

Intoxication à la venlafaxine avec défaillance multiorganique

Quand une détoxification maximale est-elle directement indiquée?

Dr méd. Amanda Virginia Bianca^a; Dr méd. Karim Alexander Shaikh^{a,b}Spital Männedorf, Männedorf: ^a Klinik Innere Medizin; ^b Institut Anästhesie und Intensivmedizin

Contexte

Les intoxications nécessitent des informations rapides et aussi précises que possible sur les substances ingérées, leur quantité et le moment de la prise. Nous décrivons un cas d'intoxication grave à la venlafaxine.

Présentation du cas

Anamnèse

Une adolescente a été retrouvée allongée à côté de son vomi tôt le matin après une intoxication médicamenteuse intentionnelle. L'ingestion a été estimée à 4 heures du matin. La présentation au service des urgences a eu lieu vers 10 heures. La patiente semblait alors fatiguée, peu loquace et déprimée. La prise de trois comprimés de venlafaxine à 150 mg était suspectée par les proches. La prise d'autres médicaments ou substances a été niée. La patiente ne pouvait ou ne voulait pas donner d'informations plus précises. Ses antécédents incluaient un bilan neurologique en raison de céphalées chroniques et une suspicion de dépression, traitée depuis deux semaines par venlafaxine. Une admission au service de psychiatrie de l'adolescence était prévue le jour de la présentation.

Examen et résultats à l'admission

Sur le plan clinique, la patiente était légèrement ralentie, mais éveillée et orientée dans tous les modes. L'échelle de Glasgow (Glasgow Coma Scale [GCS]) était de 15 points. La température corporelle était de 36,7 °C. Elle présentait une tachycardie (126/min) avec une pression artérielle normale (125/60 mm Hg) et sans turgescence des veines du cou. Sur le plan pulmonaire, la patiente était compensée, avec une saturation périphérique en oxygène de 99% et

une fréquence respiratoire de 18/min. L'examen clinique était au demeurant sans particularité.

Les analyses de laboratoire ont révélé une hypokaliémie de 3,0 mmol/l et une leucocytose de 13 G/L. Un dépistage de drogues dans l'urine s'est révélé négatif (opiacés, benzodiazépines, cocaïne, amphétamine, cannabis, barbituriques, antidépresseurs, méthamphétamine, ecstasy). À l'électrocardiogramme (ECG), il y avait un rythme sinusal tachycardique avec des intervalles normaux (intervalle QT 422 ms), sans troubles de la dépolarisation/repolarisation pertinents. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) du neurocrâne avait été réalisée en externe dans le cadre des examens neurologiques et était normale.

Évolution au service des urgences et à l'unité de soins intensifs

Pendant la surveillance aux urgences, une crise tonico-clonique est survenue vers 13h30 (trois heures après la présentation et neuf heures après la prise des comprimés), si bien que la surveillance s'est poursuivie à l'unité de soins intensifs (USI). En raison de convulsions récurrentes évoluant vers un état de mal épileptique, une intubation a été effectuée pour sécuriser les voies aériennes. Du lévétiracétam et du midazolam ont été administrés comme anticonvulsivants, et un traitement anti-infectieux a été initié en raison d'une suspicion d'aspiration. Une tachycardie régulière à complexes étroits survenue entretemps a été convertie en rythme sinusal tachycardique sous administration d'adénosine (fig. 1).

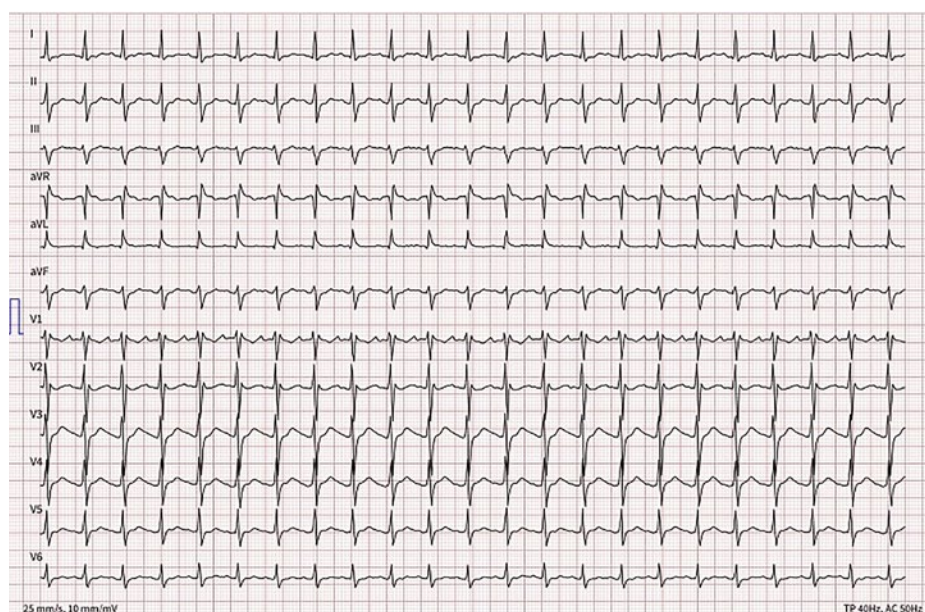


Figure 1: Électrocardiogramme de la patiente neuf heures après l'intoxication: survenue d'une tachycardie régulière à complexes étroits.

Le cas particulier

Jusqu'à ce moment-là, la pression artérielle était normale, la diurèse suffisante et l'équilibre acido-basique maintenu, avec un taux de lactate normal. L'intervalle QT était de 387 ms, aucune torsade de pointes n'est survenue sous monitoring continu.

Le soir, la patiente est devenue de plus en plus instable sur le plan hémodynamique en l'espace d'une à deux heures. La circulation a dû être soutenue par expansion volémique et noradrénaline jusqu'à 20 µg/min afin de garantir une pression moyenne de 55–60 mm Hg. La patiente présentait une centralisation, des extrémités froides, un temps de remplissage capillaire prolongé, un taux de lactate élevé de 7 mmol/l et un pH artériel de 7,23. Une échocardiographie a confirmé le tableau de choc cardiogénique avec une fonction ventriculaire gauche très sévèrement réduite et une fraction d'éjection (FE) estimée visuellement à <10%, avec un statut volémique satisfaisant. Une tentative de stimulation médicamenteuse avec de la dobutamine jusqu'à 800 µg/min et de l'adrénaline à dose répétée de 10–20 µg n'a pas permis d'augmenter la fonction de pompe – le monitoring a été assuré par échocardiographie continue. Finalement, en l'absence de réponse, une réanimation mécanique a été initiée vers 0h55 et l'hôpital central a été contacté simultanément pour la mise en place en urgence d'une assistance circulatoire extracorporelle (ECMO). La réanimation mécanique a été poursuivie jusqu'à l'arrivée de l'équipe d'ECMO à l'aide du système de réanimation LUCAS®. En raison d'un manque de capacité, la mise en place de l'ECMO a été retardée, mais a pu être effectuée avec succès sur place, de sorte que la patiente a été évacuée par avion vers 4 heures le lendemain vers l'hôpital central situé à proximité. La diurèse était maintenue, sans diurétiques. Un contrôle de la coagulation avant le transfert a révélé un «International Normalised Ratio» (INR) de 2,7 et un taux de fibrinogène de 1,3 g/l, correspondant à une coagulopathie de consommation débutante.

Une détermination du taux de venlafaxine a été effectuée en externe et le résultat n'était pas disponible à ce moment-là. La famille a corrigé la quantité de médicaments ingérée après avoir trouvé 160 blisters vides de venlafaxine, correspondant à 24 g, ainsi que de l'oxycodone, du zolmitriptan et une préparation combinée à base de méclozine, pyridoxine et caféine (Itinerol®).

Diagnostic, traitement et évolution ultérieure

La patiente a été traitée en soins intensifs à l'hôpital central pendant les dix jours suivants. En plus du choc cardiogénique, une défaillance multiorganique s'est produite. La détermination

externe du taux de venlafaxine a révélé une valeur de 68,52 µmol/l, la plage normale étant de 0,36–1,44 µmol/l. Outre d'autres déterminations (paracétamol et alcool négatifs) et la recherche de substances inconnues (chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse urinaire avec détection d'oxycodone, de tramadol, de venlafaxine et de substances administrées dans un cadre iatrogène), l'accent a été mis sur une détoxification maximale en raison du volume élevé de comprimés. Le diagnostic était le suivant: syndrome sérotoninergique lié à une intoxication mixte principalement à la venlafaxine dans une intention suicidaire avec défaillance multiorganique concomitante. Un lavage gastrique a été effectué avec extraction d'un «bézoard de comprimés». Du charbon actif (55 g) a été administré et une hémoadsorption (système de filtration CytoSorb®) a été initiée en off-label pour améliorer l'élimination. Une assistance circulatoire complète par ECMO a été nécessaire pendant plusieurs jours avant que la fonction de pompe ne se rétablisse lentement et que la patiente puisse être sevrée de l'ECMO après six jours. L'insuffisance hépatique, la coagulation intravasculaire disséminée et une pancréatite ont fait l'objet d'un traitement de soutien et se sont stabilisées par la suite. Une insuffisance rénale est apparue tardivement, au sixième jour, et a nécessité l'instauration d'un traitement de suppléance rénale.

L'évolution a été réjouissante et la patiente a pu être retransférée dans notre hôpital. L'échocardiographie a révélé une FE de 35%. La patiente nécessitait toujours une dialyse et a été réintubée entre-temps en raison d'un œdème pulmonaire (fig. 2).

La patiente a été extubée avec succès après douze jours. Un état confusionnel passager et une myopathie de réanimation ont été constatés. La suppléance rénale a pu être stoppée lors de la deuxième tentative d'arrêt. Par la suite, les fonctions organiques se sont normalisées, avec des valeurs hépatiques et rénales normales. L'échocardiographie n'a révélé aucun résidu, la FE était >50%. Pour le traitement psychiatrique ultérieur, la patiente a été évaluée dans l'USI, puis transférée dans le service de psychiatrie de l'adolescence du fait d'une forte tendance suicidaire persistante.

Discussion

La venlafaxine entraîne une inhibition prononcée de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et une faible inhibition de la recapture de la dopamine. Il existe une forme à libération immédiate et une forme à libération prolongée. La concentration maximale est atteinte après respectivement 2,4 heures et

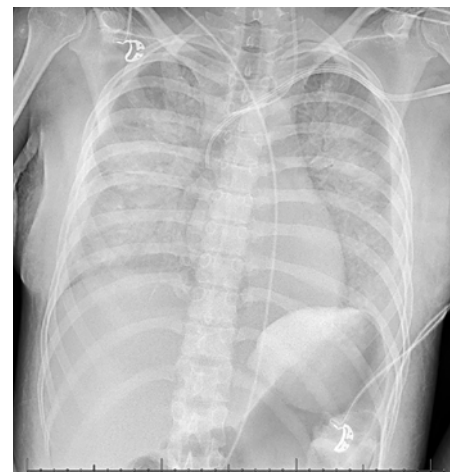


Figure 2: Radiographie du thorax; incidence antéro-postérieure: œdème pulmonaire rapidement progressif après la première extubation.

4,6 heures, et l'élimination se fait principalement par voie rénale. L'allongement de l'intervalle QT et les convulsions font partie des risques les plus fréquents d'un surdosage de venlafaxine [1]. En cas de surdosages importants (>8 g), un effet cardiotoxique est supposé, celui-ci étant linéairement corrélé à la quantité de médicament ingérée [2, 3]. Le mécanisme exact n'est pas clair; il est admis qu'une lésion myocardique est induite par les catécholamines en lien avec une recapture inhibée de la noradrénaline (et de la dopamine) [4]. Tox Info Suisse a recommandé une durée de surveillance de 6 heures, et de 18–24 heures pour les comprimés à libération prolongée. Notre patiente avait pris la forme à libération prolongée. Aucun allongement de l'intervalle QT n'a été constaté pendant la période de surveillance mentionnée; il était de 422 ms et de 387 ms par la suite. Les convulsions ont débuté après neuf heures. Notre cas est un exemple impressionnant d'activité cardiotoxique suite à la prise de 24 g de venlafaxine. Jusqu'à présent, peu de cas de ce type avec indication d'une ECMO ont été décrits [5–7]. Sans ECMO, aucun cas de survivants n'est connu.

Dans notre cas, le lavage gastrique effectué après >24 heures a révélé un grand conglomerat de médicaments. La question se pose de savoir s'il est judicieux de procéder à un lavage gastrique en cas d'ingestion d'une grande quantité de médicaments. Le lavage gastrique est controversé et n'est pas une mesure d'élimination standard en raison du risque de complications potentielles comme l'aspiration [8, 9]. Il est utilisé en cas d'intoxication mettant la vie en danger, d'ingestion dans les 60 dernières minutes ou chez les personnes déjà intubées [8]. En cas d'intoxication médicamenteuse par voie orale, la probabilité d'un nombre quantitativement élevé de métabolites non absorbés et le risque d'une absorption prolongée sont

considérablement accrus. Par conséquent, si l'évolution riche en complications laisse supposer une intoxication due à l'ingestion d'une grande quantité de médicaments, un lavage gastrique doit être considéré comme judicieux lorsque les voies respiratoires sont sécurisées, comme dans le cas présent.

Le filtre CytoSorb® a été utilisé en off-label pour l'hémoabsorption. Ce système de filtration a été conçu pour réduire les taux de cytokines/bilirubine/myoglobine et est utilisé dans différents types d'états hyperinflammatoires, ainsi que pour réduire les cytokines dans le cadre d'une ECMO. Des cas d'élimination réussie de différents principes actifs hydrophobes (entre autres digoxine, lamotrigine, venlafaxine) par une nette réduction des concentrations plasmatiques ont été décrits [10–12]. Dans notre cas, une réduction substantielle de la concentration plasmatique a été observée après 72 heures. Le filtre semble être une option thérapeutique off-label en cas d'intoxication par des substances lipophiles [13–15]. En outre, l'utilisation d'émulsions lipidiques en cas d'intoxication par des substances lipophiles telles que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine a été décrite comme une option thérapeutique [16, 17].

Une critique serait qu'en raison des indications peu claires de la patiente et de ses proches, nous avons supposé que la patiente a ingéré une plus faible quantité de venlafaxine et l'ampleur des complications a été sous-estimée. En présence d'une circulation stable, la survenue de crises convulsives ne laissait pas présager une dépression myocardique imminente. Il aurait été judicieux de faire vérifier la forme de médicament ingérée. En outre, les 160 blisters vides auraient ainsi peut-être été détectés plus tôt, ce qui aurait permis d'anticiper l'ampleur du danger. Nous considérons que la surveillance aux urgences avec un monitoring ECG continu était adéquate et qu'un transfert précoce en USI ne présentait aucun avantage supplémentaire. Selon nous, les intoxications légères relèvent du service des urgences. Lorsque le choc cardiogénique est devenu manifeste et a été reconnu, des mesures ont été prises immédiatement.

Un traitement de suppléance rénale a été initié après cinq jours. L'apparition retardée de l'insuffisance rénale pourrait être interprétée dans le cadre de la défaillance multiorganique, avec une composante hépatorenale éventuelle. La question de savoir si une suppléance rénale (hémodiafiltration) plus précoce, seule ou en association avec l'hémoabsorption, aurait accéléré l'élimination est à discuter. Aucune méthode d'élimination n'est recommandée de manière générale.

Un œdème pulmonaire s'est produit après la première extubation; celui-ci peut s'expli-

quer principalement par la perte de pression expiratoire positive (PEP) en présence d'une fonction cardiaque encore limitée et d'une surcharge volémique.

En conclusion, ce cas illustre de manière saisissante la capacité de régénération des personnes jeunes. La patiente s'est complètement rétablie sur le plan somatique – quant à la composante psychique, il reste à voir comment elle évoluera.

L'essentiel pour la pratique

- Lors d'intoxications, il est souvent difficile d'obtenir une anamnèse précise.
- La prise de grandes quantités de venlafaxine (>8 g) est associée à une activité cardiotoxique.
- Lorsque la quantité de médicaments ingérée n'est pas claire et que les voies respiratoires sont sécurisées, une détoxification par lavage gastrique et charbon actif doit être envisagée.
- L'hémoabsorption peut être utilisée comme traitement off-label en cas d'intoxication.

Correspondance

Dr. med. Karim Alexander Shaikh
Institut Anästhesie und Intensivmedizin
Spital Männedorf
Asylstrasse 10
CH-8708 Männedorf
k.shaikh[at]spitalmaennedorf.ch

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

L'auteure et l'auteur ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 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(2):192–7.
- 2 Isbister GK. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(5):572–6.
- 3 Mégarbane B, Bloch V, Deye N, Baud FJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of cardiac toxicity in venlafaxine overdose. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):195–6.
- 4 Batista M, Dugernier T, Simon M, Haufroid V, Capron A, Fonseca S, et al. The spectrum of acute heart failure after venlafaxine overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51(2):92–5.
- 5 Marquetand C, Langer HF, Klein JP, Graf T. The use of extracorporeal life support in a patient suffering from venlafaxine intoxication. A Case Report. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2020;6(2):120–3.
- 6 Murphy L, Rasmussen J, Murphy NG. Venlafaxine overdose treated with extracorporeal life support. *CMAJ*. 2021;193(5):E167–70.
- 7 Born B, Hoffer E, Fraipont V, Joachim S, Gougard T, Minon JM. Choc cardiogénique réfractaire lié à une intoxication volontaire en venlafaxine: illustration de

l'intérêt de l'ECMO veino-artérielle. *Rev Med Liege*. 2020;75(11):699–702.

8 Hafer C, Kielstein JT. Therapie akuter Intoxikationen. *Intensivmedizin up2date*. 2014;10(03):201–15.

9 Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, Höjer J, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51(3):140–6.

10 Breuer TKG, Quast DR, Wiciok S, Labedi A, Ellrichmann G. Successful treatment of severe digitoxin intoxication with CytoSorb® Hemoadsorption. *Blood Purif*. 2021;50(1):137–40.

11 Reuchsel C, Gonnert FA. Successful treatment of severe lamotrigine intoxication with CytoSorb Hemoadsorption. *Blood Purif*. 2022;51(8):679–82.

12 Schroeder I, Zoller M, Angstwurm M, Kur F, Frey L. Venlafaxine intoxication with development of takotsubo cardiomyopathy: successful use of extracorporeal life support, intravenous lipid emulsion and CytoSorb®. *Int J Artif Organs*. 2017;40(7):358–60.

13 Mitrovic D, Huntjens DW, de Vos EAJ, van Tellingen M, Franssen EJJ. Extracorporeal hemoadsorption with the CytoSorb device as a potential therapeutic option in severe intoxications: Review of the rationale and current clinical experiences. *J Clin Pharm Ther*. 2022;47(9):1444–51.

14 Kabak E, Wagner T, Zentner-Gröbl S, Scheibenpflug C. CytoSorb, Case of the week 19/2021: Einsatz von CytoSorb bei einer pädiatrischen Patientin mit kombinierter Arzneimittelintoxikation und Multisystem-Entzündungssyndrom bei Kindern (MIS-C). *Wien (A): Klinik Donaustadt Children's Intensive Care Unit*; 2021.

15 Hanisch V. CytoSorb, Case of the week 09/2021: Einsatz von CytoSorb bei einem Patienten mit Reanimation infolge einer Medikamentenintoxikation und konsekutivem Multiorganversagen. *Senftenberg: Zentrum für Innere Medizin und Notfallmedizin, Klinikum Niederlausitz GmbH*; 2021.

16 Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Caelelo DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med*. 2008;51(4):412–5,415.e1.

17 Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010;18:51.



Dr méd. Amanda Virginia Bianca
Klinik Innere Medizin,
Spital Männedorf, Männedorf



Dr méd. Karim Alexander Shaikh
Institut Anästhesie und Intensivmedizin,
Spital Männedorf, Männedorf