Insuffisance rénale aiguë iatrogène à l'origine d'un surdosage en acétate de flécaïnide

Ph. Meurin, F. Larrazet, H. Weber, C. Bourmayan

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : Une déstabilisation rapide de la fonction rénale peut survenir lors de la triple association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, d'un diurétique et d'un anti-inflammatoire non stéroïdien.

OBSERVATION : Un patient traité par acétate de flécaïnide et une association comportant de l'énalapril et de l'hydrochlorothiazide au long cours, traitement parfaitement toléré, a eu une insuffisance rénale aiguë secondaire à l'adjonction d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, à l'origine d'un surdosage en anti-arythmique.

COMMENTAIRES : La méconnaissance des voies d'élimination des anti-arythmiques et des risques de l'association d'un anti-inflammatoire non stéroïdien à des médicaments modifiant l'hémodynamique glomérulaire, peut aboutir à des prescriptions parfois dangereuses entraînant un risque vital chez des patients polymédicamentés.

***Presse Med* 1998 ; 27:1473-5**

© 1998, Masson, Paris

Il n'est pas anodin d'ajouter un anti-inflammatoire non stéroïdien à l'ordonnance d'un patient déjà traité par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), le risque d'altération rapide de la fonction rénale secondaire à cette association pouvant provoquer un surdosage des autres médicaments prescrits tels que l'acétate de flécaïnide.

OBSERVATION

M. G, 76 ans, est hospitalisé pour réadaptation d'une artérite des membres inférieurs très sévère. Il a, comme antécédents, une hyperuricémie sévère avec tophi goutteux, nécessitant un traitement au long cours par colchicine (1 mg par jour) et allopurinol (200 mg par jour), une hypertension artérielle traitée par une association de diurétique thiazidique et d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (enalapril : 20 mg et hydrochlorothiazide 12,5 mg), et des antécédents d'arythmie complète par fibrillation auriculaire paroxystique traitée initialement par amiodarone (responsable d'une hypothyroïdie) puis acétate de flécaïnide (flécaïne : 200 mg/j) très bien toléré depuis 3 ans.

Il est, de plus, depuis 15 jours sous anti-inflammatoires non stéroïdien (indométacine 125 mg par jour) pour une périarthrite scapulohumérale. L'examen clinique d'entrée est sans particularité en dehors d'une abolition des pouls distaux des membres inférieurs et de souffles fémoraux bilatéraux. En revanche, l'électrocardiogramme (*fig. 1*) est tout à fait pathologique : rythme sinusal 83/min, espace PR allongé à 300 millisecondes, axe hypergauche probablement témoin d'un hémibloc antérieur gauche et bloc de branche droit complet avec élargissement très important du QRS à 200 millisecondes. L'intervalle QU est allongé à 560 millisecondes bien que ce dernier intervalle soit difficile à mesurer en raison de la présence de l'onde P dans l'onde T. Cet aspect électrocardiographique est très suspect de surdosage médicamenteux (flécaïnide) et ceci d'autant plus que l'électrocardiogramme de référence (réalisé un mois auparavant) trouve un bloc de branche droit incomplet, un hémibloc antérieur gauche, mais avec des QRS beaucoup plus fins (100 millisecondes), ainsi qu'un allongement beaucoup moins important du PR (240 millisecondes).

Le ionogramme sanguin réalisé en urgence montre une insuffisance rénale avec créatininémie à 300 µmol/l, la natrémie et la kaliémie (3,6 mEq/l), sont normales. La clairance de la créatinine (calculée selon la formule de Cockcroft et Gault) chez cet homme de 75 kilos est à 19,6 ml/min. On décide alors d'interrompre immédiatement le traitement anti-hypertenseur, le traitement anti-inflammatoire non stéroïdien et l'anti-arythmique. La surveillance scopique ne révèle aucun trouble du rythme ou de conduction dans les premières 24 heures.

L'évolution est tout à fait favorable avec retour à l'électrocardiogramme de base (*fig. 2*) en 48 heures. La fonction rénale s'améliore progressivement et au 15e jour la créatinine est à 153 µmol/l (clairance de la créatinine = 38,5 ml/min). L'échographie cardiaque est normale en dehors d'une hypertrophie ventriculaire gauche modérée, l'écho-doppler des artères rénales ne trouve pas de sténose, le Holter rythmique est sans particularité. L'équilibre tensionnel sera tout à fait correct sous diurétique seul.

La réadaptation vasculaire se déroule ensuite sans problème permettant une nette amélioration des capacités fonctionnelles du patient avec doublement du périmètre ●●●

Centre de Réadaptation cardiaque de la Brie, Villeneuve-Saint-Denis.
Correspondance : Ph. Meurin, Centre de Réadaptation cardiaque de la Brie, 27, rue Sainte-Christine, F-77174 Villeneuve-Saint-Denis.
Reçu le 4 février 1998 ; accepté le 26 février 1998.

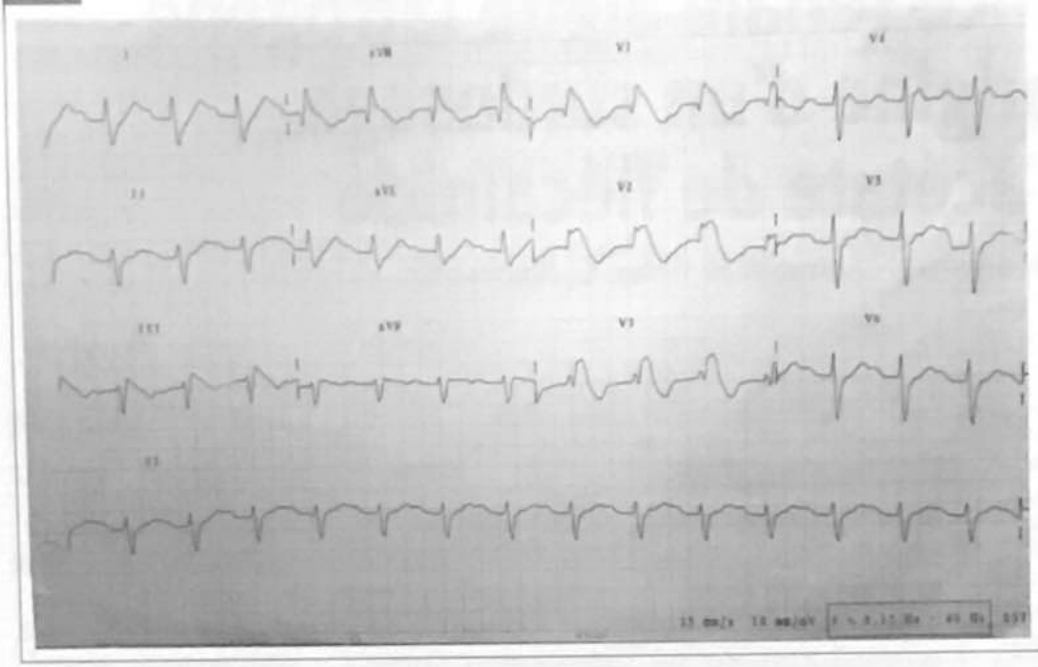

Figure 1 : Surdosage en flécaïnide, QRS élargis et déformés, bloc de branche droit, hémibloc antérieur gauche, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

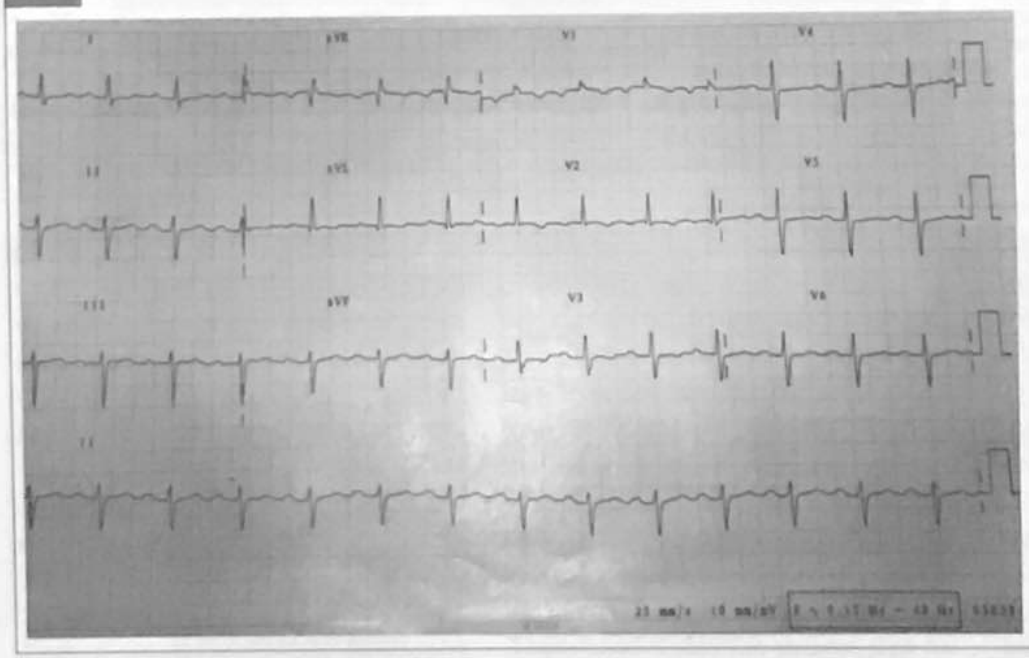

Figure 2 : Retour à l'électrocardiogramme de base en 48 heures.

de marche en 3 semaines. Aucun traitement anti-arythmique n'a été réintroduit en raison d'antécédents d'hypothyroïdie sous amiodarone et de la présence de ces troubles conductifs qui pourraient faire poser l'indication d'une exploration électrophysiologique endocavitaire si un traitement antiarythmique était indispensable.

Il s'agit donc d'une intoxication à l'acétate de flécaïnide secondaire à une insuffisance rénale aiguë d'origine fonctionnelle, elle-même due à l'association d'un diurétique, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un anti-inflammatoire non stéroïdien.

DISCUSSION

Les rapports entre inhibiteurs de l'enzyme de conversion et créatininémie sont complexes, puisque l'on sait d'une part que ces médicaments peuvent être responsables d'une insuffisance rénale aiguë, même (comme ici) en l'absence de sténose artérielle, rénale [1], et qu'en revanche leur administration au long cours retarde l dégradation de la fonction rénale, particuliè rement chez le diabétique [2].

Il est clairement démontré que l'existenc d'une insuffisance rénale chronique préa lable n'augmente pas le risque d'insuffi sance rénale aiguë sous IEC [3] sous réserv de certaines précautions (doses initiale basses, augmentation très progressive de doses, arrêt transitoire d'un traitement diu rétique éventuel). Par contre, le risque d'in suffisance rénale aiguë devient plus impor tant en cas de prescription associée de diu

rétiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [4] particulièrement chez les sujets âgés ou diabétiques. Notre patient cumulait donc les facteurs susceptibles de favoriser une insuffisance rénale (fonctionnelle) secondaire à une perturbation de l'hémodynamique glomérulaire.

Deux mécanismes de régulation (pré et post-glomérulaires) rénaux permettent de maintenir un débit de filtration glomérulaire constant (pour des pressions de perfusion très variables) :

– le mécanisme de régulation pré-glomérulaire permet une adaptation de la résistance de l'artériole afférente aux variations de perfusions de l'artère rénale : ce mode de régulation est notamment dépendant de la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices (prostacycline synthétisée par la paroi de cette artériole afférente) qui s'oppose à la vasoconstriction secondaire à la baisse de pression artérielle ;

– le mécanisme de régulation post-glomérulaire dépend du système rénine-angiotensine : en cas de baisse de la pression artérielle de perfusion, l'angiotensine II augmente le tonus de l'artériole efferente, ce qui permet le maintien de la pression de filtration glomérulaire [5].

On comprend alors le mécanisme de cette insuffisance rénale aiguë : l'IEC inhibe la régulation post-glomérulaire, le diurétique est responsable d'une hypovolémie relative et l'équilibre est rompu par l'apport d'un AINS qui, en inhibant la synthèse de prostacycline, altère le mécanisme de régulation pré-glomérulaire et est donc le facteur déclenchant cette insuffisance rénale aiguë.

L'acétate de flécaïnide (flécaïne) est un anti-arythmique de classe I c (classification de Vaughan-Williams), de faible fixation aux protéines plasmatiques (40 %) dont la durée de demi-vie est de l'ordre de 14 heures et dont l'élimination est essentiellement urinaire (à la fois sous forme inchangée et sous forme métabolisée par le foie).

Un surdosage peut donc être favorisé par une insuffisance hépatique ou, comme ici, rénale [6]. La concentration plasmatique thérapeutique est de 0,2 à 1 mg/l, des concentrations supérieures à 1,5 mg/l sont considérées comme toxiques, et létales aux environs de 5 mg/l [7].

Les signes électriques de surdosage sont en général précoces : ils associent des anomalies de l'automatisme, de la conduction et de l'excitabilité cardiaque, l'aspect le plus fréquemment décrit étant le bloc intra-ventriculaire avec élargissement des complexes QRS qui sont déformés ; un aspect de bloc de branche droit associé à un hémibloc antérieur gauche est plus fréquemment observé qu'un bloc de branche gauche. On peut plus tardivement observer un bloc auriculo-ventriculaire complet. Un effet pro-arythmique (essentiellement troubles du rythme ventriculaires) ou une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche, qui peut être majeure et responsable d'un choc cardiogénique, peuvent aussi s'observer ; des signes neurologiques peuvent s'y associer (confusion, convulsions) qui semblent plus liés à une hypoxie cérébrale secondaire à la défaillance circulatoire qu'à une action toxique directe du produit.

Le traitement est symptomatique : traitement d'un éventuel état de choc et/ou d'une détresse respiratoire associée, correction prudente des troubles hydro-électrolytiques, perfusion de sel de sodium hypertoniques (lactate ou bicarbonate de sodium molaire) [8]. L'épuration extra-rénale et la diurèse osmotique ne sont pas efficaces [7].

Dans notre observation, il s'agissait en fait d'un surdosage simple dont la symptomatologie était uniquement électrocardiographique, le simple arrêt du traitement permettant un rapide retour à l'état antérieur. ❑

SUMMARY

Iatrogenic acute renal failure by flecainide overdose

BACKGROUND: Rapid degradation of renal function may occur in patients given drug regimens combining a converting enzyme inhibitor, a diuretic and a nonsteroidal anti-inflammatory drug.

CASE REPORT: A patient given flecainide and an enalapril /hydrochlorothiazid combination in a well-tolerated long-term regimen suddenly developed acute renal failure when a monsteroidal anti-inflammatory drug was introduced leading to an overdose of the anti-arrhythmic drug.

DISCUSSION: A poor understanding of the elimination routes for anti-arrhythmic drugs and the risks involved when combined with nonsteroidal anti-inflammatory drugs modifying glomerular hemodynamics can lead to dangerous prescriptions and life-threatening situations in patients on multiple drug regimens.

Ph. Meurin, F. Larrazet, H. Weber, C. Bourmayan

***Presse Med* 1998 ; 27:1473-5**

© 1998, Masson, Paris

[Références]

1. Bridoux F, Hazzan M, Pallot JL *et al.* Acute renal failure after the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients without renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 1992 ; **7**:100-4.
2. Parving HH, Hommel E, Smidt UMProtection of kidney function and decrease in albumuria by captopril in insulino-dépendant diabetics with nephropathy. *Br Med J* 1988 ; **297**:1086-91.
3. Gottlieb SS, Robinsons, Weir MR *et al.* Determinants of the renal response to ACE inhibition in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1992 ; **1**:131-6.
4. Kleinknecht D. Insuffisances rénales aigues provoquées par des médicaments ou des produits de contraste. *Rev Prat* 1995 ; **45**:1633-7.
5. Seldin DW, Giebisch G. The kidney physiology and pathophysiology second edition. Raven Press LDT. New York, 1992.
6. Conard GJ, Ober RE. Metabolism of flecainide. *Am J cardiol* 1984 ; **53**:41-51B.
7. Jaeger A, Raguin O, Legeron MN. Intoxications aiguës par les antiarythmiques de la classe 1 et par la chloroquine. *Rev Prat* 1997 ; **47**:748-53.
8. Chouty F, Funck Brentano C, Landau M, Lardeux H. Efficacité de fortes doses de lactate molaire par voie veineuse lors des intoxications au flécaïnide. *Presse Med* 1987 ; **16**:808-10.