



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



CAS CLINIQUE

Attention à l'emploi de la flécaïnide chez l'hémodialysé

Be careful in using flecainide by hemodialyzed patients

Richard Montagnac^{a,*}, Éric Schoen^b, Camélia-Pop Aliouche^c, Francis Schillinger^a

^a Service de néphrologie-hémodialyse, centre hospitalier de Troyes, 10003 Troyes cedex, France

^b Service de rhumatologie, centre hospitalier de Troyes, 10003 Troyes cedex, France

^c Service de cardiologie, centre hospitalier de Troyes, 10003 Troyes cedex, France

Reçu le 16 février 2006 ; accepté le 4 juin 2006

MOTS CLÉS

Surdosage en flécaïnide ;
Insuffisance rénale chronique ;
Hémodialyse

KEYWORDS

Flecainide overdose;
Chronic renal failure;
Hemodialysis

Résumé Les troubles du rythme fréquemment observés chez les insuffisants rénaux chroniques peuvent amener à prescrire des antiarythmiques, parmi lesquels l'acétate de flécaïnide. Or les grandes variabilités interindividuelles du métabolisme de celui-ci ne permettent pas d'adapter la posologie selon la seule clairance rénale. Cela devient encore plus complexe au stade d'hémodialyse, surtout si une hépatopathie et/ou certains traitements s'y associent. Cet antiarythmique doit donc être instauré à posologie prudente qui pourra être ensuite modifiée sous surveillance des taux sériques pour ne pas exposer les patients à des effets secondaires parfois handicapants comme dans notre observation, voire à des complications cardiaques plus graves.

© 2006 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Abstract Cardiac arrhythmias are frequent by hemodialyzed patients and may lead to the prescription of antiarrhythmic drugs among which flecainide. However there is for this latter a wide interindividual variability in the dose-plasma concentration relationship because of a genetically controlled polymorphic metabolism. That explains why it is not possible to adjust dose only to renal clearance. It becomes even more difficult at hemodialysis stage, especially if hepatic insufficiency and/or certain medications join to it. So this antiarrhythmic drug has to be cautiously initiated and plasma concentrations have to be carefully monitored to avoid side effects, sometimes crippling as in our observation, sometimes as cardiac complications.

© 2006 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : richard.montagnac@ch-troyes.fr (R. Montagnac).

Introduction

L'acétate de flécaïnide, plus communément appelé flécaïne, est un antiarythmique utilisé dans les troubles du rythme ventriculaires et surtout supraventriculaires (en l'absence de dysfonction ventriculaire gauche ou de nécrose myocardique), d'où son intérêt chez les hémodialysés qui en sont fréquemment atteints. Mais l'existence de métaboliseurs lents fait que, chez les patients urémiques, le risque d'accumulation n'est pas contrebalancé par une élimination rénale accrue. Sa prescription doit donc se faire à posologie initiale plus faible puis être surveillée par électrocardiogrammes et/ou dosages. Il faut en effet s'assurer que le taux sérique n'excède pas les bornes de sécurité définies (200 à 1000 ng/ml), exposant alors le patient à des effets indésirables, parfois graves, qui peuvent apparaître, en général, à partir de 1500 ng/ml [1-4].

Nous rapportons l'observation d'un patient hémodialysé chez lequel, après mise en place d'un traitement par flécaïne, l'apparition de troubles neurosensoriels a révélé un taux toxique de flécaïnémie. L'évolution favorable après l'arrêt du traitement et la récurrence des troubles à sa reprise sont très en faveur de sa responsabilité. Nous avons découvert, à cette occasion, les particularités de ce produit et souhaitons insister sur les précautions de son emploi chez l'hémodialysé.

Observation

M. B.H., né en juillet 1937 et hémodialysé depuis février 2004 pour une insuffisance rénale terminale sur néphroangiosclérose. Ses antécédents sont marqués par un syndrome myélodysplasique, avec persistance d'une thrombopénie isolée, et une surcharge martiale sévère gérée par déféroxamine per dialytique au long cours.

Le 7 avril 2005 est constatée une fibrillation auriculaire pour laquelle il est traité par antivitamin K et amiodarone. Le 10 juin, devant la persistance d'accès de FA paroxystique, plutôt que d'augmenter la posologie de l'amiodarone, il lui est prescrit de la flécaïne (150 mg LP/j), considérée comme le traitement de choix pour ce type d'arythmie et dans ce contexte de surcharge martiale au possible retentissement fonctionnel hépatique. À peine trois semaines plus tard, il se plaint de l'apparition rapidement progressive de tremblements, d'une faiblesse musculaire et d'une instabilité avec sensation d'impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs à nette prédominance droite, entravant la marche. Aucune plainte douloureuse n'est relevée. Les consultations de neurologie et de rhumatologie confirment le tremblement d'attitude et le déficit prédominant du membre inférieur droit, d'allure centrale, plutôt proximal et focalisé sur la loge antéroexterne. Il n'y a pas de troubles sensitifs suspendus, de fasciculations, ni d'anomalie franche des réflexes ostéotendineux. Les pouls périphériques sont bien perçus. L'étude radiologique du rachis dorso-lombaire conclut à une dorso-lombarthrose étagée prédominant à l'étage lombaire bas. Le scanner cérébral et l'IRM médullaire dorso-lombaire, réalisés dans ce contexte de traitement anticoagulant d'ailleurs bien équilibré, éliminent un processus ischémique ou hémorragique tant au niveau cérébral qu'au niveau du cor-

don médullaire, l'IRM retrouvant un canal lombaire étroit acquis avec discopathies L4-L5 et L5-S1. Les CPK sont normales et il n'est pas demandé d'électromyogramme car une intoxication à la flécaïnide est évoquée, ce que confirme le dosage avec un taux sérique de 1556 µg/l (Nle : 200 à 1000). Dans le traitement habituel (carbonate de calcium, calcitriol, chlorure de potassium, fluindione, furosémide et oméprazole), aucun médicament n'est connu comme pouvant interférer sur la pharmacocinétique de la flécaïne. La responsabilité d'une dose excessive eu égard à l'insuffisance rénale est retenue et, comme le patient présente toujours les mêmes problèmes d'arythmie, ce traitement est arrêté. Six jours après, le taux sérique de flécaïne a diminué à 560 µg/l et les troubles neurosensoriels ont nettement régressé. Dix jours plus tard, le taux sérique n'est plus qu'à 315 µg/l. Comme le patient ne se plaint plus que d'une sensibilité paraépineuse sur sa double discopathie, le flécaïnide est repris à une dose plus faible, à savoir 50 mg LP/j. Rapidement les mêmes troubles réapparaissent, sans qu'un nouveau dosage ne soit refait car le patient refuse alors définitivement de poursuivre le traitement. Les symptômes s'amendent rapidement et il est remis sous amiodarone.

Commentaires

L'acétate de flécaïnide ou flécaïne est un antiarythmique de classe Ic (classification de Vaughan-Williams), indiqué dans le traitement des troubles du rythme ventriculaires et supraventriculaires, en l'absence d'altération de la fonction systolique et de séquelles d'infarctus du myocarde. Il ralentit la conduction intramyocardique et diminue l'excitabilité par allongement des périodes réfractaires et blocage des canaux sodiques.

Sur le plan pharmacocinétique [4-7], sa biodisponibilité par voie orale est de plus de 90 % avec un pic plasmatique précoce (1,5 à 3 heures). Sa liaison aux protéines plasmatiques est modeste (40 %). Son métabolisme hépatique fait, pour une part, intervenir le cytochrome P450. Sa demi-vie d'élimination, chez le sujet sain, est assez longue, comprise entre 7 et 22 heures (moyenne de 14).

La principale voie d'élimination est rénale avec une excrétion urinaire se faisant pour 25 à 38 % sous forme inchangée et pour 30 % sous forme de métabolites actifs. La clairance rénale est comprise entre 11 et 180 ml/min. Une sécrétion tubulaire est fort probable [8]. Il existe donc un risque d'accumulation en cas d'altération des fonctions rénales [4,7,9].

De plus, il existe un polymorphisme génétique au niveau du cytochrome P450 qui fait que certains sujets vont être des métaboliseurs lents, sans que le taux sanguin ne soit accru grâce à une augmentation de la clairance rénale [2, 10-14]. Cette compensation disparaît en cas d'insuffisance rénale.

Ainsi existe-t-il une grande variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques chez l'insuffisant rénal [4,6,9,10,13] avec des demi-vies parfois extrêmement longues, par exemple jusqu'à 58 heures chez l'hémodialysé [5]. Ce produit n'est que très peu dialysable, que ce soit par hémodialyse, hémofiltration ou dialyse péritonéale qui

ne sont par conséquent pas des techniques utiles en cas d'intoxication massive [3-6,8,9,15].

La clairance de la créatinine n'est pas un bon prédicteur du catabolisme de la flécaïnide [7,9,10,13] et l'identification phénotypique des patients n'est pas une technique de routine. Il convient donc, face à une altération de la fonction rénale, de réduire la posologie initiale de 25 à 50 %, que ce soit avec les formes à libération prolongée ou non [4,5,7,16]. Puis il convient de surveiller le taux sanguin (quatre à sept jours après le début du traitement et après chaque modification posologique) [7,16] pour vérifier que l'on ne dépasse pas la borne de 1000 ng/ml au-delà de laquelle le patient est exposé aux effets indésirables [2,3].

Les incidents cardiaques sont les plus fréquents, survenant essentiellement, soit en cas de surdosage massif par intoxication [3,5,15], soit à posologie habituelle mais dominant cependant un taux sérique élevé du fait de la concomitance d'une insuffisance hépatique [4,9,17], d'une insuffisance rénale et/ou d'un traitement par certaines médicaments, dont l'amiodarone [2,3,14,17-19]. Pourront être observés, selon les circonstances, des troubles de la conduction et de l'excitabilité ventriculaire, avec parfois altération de la fonction myocardique, et rarement collapsus et même décès [3,9,10,14,15,17,20]. Comme avec les antiarythmiques dotés d'effet proarythmogène, il faut éviter les modifications métaboliques intempestives, de la kaliémie surtout mais aussi de la calcémie, pour ne pas induire de risques supplémentaires de bloc auriculoventriculaire ou intraventriculaire, voire de torsades de pointe.

Parmi les effets indésirables non cardiaques, sont signalés, soit après une longue période de traitement, soit pour des taux sériques supérieurs aux taux efficaces, et diminuant ou disparaissant après réduction de la posologie, des pneumopathies interstitielles, des troubles digestifs (nausées essentiellement), une asthénie et des troubles neurosensoriels.

Assez peu documentés dans la littérature car peu fréquents et rarement préoccupants [19-31], ces derniers, le plus souvent d'allure centrale, comportent, somnolence, céphalées, vertiges, vision trouble, tremblements, voire ataxie faiblesse musculaire, sensation d'engourdissement et/ou d'instabilité, fourmillements, neuropathie périphérique, dysesthésies et paresthésies (surtout péri-buccales et aux extrémités). Compte tenu de la chronologie des faits, du taux sérique très élevé, de l'évolution favorable après l'arrêt du produit et la normalisation du taux sérique, de la récurrence à la réintroduction du traitement pour disparaître après son arrêt définitif, notre patient, entre très probablement dans ce cadre avec une dose initiale excessive sans contrôle assez précoce du taux sérique. Il ne prenait pas de médicaments reconnus comme pouvant modifier la pharmacocinétique de la flécaïnide [3,5,18,19]. Un possible retentissement fonctionnel hépatique, lié entre autres à sa surcharge martiale, même si la biologie standard reste normale, peut s'envisager comme un facteur de diminution de la clairance hépatique, expliquant la lente diminution des taux sériques [4,9,17].

Dans les différentes observations qui rapportent des complications cardiovasculaires, mais qui concernent essentiellement des intoxications massives, il n'a pas été mentionné de troubles neurologiques préalables semblables

à ceux de notre observation et qui pourraient être retenus comme annonciateurs de troubles plus sévères. Aucun signe électrocardiographique typique de surdosage (élargissement et déformation de QRS, divers aspects de bloc de branche, blocs auriculoventriculaires de degré variable) n'a été constaté chez notre patient dont l'équilibre kaliémique et calcémique est par ailleurs constamment satisfaisant. Mais la surveillance préventive électrocardiographique classiquement recommandée peut s'avérer difficile chez les hémodialysés du fait des fréquentes perturbations métaboliques rencontrées et/ou d'éventuelles médications associées modifiant la conduction cardiaque. Quoi qu'il en soit, un élargissement des complexes QRS de plus de 25 % par rapport au tracé de base impose un contrôle du taux sérique, et dans l'attente du résultat, une réduction de la posologie.

Conclusion

Chez le patient hémodialysé pour lequel la flécaïne peut être un recours intéressant, une prescription initiale prudente puis régulièrement surveillée est de mise, d'autant plus, si certaines circonstances défavorables coexistent. La surveillance devra, selon le cas, s'établir sur des contrôles électrocardiographiques et/ou des dosages sériques. Il faudra être vigilant lors de l'apparition de certains troubles qui pourront s'avérer être des prémices d'effets indésirables plus sévères.

Références

- [1] Roden DM, Woosley RL. Flecainide. *N Engl J Med* 1986;315:36-41.
- [2] Falk R, Fogel R. Flecainide. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5:964-81.
- [3] Maury P, Vuille C, Metzger J, Veragut B, Schoenenberger I, Elamly A, et al. Intoxication sévère à l'acétate de flécaïnide. À propos d'un cas. *Arch Mal Coeur* 1999;2:273-7.
- [4] Conard GJ, Ober RE. Metabolism of flecainide. *Am J Cardiol* 1984;54:1B-51B.
- [5] Braun J, Kollert JR, Gessler U, Becker JU. Failure of haemoperfusion to reduce flecainide intoxication. A case study. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1987;6:463-7.
- [6] Bailly GR, Waldek S. Pharmacokinetics of flecainide in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Pharm Ther* 1988;2:121-4.
- [7] Williams AJ, McQuinn RL, Walls J. Pharmacokinetics of flecainide acetate in patients with severe renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:449-55.
- [8] Borgeat A, Biollaz J, Freymond B, Bayer-Berger M, Chiolerio R. Hemofiltration clearance of flecainide in a patient with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1988;3:236-7.
- [9] Forland SC, Burgess E, Blair AD, Cutler RE, Kvam DC, Weeks CE, et al. Oral flecainide pharmacokinetics in patients with impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1988;3:259-67.
- [10] Braun J, Kollert JR, Becker JU. Pharmacokinetics of flecainide in patients with mild and moderate renal failure compared with patients with normal renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;6:711-4.
- [11] Beckmann J, Hertrampf R, Gundert-Remy U, Mikus G, Gross AS, Eichelbaum M. Is there a genetic factor in flecainide toxicity. *BMJ* 1988;297:1316.
- [12] Mikus G, Gross AS, Beckmann J, Hertrampf R, Gundert-Remy U, Eichelbaum M. The influence of sparteine-debrisoquine

- phenotype on the disposition of flecainide. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:562-7.
- [13] Evers J, Eichelbaum M, Kroemer HK. Unpredictability of flecainide plasma concentrations in patients with renal failure: relationship to side effects and sudden death? *Ther Drug Monit* 1994;4:349-51.
- [14] Funck-Brentano C, Becquemont L, Kroemer HK, Buhl K, Knebel NG, Eichelbaum M, et al. Variable disposition kinetics and electrocardiographic effects of flecainide during repeated dosing in humans: contribution of genetic factors, dose-dependent clearance, and interaction with amiodarone. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:256-69.
- [15] Chouty F, Funck-Brentano C, Landau JM, Lardoux H. Efficacité de fortes doses de lactate molaire par voie veineuse lors des intoxications au flécaïnide. *Presse Med* 1987;16:808-10.
- [16] Forland SC, Cutler RE, McQuinn RL, Kvam DC, Millard AM, Conard GJ, et al. Flecainide pharmacokinetics after multiple dosing in patients with impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1988;28:727-35.
- [17] Meurin P, Larrazet F, Weber H, Bourmayan C. Insuffisance rénale aiguë iatrogène à l'origine d'un surdosage en acétate de flécaïnide. *Presse Med* 1998;29:1473-5.
- [18] Shea P, Lal R, Kim SS, Schechtman K, Ruffy R. Flecainide and amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1127-30.
- [19] Lewis GP, Holtzman JL. Interaction of flecainide with digoxin and propranolol. *Am J Cardiol* 1984;53:52B-57B.
- [20] Salerno DM, Granrud G, Sharkey P, Krejci J, Larson T, Erlien D, et al. Pharmacodynamics and side effects of flecainide acetate. *Clin Pharmacol Ther* 1986;1:101-7.
- [21] Gentzkow GD, Sullivan JY. Extracardiac adverse effects of flecainide. *Am J Cardiol* 1984;53:101B-105B.
- [22] Reid PR, Griffith LS, Platia EV, Ord SE. Evaluation of flecainide acetate in the management of patients at high risk of sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1984;5:108B-111B.
- [23] Nappi JM, Anderson JL. Flecainide: a new prototype antiarrhythmic agent. *Pharmacotherapy* 1985;4:209-21.
- [24] Hellestrand KJ. Efficacy and safety of long-term oral flecainide acetate in patients with responsive supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996;3:83A-88A.
- [25] Lal R, Chapman PD, Naccarelli GV, Schechtman KB, Rinkenberger RL, Troup PJ, et al. Flecainide in the treatment of nonsustained ventricular tachycardia. *Ann Intern Med* 1986;4:493-8.
- [26] Crijns HJ, Kingma JH, Viersma JW, Lie KI. Transient giant inverted T waves during flecainide intoxication. *Am Heart J* 1987;1:214-5.
- [27] Crozier IG, Ikram H, Kenealy M, Levy L. Flecainide acetate for conversion of acute supraventricular tachycardia to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1987;6:607-9.
- [28] Ferrick KJ, Power M. Profound exacerbation of neuromuscular weakness by flecainide. *Am Heart J* 1990;2:414-5.
- [29] Palace J. Flecainide induced peripheral neuropathy. *BMJ* 1992;6857:810.
- [30] Wehling M. Meta-analysis of flecainide safety in patients with supraventricular arrhythmias. *Arzneimittelforschung* 2002;7: 507-14.
- [31] Malesker MA, Sojka SG, Fagan NL. Flecainide-induced neuropathy. *Ann Pharmacother* 2005;9:1580.