]. Les intoxications graves aux cardiotoxiques sont à l'origine d'un choc cardiogénique associé à un pronostic défavorable [2]. La flécaïnide, un anti-arythmique de classe Ic largement utilisé dans le traitement des troubles du rythme supraventriculaire, a un effet stabilisant de membrane et possède donc un potentiel toxique important [3]. L'évaluation clinique initiale est parfois faussement rassurante : le traitement de cette intoxication est non spécifique mais il existe des éléments anamnestiques et cliniques précoces pouvant aider le médecin urgentiste dans sa prise en charge. Nous rapportons le cas d'une intoxication à la flécaïnide ayant présenté un aspect électrocardiographique remarquable et un choc cardiogénique d'évolution favorable.

Observation

Un homme de 72 ans est pris en charge dans le service des urgences pour mutisme. Son traitement comprend de la flécaïnide LP200 mg, de l'acébutolol 200 mg, du trandolapril 2 mg, du fénofibrate 200 mg et de l'allopurinol 100 mg. À son admission, il est conscient mais ne s'exprime pas. Son examen pulmonaire et neurologique est sans particu-

rité. La pression artérielle est à 180/110 mmHg, sa fréquence cardiaque est à 62 c/min. Sa température corporelle est à 36,2°C. Le bilan biologique ne montre aucune anomalie (absence de trouble ionique, créatininémie à 104 µmol/l, transaminases normales, pas de syndrome inflammatoire). Un scanner cérébral sans injection est effectué et ne trouve pas d'anomalie notable. L'électrocardiogramme montre un rythme sinusal à 64 c/min avec un bloc de branche gauche incomplet, un axe des QRS à 54°, un QT à 440 ms et un QT corrigé à 460 ms (Fig. 1A). Six heures après son admission, la pression artérielle est à 170/105 mmHg et la fréquence cardiaque est à 65 c/min chez un patient verbalisant des éléments d'une crise suicidaire. La prise en charge se poursuit alors dans le service de psychiatrie, sans qu'aucun nouvel électrocardiogramme ne soit réalisé.

Dix-huit heures après l'évaluation initiale, le patient toujours hospitalisé en psychiatrie présente un malaise brutal suivi d'un collapsus circulatoire avec une pression artérielle à 68/54 mmHg et une fréquence cardiaque à 75 c/min. À la prise en charge initiale par le SMUR, l'électrocardiogramme montre un tracé en rythme indéterminé avec des QRS très large (Fig. 1B). L'oxymétrie de pouls mesurée en air ambiant est à 95 %, son score de Glasgow est à 15. Biologiquement, la fonction rénale se dégrade avec une majoration de 70 % de la créatininémie (176 µmol/l). L'échocardiographie transthoracique montre une fraction d'éjection du ventriculaire gauche (FEVG) à 45 %. Le patient verbalise alors le fait d'avoir ingéré de façon isolée au moins dix comprimés de flécaïnide 200 mg à libération prolongée 24h avant. Une perfusion de solutés alcalins sans supplémentation potassique initiale est débutée à un débit de 20 ml.min⁻¹. Un support hémodynamique est débuté avec administration de dobutamine (10 µg.kg⁻¹.min⁻¹) et de noradrénaline (0,5 µg.kg⁻¹.min⁻¹). L'évolution est rapidement marquée par l'apparition de trouble de la vigilance puis par un état de mal épileptique, survenant dans les 20 minutes après le début de la perfusion des solutés alcalins, traité par sédation et ventilation mécanique. L'état hémodynamique se

J.B. Coustere (✉) · P. Chanseau
Pôle urgences, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive,
F-64000 Pau, France
e-mail : jb_coustere@hotmail.com

M. Labadie
Centre antipoison et de toxicovigilance, CHU de Bordeaux,
place Amélie Raba-Léon, F-33000 Bordeaux, France

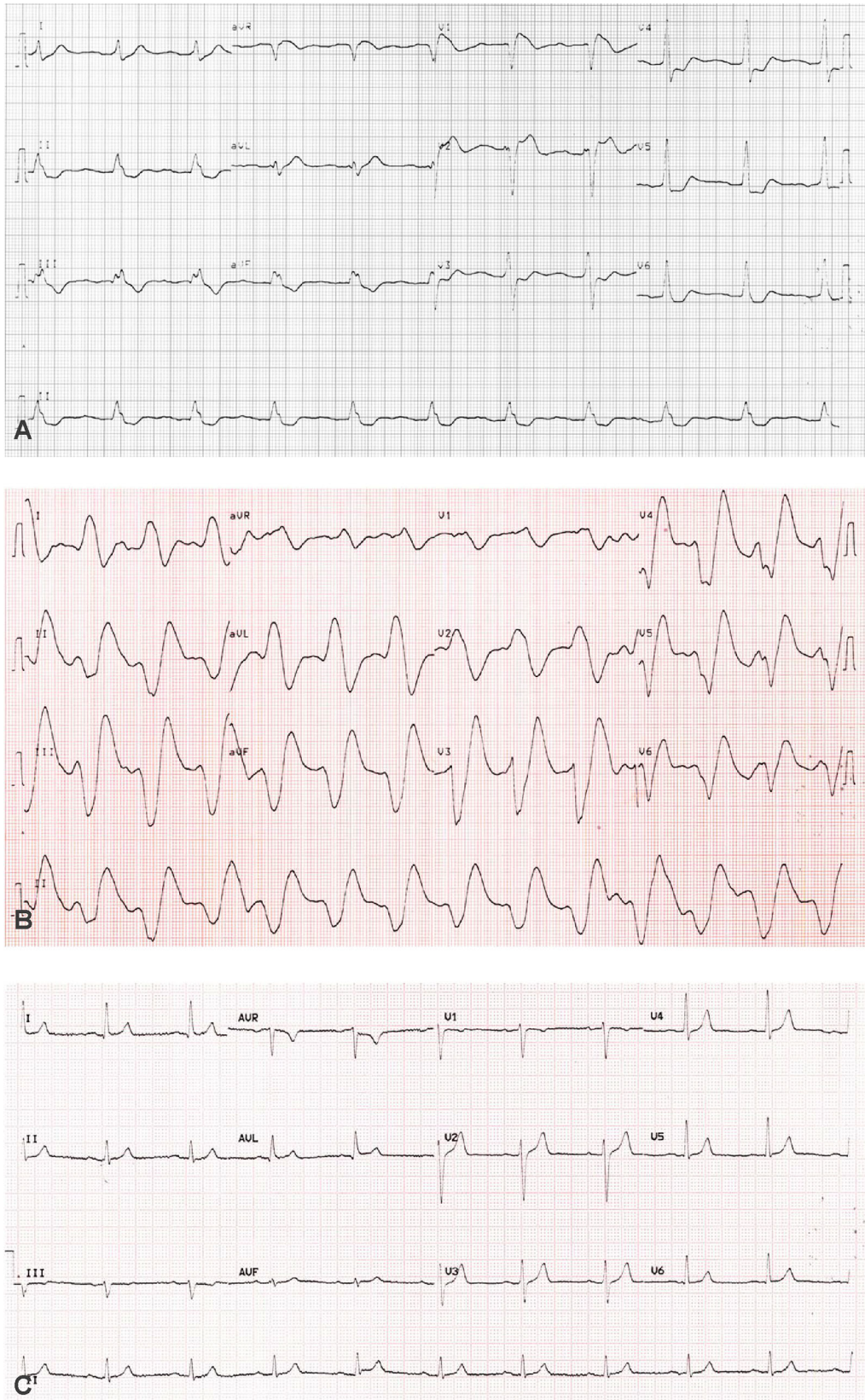


Fig. 1 Électrocardiogramme. A : à l'admission ; B : lors du collapsus initial ; C : en sortie d'hospitalisation

dégrade avec disparition du pouls carotidien pendant six minutes, nécessitant l'utilisation de plusieurs bolus d'adrénaline (5 mg au total). La pression artérielle obtenue est à 70/40 mmHg avec un rythme électrique toujours indéterminé à QRS large et une fréquence cardiaque de 65 c/min. In fine, une administration totale de 750 ml de lactate molaire et 1500 ml de bicarbonate à 4,2/1000 sur deux heures a été nécessaire pour obtenir un affinement des QRS. La suite est marquée par une bradycardie à 40 c/min nécessitant la pose d'une sonde d'entraînement électrosystolique par voie fémorale droite programmée à 80 c/min. L'ionogramme 2h après l'administration des solutés (lactates et bicarbonates) montre une natrémie à 173 mmol/l et une kaliémie à 2,3 mmol/l. Après avis du réanimateur cardiotoracique, le patient est récusé pour une assistance cardiocirculatoire en raison de son âge. Après avis du toxicologue du centre anti-poison, il reçoit alors, six heures après le collapsus initial, de l'huile de soja purifiée à 20 % (Intralipide® 20 %- laboratoire Fresenius Kabi, Sèvres, France) avec un bolus initial intraveineux de 1,5 mg.kg⁻¹ sur cinq minutes puis en dose continue de 0,25 mg.kg⁻¹.min⁻¹ pendant 30 minutes soit un total de 650 mg.

Les suites sont lentement favorables. Au niveau hémodynamique, le patient se dégrade jusqu'au troisième jour avec nécessité de majoration des amines devant une FEVG à 15 % puis amélioration secondaire permettant le sevrage des amines et l'ablation de la sonde d'entraînement au cinquième jour. La sédation est arrêtée au quatrième jour. Les prélèvements sanguins toxicologiques réalisés à la 64^e heure montrent une concentration en flécaïnide à 4310 µg/l (normale 300-800 µg/l avec technique LC-DAD [Liquid Chromatography with photoDiode Array Detection]) alors que la concentration en acébutolol était inférieure à la limite de quantification de la méthode (avec technique LC-MS/MS [Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry]). Après 46 jours d'hospitalisation, le patient regagne son domicile avec son autonomie antérieure. Son électrocardiogramme de sortie est montré en Figure 1C.

Discussion

Nous rapportons un cas grave d'intoxication à la flécaïnide à libération prolongée ayant présenté, de manière retardée, un choc cardiogénique avec dysfonction systolique importante d'évolution finalement favorable.

Le cas amène plusieurs remarques notamment sur la conduite thérapeutique. Tout d'abord, l'intervalle libre faussement rassurant et le délai retardé d'apparition de la symptomatologie peut induire un défaut d'appréciation des complications potentielles par l'urgentiste et conduire vers une orientation inadéquate du patient. Dans la littérature, les cas présentés concernent en grande majorité l'ingestion de la

forme à libération immédiate et de ce fait, relatent une défaillance circulatoire précoce (entre 15 min et 10h) [4]. De plus, l'électrocardiogramme initial présente un bloc de branche gauche atypique avec une repolarisation de type Brugada type 1 (élévation du segment ST de plus de 2 mm en dôme suivi d'une onde T négative dans les dérivations précordiales droites) qui peut orienter le médecin vers une intoxication par la flécaïnide. Par ailleurs, notre patient a bénéficié d'une administration importante de sels de sodium sans supplémentation potassique entraînant l'apparition d'une hypokaliémie et d'une hypernatrémie. Les sels de sodium doivent donc être administrés avec prudence et sous contrôle de l'ionogramme plasmatique. L'apparition de crises comitiales pourrait être rattachée à l'hypoperfusion cérébrale mais aussi à la neurotoxicité du flécaïnide. La récupération tardive d'une fonction cardiaque suffisante n'est probablement pas liée à l'utilisation des émulsions lipidiques en raison du délai retardé d'administration, mais à l'élimination rénale spontanée de la flécaïnide et de ses métabolites.

La flécaïnide est un anti-arythmique de la classe Ic de la classification de Vaughan-Williams à effet stabilisant de membrane. Il est principalement utilisé dans le traitement des tachycardies supraventriculaires. Il agit en bloquant les canaux sodium des cellules du tissu contractile et conductif myocardique impliquant une diminution de l'automatisme, de la conduction et une augmentation de l'excitabilité [3]. La symptomatologie lors d'une intoxication comporte des signes digestifs d'apparition précoce et par la suite des signes cardiovasculaires tels que des troubles du rythmes sévères provoquant une instabilité hémodynamique. Les patients peuvent également présenter des symptômes neurologiques avec l'apparition de crise d'épilepsie [2,3]. La biodisponibilité de la flécaïnide est d'environ 90 % et le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures. La demi-vie plasmatique est en moyenne de 20 heures (variant de 12 à 27 heures). La largeur du QRS et l'effet anti-arythmique sont bien corrélés à la concentration plasmatique [3]. La pharmacocinétique de la forme à libération prolongée est sensiblement différente : après administration d'une gélule à libération prolongée, les concentrations plasmatiques de la flécaïnide s'élèvent progressivement après un temps de latence de 2 à 3 heures pour atteindre un maximum entre la 21^e et la 25^e heure [2]. L'atypie retrouvée sur électrocardiogramme initial impose la recherche d'une étiologie avant de conclure à un syndrome de Brugada [5]. En effet, il existe d'autres étiologies potentielles à ce tracé électrocardiographique dont la prise de substances médicamenteuses, ou non. Une liste non exhaustive de ces substances est proposée dans le Tableau 1 (d'après [6]). Le praticien possède alors un argument clinique supplémentaire pour suspecter une imprégnation à une substance cardiotoxique. De plus, toute dose supratherapeutique ingérée et particulièrement au-delà de 1500 mg doit faire craindre un retentissement hémodynamique certain [7]. Lors d'intoxication à la flécaïnide, les

Tableau 1 Substances pourvoyeuses d'aspect électrocardiographique de type Brugada (d'après Yap et al. [6])	
Anti-arythmique	Classe Ic (flécaïnide, propafénone, pilsicainide) Classe Ia (ajmaline, procaïnamide, dysopyramide, cibenzoline) Inhibiteur calcique (verapamil) Bétabloquant (propranolol, etc.)
Anti-angineux	Nifédipine, diltiazem, isosorbide dinitrate, nitroglycérine, nicorandil
Psychotropes	Tricyclique (amitriptyline, desipramine, clomipramine, nortriptyline) Phénothiazine (cyamémazine), loxapine Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (fluoxétine) Lithium Anticonvulsivant (clonazépam, oxcarbazépine)
Autres	Antihistaminique H1, anesthésiants (propofol, bupivacaïne), intoxication alcoolique, cocaïne, chloroquine

modalités thérapeutiques rapportées sont multiples. En l'absence de contre-indication, la décontamination digestive précoce par charbon activé per os est efficace [7]. L'épuration extrarénale n'est pas recommandée, en raison du volume de distribution important (5,5 L à 10 L/kg) de la flécaïnide et de sa forte fixation aux protéines plasmatiques (40 à 50 %) [2]. Dans sa définition de la défaillance cardiocirculatoire réfractaire, Deye et al. ont proposé en 2005 des éléments de prise en charge symptomatique : le caractère réfractaire peut être évoqué après optimisation du traitement conventionnel maximal incluant la ventilation mécanique, l'alcalinisation par perfusion d'au moins 375 ml de bicarbonates de sodium à 8,4 %, un remplissage vasculaire adéquat (d'au moins 1000 ml de cristaalloïdes ou de colloïdes) et des traitements inotropes et/ou vasopresseurs guidés par les mesures hémodynamiques. Le flacon de 250 ml de bicarbonate molaire de sodium doit être additionné de 1,5 g de chlorure de potassium et la kaliémie doit être étroitement surveillée [7]. Une dose minimale d'adrénaline de 3 mg/h associée à une hypoperfusion tissulaire semble également nécessaire pour suggérer le caractère réfractaire aux traitements conventionnels [8]. Il existe un intérêt grandissant pour l'utilisation des émulsions lipidiques intraveineuses par analogie à leurs utilisations dans l'intoxication aux anesthésiques locaux, même si à ce jour, la revue de la littérature montre des résultats hétérogènes [8,9]. Leurs

mécanismes d'action restent mal compris. Ils pourraient séquestrer les substances toxiques et améliorer le métabolisme des myocytes et de leurs canaux sodiques. Leur utilisation est proposée en présence d'un choc réfractaire ou d'un arrêt cardiaque persistant [7]. Les effets indésirables majeurs sont rares [10]. Ainsi, leur utilisation pourrait être proposée plus précocement dans la prise en charge des intoxications aux cardiotropes lipophiles à effet stabilisant de membrane. L'assistance circulatoire est une thérapeutique de dernier recours en raison des difficultés d'implantation et des éventuelles complications [7]. Même si les résultats semblent prometteurs dans la littérature, sa place plus en amont dans l'algorithme de prise en charge reste à préciser [4,11]. Certains auteurs rapportent l'utilisation d'autres thérapeutiques telles que le sulfate de magnésium ou l'utilisation d'une électrostimulation intracavitaire [12,13].

En conclusion, nous rappelons l'importance de la surveillance étroite des patients intoxiqués à la flécaïnide notamment dans sa forme à libération prolongée. Le tracé électrocardiographique est un élément majeur de la surveillance et son atypie doit faire discuter une intoxication à un médicament cardiotoxique, même si le patient ne présente aucun autre signe clinique. Si l'intoxication est grave, la stratégie thérapeutique est encore discutée et comporte plusieurs modalités : les mesures symptomatiques, l'utilisation de sels de sodium, d'amines, d'émulsions lipidiques et la mise en place d'une assistance circulatoire que le médecin urgentiste devra anticiper.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Mégarbane B, Alazia M, Baud F (2006) Intoxication grave de l'adulte : épidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation. *Réanimation*, 15:354–63
- Tamargo J, Capucci A, Mabo P (2012) Safety of flecainide. *Drug Saf* 35:273–89
- Koppel C, Oberdisse U, Heinemeyer G (1990) Clinical course and outcome in class 1C antiarrhythmic overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 28:433–44
- Sivalingam SK, Gadiraju VT, Hariharan MV, et al (2010) Flecainide toxicity. Treatment with intravenous fat emulsion and extracorporeal life support. *Acute Card Care* 15:91–2
- Lestas KP, Reinhold W, Arentz T, et al (2009) Brugada-Type ECG pattern in patients treated with oral flecainide for lone atrial fibrillation: is there any clinical implication? *Hellenic J Cardiol* 50:338–9
- Yap YG, Behr ER, Camm AJ (2009) Drug-induced Brugada syndrome. *Europace* 11:989–94
- Delahaye A (2015) Intoxications aiguës par médicaments cardiotoxiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) *Urgences* 10:1–13
- Deye N, Megarbane B, Guerrier G, et al (2005) Peut-on définir le choc cardiogénique réfractaire au cours des intoxications aiguës ? *Réanimation* 14:736–47

9. Moussot PE, Marhar F, Minville V, et al (2011) Use of intravenous lipid 20% emulsion for the treatment of a voluntary intoxication of flecainide with refractory shock. *Clin Toxicol* 49:514
10. Levine M, Hoffman RS, Lavergne V, et al (2016) Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity. *Clin Toxicol* 54:194–221
11. Masson R, Colas V, Parienti JJ, et al (2012) A comparison of survival with and without extracorporeal life support treatment for severe poisoning due to drug intoxication. *Resuscitation* 83:1413–7
12. Williamson DG, Sinha A, Frost I, et al (2010) Management of persistent wide QRS in flecainide overdose with magnesium sulphate. *Emerg Med J* 27:487–8
13. Lloyd T, Zimmerman J, Griffin GD (2013) Irreversible third-degree heart block and pacemaker implant in a case of flecainide toxicity. *Am J Emerg Med* 31:1418.e1-2