

Toxicité cardiovasculaire des antidépresseurs tricycliques : à propos de trois cas d'intoxication volontaire

Soumaya Touzani, Ali Derkaoui, Abdelkarim Shimi, Mohammed Khatouf

Service de réanimation polyvalente A1, centre hospitalier universitaire Hassan II, université Sidi Mohamed Ben Abdellah Fès, Maroc
<touzani.soumaya@gmail.com>

Les antidépresseurs tricycliques (ADT) sont responsables d'intoxications sévères potentiellement létales, en rapport essentiellement avec l'atteinte cardiovasculaire. Nous rapportons trois observations illustratives de la toxicité cardiovasculaire des ADT colligées au service de réanimation polyvalente A1 du centre hospitalier universitaire de Fès, et nous soulignons l'importance des bicarbonates de sodium dans le traitement de ces intoxications.

Mots-clés : antidépresseurs tricycliques, intoxication, toxicité cardiovasculaire, bicarbonates de sodium

Les antidépresseurs tricycliques (ADT) restent largement prescrits malgré l'avènement des antidépresseurs sérotoninergiques et sont responsables d'intoxications sévères potentiellement létales [1-3]. Leur létalité découle de leur toxicité neurologique centrale et, surtout, cardiovasculaire. L'amitriptyline semble être particulièrement toxique en cas de surdosage [4]. Nous rapportons trois cas d'intoxication médicamenteuse aux antidépresseurs tricycliques se compliquant d'atteinte cardiovasculaire.

Observations

Cas n° 1

Un homme de 60 ans, connu diabétique sous antidiabétiques oraux et suivi pour syndrome dépressif, est admis dans un tableau de coma calme. Son traitement antidépresseur associait amitriptyline 100 mg/j, fluoxétine 20 mg/j et lorazépam

7,5 mg/j. Son état dépressif s'était aggravé et un nombre imprécis de pilules étaient ingérées. L'examen clinique montre un score de Glasgow (GCS) à 6 avec des pupilles en myosis sans notion de convulsions. La tension artérielle est à 90/60 mmHg avec une fréquence cardiaque à 80 battements/min (bpm) et une glycémie capillaire à 2,24 g/L. Le bilan biologique sanguin, notamment la fonction rénale, ainsi que le scanner cérébral sont sans anomalies. L'analyse toxicologique qualitative au niveau du sang, des urines et du liquide gastrique est positive aux benzodiazépines et à l'amitriptyline. La prise en charge est symptomatique. On a recours à la ventilation mécanique et au remplissage vasculaire guidé par le monitoring de la pression veineuse centrale. Le flumazénil, antagoniste des benzodiazépines, n'est pas administré, car il risquerait potentialiser l'effet convulsivant des ADT en levant l'effet anticonvulsivant protecteur des benzodiazépines.

L'évolution est marquée, le lendemain de son admission, par l'installation d'une bradycardie à 47 bpm et d'une hypotension artérielle à 70/40 mmHg. L'électrocardiogramme (ECG), normal à l'admission, révèle un bloc auriculoventriculaire de premier degré. Le patient est mis sous Isuprel®. L'échocardiographie transthoracique objective une hypokinésie du ventricule gauche, d'où le recours à l'association dobutamine-noradrénaline, pour optimiser la pression artérielle moyenne et, par suite, la perfusion tissulaire, particulièrement cérébrale et myocardique. La troponine est négative et une coronarographie n'est pas jugée nécessaire. L'apport de bicarbonate molaire de sodium à 8,4 % à raison de 100 mL toutes les 30 min (avec contrôle régulier de la kaliémie) est nécessaire jusqu'à correction de l'hypotension. Une dose totale de 600 mL est administrée. Parallèlement à l'instabilité hémodynamique, le patient présente un retard de réveil avec des signes de souffrance cérébrale diffuse sans état de mal épileptique à l'électroencéphalogramme et des signes d'hypertension intracrânienne au doppler transcrânien. L'évolution rythmique est favorable et s'accompagne d'une stabilisation hémodynamique au bout de six jours et d'une extubation à J10. Le contrôle échocardiographique montre une normalisation de la cinétique ventriculaire gauche au bout de quinze jours. Un suivi psychiatrique est assuré.

Cas n°2

Un homme de 38 ans, sans antécédents particuliers, est retrouvé inconscient chez lui. L'examen clinique à l'admission aux urgences retrouve un GCS à 9 et des pupilles en mydriase réactives chez un patient apyrétique, polypnéique à 28 cycles/min avec une tension artérielle à 105/60 mmHg et une tachycardie sinusale à 150 bpm à l'ECG. Deux épisodes de myoclonies surviennent, cédant sous benzodiazépines. La glycémie capillaire est à 1,40 g/L. Le scanner cérébral et la ponction lombaire sont sans anomalies. Le bilan biologique sanguin révèle une troponine élevée, à 3,35 µg/L (normes : 0,00-0,008 µg/L), une rhabdomyolyse avec un taux de créatinine phosphokinase à 3 700 UI/L et une acidose métabolique avec un pH à 7,30, un taux de bicarbonates à 22 mmol/L et un *base excess* à -4. L'échocardiographie objective une discrète hypocontractilité avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche à 50 %. Le bilan toxicologique est positif aux benzodiazépines et aux imipramines. La prise en charge, symptomatique, consiste en une intubation-ventilation assistée, un remplissage vasculaire et un apport de bicarbonates de sodium. L'évolution rythmique est favorable sous un total de deux bolus intraveineux de 70 mEq de bicarbonates de sodium le premier jour, puis un apport discontinu de 40 mEq à chaque bolus les deux jours suivants. La tachycardie sinusale régresse au bout de trois jours et le taux de troponine diminue et

se négative à J10. L'échocardiographie est normale. Le patient est extubé à J5. Il avoue avoir ingéré plusieurs comprimés d'imipramines dans un but d'autolyse. Un suivi psychiatrique est assuré.

Cas n°3

Une jeune fille de 17 ans, sans antécédents particuliers, est retrouvée inconsciente par sa famille. La patiente, ayant ingéré 575 mg d'amitriptyline (Laroxyl®), est admise aux urgences à H2 dans un tableau de coma agité avec un GCS à 12. Le bilan toxicologique est positif à l'amitriptyline. À H4 de l'intoxication, on enregistre une aggravation du GCS, qui passe à 9, et l'apparition à l'ECG d'une tachycardie sinusale à 160 bpm. Le bilan biologique est sans anomalie. On a alors recours à une intubation-ventilation assistée. La tachycardie disparaît au bout de trois jours après correction d'une hypovolémie par perfusion de solutés cristalloïdes couplée à un apport de bicarbonates de sodium. L'évolution est favorable au bout de quatre jours avec sevrage respiratoire et sortie à domicile après avis psychiatrique.

Discussion

L'intoxication aux ADT est grevée d'une lourde morbidité, largement documentée dans la littérature [1]. Sixième source d'intoxication aux États-Unis en 2012, les ADT sont responsables de vingt-sept cas de décès, dont 63 % sont liés à l'amitriptyline [2]. Au Maroc, le centre antipoison a recensé 269 cas d'intoxication à l'amitriptyline de 1980 à 2008 avec un taux de mortalité de 0,74 % [3]. Henry *et al.* [4] rapportent cette toxicité létale des ADT tout particulièrement avec l'amitriptyline.

Les ADT sont caractérisés, sur le plan pharmacologique, par un grand volume de distribution et une demi-vie d'élimination longue, surtout en cas de surdosage. Leur concentration tissulaire (myocardique et cérébrale) est 5 à 100 fois plus élevée que dans le plasma [5]. Cela explique leur tropisme neurologique et cardiovasculaire particulier [6], à l'origine de toxidromes physiopathologiques faits de :

- *syndrome anticholinergique* avec effets périphériques (hypotension artérielle, tachycardie sinusale ou supraventriculaire, mydriase bilatérale peu réactive, sécheresse buccale, flush cutané, rétention aiguë d'urines, etc.) et centraux (détresse respiratoire, agitation ou somnolence, hallucinations, hyperthermie, ataxie, syndrome pyramidal, crises convulsives, etc.),
- *effet sympathomimétique* (tachycardie, hypertension artérielle, arythmies ventriculaires, etc.),
- *effet stabilisant de membrane* (effet chronotrope, inotrope et dromotrope négatif, effet proarythmogène et vasodilatation),

– troubles métaboliques (acidose mixte : respiratoire, par hyperventilation, et métabolique, par hyperlactatémie ; hypokaliémie par effet stabilisateur de membrane).

Le principal mécanisme à l'origine des effets cardiovasculaires délétères des ADT est donc l'effet quinidine-like et stabilisant de membrane, conféré par le blocage du canal sodique rapide. D'autres mécanismes complexes sont décrits : effet anticholinergique, interaction avec les catécholamines au niveau des récepteurs et des terminaisons noradrénergiques, fixation sur le myocarde ou encore rôle de l'ischémie myocardique avec dépôts de mucopolysaccharides au niveau des artérioles sous-endocardiques [6, 7].

Sur le plan électrophysiologique, la déviation axiale droite du QRS est le signe électrique le plus spécifique [8], et le système de conduction ventriculaire droit serait plus sensible à l'inhibition de conduction induite par les ADT, selon Niemann *et al.* [9]. On observe également : des modifications non spécifiques du segment ST ou de l'onde T, des blocs de branche droits, des ondes de Brugada, un allongement de QT, un raccourcissement de la durée du cycle sinusal, un allongement de l'espace PR et une augmentation de la durée du QRS, surtout avec l'amitriptyline [8]. En pratique clinique, ces modifications électrophysiologiques se traduisent sur l'ECG par une large variété d'arythmies cardiaques regroupant des troubles de rythme supraventriculaires (fibrillation, flutter, etc.) ou ventriculaires (tachycardies, torsades de pointe, fibrillation, etc.), des troubles de conduction auriculoventriculaires ou intra-ventriculaires, voire une asystolie [10]. La tachycardie sinusale constitue l'arythmie la plus fréquemment rapportée et serait en rapport avec l'activité anticholinergique et/ou l'inhibition de recapture de la noradrénaline par les ADT. Elle survient de façon intermittente durant les trois premiers jours et peut persister pendant sept jours. Elle peut être favorisée par une hypovolémie, une hypotension ou une dépression myocardique dans les formes graves d'intoxication [11]. Chez deux de nos patients, l'ECG enregistrait une tachycardie sinusale survenue dès l'admission. Elle était associée à une troponine positive, dans un cas, et favorisée par l'hypovolémie, dans l'autre. Un bloc auriculoventriculaire (BAV) de premier degré est rapporté chez un patient ayant ingéré conjointement l'amitriptyline et la fluoxétine. L'allongement de l'espace PR a été observé dans quelques séries de cas où aucun patient ne développait de BAV deuxième ou troisième degré [12, 13]. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine n'affecteraient pas la conduction, bien que de rares cas de bradycardie avec syncope aient été rapportés avec la fluoxétine [14]. Les ADT possèdent également un effet inotrope négatif. Cet effet dépresseur myocardique direct peut entraîner ou aggraver un trouble du rythme préexistant, de même qu'un trouble du rythme pourrait aggraver une dépression myocardique, réduisant ainsi le débit cardiaque. Une hypotension artérielle est souvent notée, du

Tableau 1. Facteurs prédictifs de toxicité majeure suite à l'intoxication aux antidépresseurs

Foulke <i>et al.</i> [19]	Caravati et Bossart [20]
<ul style="list-style-type: none"> ● Allongement de QT > 100 ms ● Trouble de conscience avec un GCS < 14 ● Convulsions ● Trouble de rythme ou de conduction cardiaque ● Dépression respiratoire avec bradypnée < 8 cycles/min ● Hypotension avec pression artérielle systolique < 90 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> ● Ingestion d'amitriptyline ● Âge ≥ 30 ans ● Fréquence cardiaque ≥ 120 bpm ● Concentration plasmatique des ADT ≥ 800 µg/L ● Déviation axiale droite du QRS ● QRS ≥ 100 ms ● Allongement de QT

fait de cette dépression myocardique. L'hypovolémie, la baisse des résistances vasculaires systémiques, en rapport avec l'antagonisme des récepteurs α , adrénergiques ou encore la déplétion en catécholamines sont également reconnus comme des mécanismes incriminés dans l'hypotension [15]. L'infarctus du myocarde associé à un surdosage aux ADT a été rapporté dans quelques rares cas où des spasmes coronariens ont été mis en cause en raison de l'hyperactivité sympathique [16, 17]. Cette dépression myocardique est rapportée dans deux de nos observations. Elle est associée à une hypotension avec hypokinésie du ventricule gauche à l'échocardiographie, chez un patient, et attestée par une troponine positive dégressive, parallèlement à la régression de la tachycardie, chez l'autre. Les mécanismes sus-décrits peuvent y avoir contribué conjointement. La réalisation d'une exploration coronaire n'a pas été jugée nécessaire, au vu de l'évolution favorable.

La toxicité faisant suite à un surdosage important en ADT dure généralement 24 à 48 h mais peut se prolonger jusqu'à quatre ou cinq jours. Les complications les plus graves surviennent durant les premières 24 h [18]. Compte tenu du risque élevé de morbidité, la littérature voit se développer des facteurs pronostiques prédictifs de complications associées à l'intoxication aux ADT. Foulke *et al.* [19] rapportent six facteurs prédictifs de complications, avec une sensibilité à 100 % (tableau 1). Chacun de nos patients avait au moins deux de ces critères. Caravati et Bossart [20] ont recensé des facteurs de risque de toxicité majeure définie par la présence de coma, de convulsions, d'arythmies, d'intubation, d'hypotension ou de décès (tableau 1). Trois de ces facteurs sont observés dans nos observations, en l'absence de dosage quantitatif plasmatique des ADT. La durée du QRS est souvent utilisée pour évaluer le risque de toxicité sévère malgré sa sensibilité et sa spécificité moyennes [21]. Ce facteur n'est relevé dans aucune de nos observations. Les convulsions,

fréquentes au cours des intoxications aux ADT, sont précoces et répétées, annoncées de façon sensible par l'ECG avec un risque de complications cardiovasculaires post-critiques. Les effets délétères des convulsions sont dus à l'acidose, à la tachycardie et/ou à l'hypoxémie qu'elles entraînent, qui sont connus pour amplifier directement ou indirectement l'effet stabilisant de membrane des antidépresseurs cycliques [22]. Les myoclonies, dans le cas n° 2, étaient précoces et associées à une acidose, à une dépression myocardique et à une tachycardie.

La prise en charge thérapeutique de nos patients, essentiellement symptomatique, découle des recommandations établies dans le cadre des intoxications aux ADT [23]. Ainsi, on a eu recours au contrôle des voies aériennes supérieures devant un GCS bas. Les benzodiazépines ont été utilisées chez un patient pour contrôler les myoclonies, considérées comme facteur de mauvais pronostic, alors que le flumazénil, antagoniste des benzodiazépines, n'a pas été utilisé dans le cas n° 1 du fait de la co-ingestion d'agents proconvulsivants (ADT). Les ADT sont adsorbés par le charbon activé, qui peut diminuer leur absorption s'il est administré précocement. Nos patients n'en ont pas bénéficié pour cause de non-disponibilité. Tous nos patients ont bénéficié d'un ECG ainsi que d'une gazométrie artérielle (pH) pour stratifier le risque de complications et guider la thérapeutique. L'apport de bicarbonates de sodium était systématique chez nos trois patients, avec ou sans objectif de pH, ce qui a permis de contrôler la toxicité cardiovasculaire des ADT. En effet, plusieurs études expérimentales suggèrent que la perfusion de bicarbonates de sodium est efficace pour réduire la cardiotoxicité liée aux ADT, que ce soit par le biais de l'alcalinisation ou celui de l'apport de sodium [24]. L'administration intraveineuse de bicarbonates de sodium, à objectif de pH systémique entre 7,5 et 7,55, permettrait le raccourcissement du QRS, la correction d'une hypotension (malgré l'apport de colloïdes) et l'amélioration de l'état neurologique chez les patients intoxiqués [24]. La dose optimale et le mode d'administration ne sont pas protocolisés. La dose suggérée par Glauser est de 1-2 meq/kg de bicarbonates de sodium, à répéter si nécessaire [8]. Cette posologie a été adoptée chez nos patients en tenant compte de l'évolution des paramètres cliniques (hémodynamiques et neurologiques) et paracliniques (électriques, gazométriques, échocardiographiques et biologiques). Le traitement de l'hypotension est bien codifié [23, 24]. Si l'hypotension persiste malgré un remplissage adéquat par des cristalloïdes ou des colloïdes et l'administration de bicarbonate de sodium, un traitement par agents inotropes et/ou vasopresseurs doit être initié. L'adrénaline, associée aux bicarbonates de sodium, semble être supérieure à la noradrénaline pour le traitement de l'hypotension réfractaire et la prévention de l'arythmie. Le traitement immédiat des arythmies passe d'abord par la correction de l'hypoxie, des troubles électrolytiques, de l'hypotension et

de l'acidose. L'administration intraveineuse de 10 mg de glucagon ou de sulfate de magnésium peut être envisagée en cas d'hypotension ou d'arythmie engageant le pronostic vital [23]. Les antiarythmiques n'y trouvent pas leur indication. En cas de troubles cardiocirculatoires réfractaires au traitement médical conventionnel, il pourrait être utile de recourir à des thérapeutiques d'exception, telle que l'assistance circulatoire.

Conclusion

L'intoxication aux antidépresseurs tricycliques est une cause fatale de morbimortalité du fait de leur toxicité cardiovasculaire manifestée par des modifications électriques, des arythmies et l'hypotension. Nos observations viennent illustrer cette toxicité, bien connue dans la littérature, avec un cas particulier de bloc auriculoventriculaire de premier degré et d'hypotension. Nous soulignons également la place importante de l'apport des bicarbonates de sodium dans l'arsenal thérapeutique.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Bialas M, Ryles C, Hutchings A, et al. Trends in antidepressant poisoning 1989-1994. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997 ; 35 : 499.
2. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena Jr. LR, Bailey JE, Ford M. 2012 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th annual report. *Clin Toxicol (Phila)* 2013 ; 51(10) : 949-1229.
3. Badrane N, Abadi F, Ouammi L, Soulaymani-Bencheikh R. Intoxications médicamenteuses au Maroc. Données du centre antipoison du Maroc (1980-2008). *Toxicol Maroc* 2010 ; 7 : 7-10, http://www.capm.ma/revues/Revue_Toxicologie_Maroc_n7_2010.pdf.
4. Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ* 1995 ; 310 : 221-4.
5. Hurst HE, Jarboe CH. Clinical findings, elimination pharmacokinetics, and tissue drug concentrations following fatal amitriptyline intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1981 ; 18 : 119-25.
6. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J* 2001 ; 18 : 236-41.
7. Heard K, Cain BS, Dart RC, Cairns CB. Tricyclic antidepressants directly depress human myocardial mechanical function independent of effects on the conduction system. *Acad Emerg Med* 2001 ; 8(12) : 1122-7.
8. Glauser J. Tricyclic antidepressant poisoning. *Cleve Clin J Med* 2000 ; 67 : 704-19.
9. Niemann JT, Bessen HA, Rothstein RJ, et al. Electrocardiographic criteria for the tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *Am J Cardiol* 1986 ; 57 : 1154-9.

-
- 10.** Thorstrand C. Clinical features in poisonings by tricyclic antidepressants with special reference to the ECG. *Acta Med Scand* 1976;199:337-44.
- 11.** Dziukas LJ, Vohra J. Tricyclic antidepressant poisoning. *Med J Aust* 1991;154:344-50.
- 12.** Pellinen TJ, Farkkila M, Heikkila J, et al. Electrocardiographic and clinical features of tricyclic antidepressant intoxication. *Ann Clin Res* 1987;19:12-7.
- 13.** Goldberg RJ, Capone RJ, Hunt JD. Cardiac complications following tricyclic antidepressant overdose: issues for monitoring policy. *JAMA* 1985;254:1772-5.
- 14.** Ellison JM, Milofsky JE, Ely E. Fluoxetine-induced bradycardia and syncope in two patients. *J Clin Psychiatry* 1990;51(9):385-6.
- 15.** Thanacoody HK, Thomas SH. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev* 2005;24(3):205-14.
- 16.** Arya B, Hirudayaraj P, Willmer K. Myocardial infarction: a rare complication of dothiepin overdose. *Int J Cardiol* 2004;96:493-4.
- 17.** Frommer DA, Kulig KW, Marx JA, et al. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *JAMA* 1987;257:521-6.
- 18.** O'Connor N, Greene S, Dargan P, Wyncoll D, Jones A. Prolonged clinical effects in modified-release amitriptyline poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44(1):77-80.
- 19.** Foulke GE. Identifying toxicity risk early after antidepressant overdose. *Am J Emerg Med* 1995;13:123-6.
- 20.** Caravati EM, Bossart PJ. Demographic and electrocardiographic factors associated severe tricyclic antidepressant toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991;29:31-43.
- 21.** Bailey B, Buckley NA, Amre DK. A meta-analysis of prognostic indicators to predict seizures, arrhythmias or death after tricyclic antidepressant overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(6):877-88.
- 22.** Taboulet P. Complications cardiovasculaires des convulsions au cours des intoxications par antidépresseurs cycliques. *Reanim Urgences* 1997;6(3):297-304.
- 23.** Body R, Bartram T, Azam F, Mackway-Jones K. Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the management of tricyclic antidepressant overdose. *Emerg Med J* 2011;28(4):347-68.
- 24.** Bradberry SM, Thanacoody HK, Watt BE, Thomas SH, Vale JA. Management of the cardiovascular complications of tricyclic antidepressant poisoning: role of sodium bicarbonate. *Toxicol Rev* 2005;24(3):195-204.