

SITE WEB :

<http://www.inspq.qc.ca/ctq>

Bulletin d'Information Toxicologique

Publication du Centre de toxicologie
Institut national de santé publique du Québec
et du Centre Anti-Poison du Québec

TOXICOLOGIE CLINIQUE

INSULINE/GLUCOSE DANS LE TRAITEMENT DE L'INTOXICATION PAR LES BLOQUEURS DU CANAL CALCIQUE

LYSE LEFEBVRE, pharmacienne
Centre de toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Les intoxications par les médicaments cardiotoxiques, dont les bêtabloquants et les bloqueurs du canal calcique (BCC), sont associées à une morbidité et à une mortalité importantes.

Au Québec, le nombre d'intoxications par des bloqueurs du canal calcique progresse constamment depuis plus de 15 ans, étant passé d'une centaine de cas rapportés en 1991 à 315 en 2006, dont plus de 60 % ont nécessité des soins médicaux en milieu hospitalier. Plusieurs des patients intoxiqués ont présenté une symptomatologie sévère, et plusieurs décès consécutifs à ces intoxications ont été rapportés annuellement, soit 25 au total ⁽¹⁾.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les bloqueurs du canal calcique sont utilisés depuis la fin des années 70 pour le traitement de l'hypertension, des arythmies, de l'angine stable, de l'hémorragie sous-arachnoïdienne, de l'œdème pulmonaire d'altitude, de la migraine et de la maladie de Raynaud. ⁽²⁾

Ces médicaments empêchent l'entrée du calcium dans les cellules par blocage des

canaux calciques lents (type L), qui se trouvent dans les cellules du myocarde, les cellules des muscles lisses vasculaires et les cellules bêta des îlots pancréatiques. Les BCC empêchent l'ouverture des canaux calciques, qui dépendent d'un potentiel d'action, et diminuent l'entrée de calcium dans les cellules pendant la phase 2 de la dépolarisation. ^(3,4)

Les différents BCC peuvent être plus ou moins sélectifs et influencer sur les récepteurs α , β_1 ou β_2 et ce, à des degrés différents. Ainsi, les dihydropyridines comme l'amlodipine, la félodipine, la nifédipine ou la nimodipine exercent principalement leur action au niveau vasculaire et sont des vasodilatateurs périphériques. Le diltiazem (benzothiazépine) et le vérapamil (phénylalkylamine), moins sélectifs, exercent leur action tant au niveau cardiaque que périphérique. ^(2,3,5,6) Le vérapamil et, à un moindre degré, le diltiazem, dépriment la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire ainsi que la contractilité cardiaque et la résistance vasculaire périphérique. Il en résulte des effets inotrope, chronotrope, bathmotrope et dromotrope négatifs. ⁽⁶⁾

TABLE DES MATIÈRES

TOXICOLOGIE CLINIQUE

Insuline/glucose dans le traitement de l'intoxication par les bloqueurs du canal calcique. 1

PROTOCOLE

Traitement de l'intoxication par les bloqueurs du canal calcique..... 6

Le blocage excessif des canaux calciques lors d'un surdosage entraîne principalement de l'hypotension ou un état de choc dû à un dysfonctionnement cardiaque (bradycardie, délai de conduction et effet inotrope négatif) ainsi qu'une vasodilatation périphérique. (4)

Au niveau pancréatique, le blocage des canaux calciques de type L diminue la libération d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans et l'utilisation du glucose par les tissus en altérant la sensibilité à l'insuline. Il peut en découler une hyperglycémie. (2, 6)

PRÉSENTATION CLINIQUE

L'hypotension est le signe cardiovasculaire le plus fréquemment rencontré lors d'un surdosage par les BCC. Elle est principalement consécutive à la vasodilatation périphérique et, avec l'augmentation de la concentration du médicament, à la diminution de la contractilité cardiaque. Le bloc cardiaque progresse typiquement de la bradycardie sinusale au bloc du 1^{er} degré, à la bradycardie jonctionnelle jusqu'à un rythme idioventriculaire lent et à l'asystolie. Ce tableau peut survenir lors d'intoxication par n'importe lequel des BCC mais le bloc cardiaque est généralement plus important et plus précoce lors d'un surdosage par le vérapamil ou le diltiazem. (7)

Les autres effets rapportés lors de l'intoxication par les BCC incluent la somnolence, la confusion et, rarement, des convulsions. Le coma, lorsqu'il survient, est généralement secondaire à l'hypoperfusion cérébrale. Au niveau gastro-intestinal, nausées et vomissements ont été rapportés. Les effets métaboliques comprennent entre autres l'hyperglycémie et l'acidose lactique. (7)

TRAITEMENT CONVENTIONNEL

En plus du traitement de support, de la décontamination et de l'administration de soluté salin intraveineux pour le remplissage vasculaire, plusieurs traitements peuvent être entrepris chez un patient intoxiqué par les BCC. Traditionnellement, ils incluent l'atropine, les vasopresseurs et les cardiotoniques (dopamine, épinéphrine, dobutamine et norépinéphrine) ainsi que l'assistance circulatoire mécanique (stimulateur cardiaque externe ou transveineux, circulation extracorporelle). (8-11)

Le traitement antidotique de l'intoxication par les BCC vise à accroître le flot transmembranaire de calcium. Ce but peut être atteint en augmentant la concentration extracellulaire de

calcium par l'administration intraveineuse de chlorure ou de gluconate de calcium. (4, 8, 10)

Le glucagon, même s'il n'est pas le premier choix, peut aussi être utile dans le traitement de l'intoxication par les BCC. (10) En effet, le glucagon pourrait augmenter les niveaux d'AMPc, favorisant ainsi l'influx de calcium intracellulaire. Il en résulte des effets cardiaques chronotrope et inotrope positifs.

JUSTIFICATION DE L'HYPERINSULINÉMIE-EUGLYCÉMIE

L'insuline a été utilisée avec succès au cours des dernières années comme antidote dans l'intoxication par les BCC.

En effet, l'hyperglycémie est une manifestation fréquente de l'intoxication aiguë par les BCC. Ainsi, les effets directs du blocage des canaux calciques, l'hypo-insulinémie et la résistance à l'insuline résultant de ce blocage au niveau pancréatique peuvent s'avérer la pierre angulaire dans la physiopathologie de la toxicité cardiovasculaire de ces médicaments. (4, 8)

Cet état d'hypo-insulinémie et d'hyperglycémie peut être renversé par l'administration de fortes doses d'insuline. L'administration concomitante de glucose permet d'éviter l'hypoglycémie.

Les premières données scientifiques supportant l'utilisation de l'insuline-glucose dans l'intoxication par les BCC sont issues de l'expérimentation animale. Dans des études effectuées sur des chiens sévèrement intoxiqués au vérapamil, Kline *et al* ont démontré que l'administration d'insuline et de glucose améliore de façon significative la condition cardiaque et augmente le taux de survie. (12, 13)

Plusieurs cas d'intoxication par les BCC où l'administration d'insuline-glucose a entraîné une amélioration de la condition des patients ont par la suite été rapportés dans la littérature médicale.

En 1999, Yuan *et al* ont signalé une série de 5 cas d'intoxication, dont quatre par vérapamil et un par amlodipine-aténolol. Tous les patients présentaient un choc circulatoire hypodynamique (hypotension, bradycardie et/ou acidose) qui ne répondait pas adéquatement au traitement conventionnel. Après administration d'insuline-glucose, leur statut hémodynamique s'est stabilisé et tous ont survécu sans séquelles.

Bien qu'aucune étude contrôlée n'ait jusqu'à présent démontré l'efficacité de l'hyperinsulinémie-euglycémie dans le traite-

ment de l'intoxication par les BCC, plusieurs auteurs ont fait mention de cas cliniques survenus chez des adultes. Ce traitement, utilisé concurremment au traitement conventionnel par solutés IV, catécholamines, atropine, stimulateur cardiaque, sels de calcium et glucagon, s'est avéré efficace. (2, 8, 15-22)

Quelques cas d'intoxications pédiatriques par les BCC traités avec succès par insuline-glucose ont aussi été rapportés. (14, 19, 23, 24)

Enfin, quelques cas au cours desquels le traitement avec insuline-glucose, introduit tardivement, n'a pas réussi à améliorer la condition du patient ont également été mentionnés. (25-27).

Ces observations démontrent les effets bénéfiques de l'hyperinsulinémie-euglycémie dans le traitement des patients intoxiqués par les BCC et dont la circulation est compromise. Selon certains auteurs, il semble que, dans plusieurs cas d'échec, l'administration d'insuline-glucose ait été débutée tardivement. Ils suggèrent donc que ce traitement soit envisagé plus tôt lors d'une intoxication et non pas uniquement en dernier recours. (4, 28)

Puisque l'insuline est à la fois un puissant agent inotrope et un vasodilatateur, mais qu'elle n'exerce aucun effet chronotrope ou dromotrope, son action dans l'intoxication par les BCC consiste principalement en une amélioration de l'hypotension et de l'acidose. Ses effets se manifestent 30 à 45 minutes après le début de l'administration. L'effet de l'insuline sur la bradycardie et la conduction cardiaque est variable et peut difficilement être différencié de ceux reliés à l'amélioration de l'état hémodynamique. (4, 9)

PRINCIPES D'ADMINISTRATION DE L'INSULINE-GLUCOSE

Même si aucun consensus n'a été établi à ce jour concernant un protocole d'administration de l'insuline-glucose, plusieurs auteurs ont formulé des recommandations. (4, 6, 9, 10, 17, 18, 29, 30)

Le CAPQ préconise d'administrer un bolus d'insuline de 1 U/kg IV, suivi d'une perfusion de 0,5 – 1 U/kg/h. Afin d'assurer l'euglycémie, il faut administrer simultanément un bolus de 25 g de glucose IV, suivi d'une perfusion de 15 à 30 g/h, à ajuster en fonction de la glycémie. (31)

L'objectif du traitement est d'augmenter la tension artérielle systolique à au moins 100 mg Hg et la fréquence cardiaque à au moins 50 battements par minute. (29)

Le monitoring étroit de la glycémie est essentiel afin de la maintenir dans les limites supérieures de la normale. On conseille de surveiller la glycémie au chevet aux 30 minutes pendant les 4 premières heures au moins et d'ajuster la perfusion de glucose au besoin. (31)

Comme l'insuline fait entrer le potassium dans la cellule en même temps que le glucose, une surveillance étroite de la kaliémie est recommandée. (31) Cette dernière devrait être évaluée aux heures et maintenue à entre 2,8 et 3,2 mmol/L. (29)

La durée de la perfusion d'insuline-glucose est dictée principalement par la sévérité des signes, soit l'hypotension avec ou sans bradycardie. Un besoin accru en glucose en cours de traitement peut être un indice de l'efficacité du traitement. On pourra alors diminuer la perfusion d'insuline en fonction de la réponse cardio-vasculaire. (31)

En raison de sa longue durée d'action, l'insuline pourra être diminuée progressivement, puis cessée lorsque les signes vitaux seront redevenus acceptables. (29, 31)

CONCLUSION

Les preuves expérimentales et cliniques de la valeur et de l'innocuité de l'hyperinsulinémie-euglycémie dans le traitement des intoxications graves par les BCC sont de plus en plus nombreuses.

Bien que le mécanisme de son action bénéfique ne soit pas encore complètement élucidé, l'hyperinsulinémie-euglycémie devrait être envisagée chez les patients dont l'équilibre hémodynamique est compromis à la suite d'un surdosage par les BCC. En effet, même si l'administration d'insuline-glucose n'est pas efficace dans tous les cas, elle peut souvent permettre de renverser l'état de choc en améliorant la tension artérielle et la contractilité cardiaque et en corrigeant l'acidose lactique.

L'administration d'insuline-glucose ne doit pas remplacer les autres approches thérapeutiques lors d'une intoxication par les BCC; elle doit cependant être considérée comme un ajout valable permettant de renverser la symptomatologie de ces intoxications trop souvent fatales.

BIBLIOGRAPHIE

1. Centre Anti-poison du Québec, Statistiques d'intoxications par les bloqueurs du canal calcique, non publié, mai 2007.

2. Harris NS. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 24-2006. A 40-year-old woman with hypotension after an overdose of amlodipine. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):602-11.
3. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. *Toxicol Rev*. 2004;23(4):223-38. Review.
4. Lheureux PE, Zahir S, Gris M, Derrey AS, Penalzoza A. Bench-to-bedside review: Hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers. *Crit Care*. 2006;10(3):212. Epub 2006 May 22. Review.
5. Brunton LL, Lazo J, Parker K (eds). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. McGraw-Hill, 2005, 1984 pp.
6. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *Am J Health Syst Pharm*. 2006 Oct 1;63(19):1828-35.
7. Dart RC (ed). *Medical Toxicology*. Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 1914 pp.
8. Ortiz-Munoz L, Rodriguez-Ospina LF, Figueroa-Gonzalez M. Hyperinsulinemic-euglycemic therapy for intoxication with calcium channel blockers. *Bol Asoc Med P R*. 2005 Jul-Sep;97(3 Pt 2):182-9.
9. Shepherd G, Klein-Schwartz W. High-dose insulin therapy for calcium-channel blocker overdose. *Ann Pharmacother*. 2005 May;39(5):923-30.
10. Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(5):595-602.
11. Salhanick SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf*. 2003;26(2):65-79.
12. Kline JA, Tomaszewski CA, Schroeder JD, Raymond RM. Insulin is a superior antidote for cardiovascular toxicity induced by verapamil in the anesthetized canine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993 Nov;267(2):744-50.
13. Kline JA, Leonova E, Raymond RM. Beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anesthetized canine. *Crit Care Med*. 1995 Jul;23(7):1251-63.
14. Yuan TH, Kerns WP 2nd, Tomaszewski CA, Ford MD, Kline JA. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(4):463-74. (Abstract)
15. Place R, Carslon A, Leiken J, Hanashiro P. Hyperinsulin therapy in the treatment of verapamil overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000;38(5):577-8. (Abstract)
16. Meyer M, Stremski E, Scanlon M. Verapamil-induced hypotension with dextrose-insulin. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001;39(5):500.
17. Boyer EW, Shannon M. Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344(22):1721-2.
18. Boyer EW, Duic PA, Evans A. Hyperinsulinemia/euglycemia therapy for calcium channel blocker poisoning. *Pediatr Emerg Care*. 2002 Feb;18(1):36-7.
19. Rasmussen L, Husted SE, Johnsen SP. Severe intoxication after an intentional overdose of amlodipine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Sep;47(8):1038-40.
20. Marques I, Gomes E, de Oliveira J. Treatment of calcium channel blocker intoxication with insulin infusion: case report and literature review. *Resuscitation*. 2003 May;57(2):211-3.
21. Min L, Deshpande K. Diltiazem overdose haemodynamic response to hyperinsulinaemia-euglycaemia therapy: a case report. *Crit Care Resusc*. 2004 Mar;6(1):28-30.
22. Hasin T, Leibowitz D, Antopolsky M, Chajek-Shaul T. The use of low-dose insulin in cardiogenic shock due to combined overdose of verapamil, enalapril and metoprolol. *Cardiology*. 2006;106(4):233-6.
23. Morris-Kukoski CL, Biswas AK, Parra M, Smith. Insulin "euglycemia" therapy for accidental nifedipine overdose. Abstract. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000;38(5):577. (Abstract)
24. Meyer MT, Stremski E, Scanlon MC. Successful resuscitation of a verapamil intoxicated child with a dextrose-insulin infusion. *Clin Intensive Care* 2003; 14: 109-13
25. Herbert JX, O'Malley C, Tracey JA, Dwyer R, Power M. Verapamil overdosage unresponsive to dextrose/insulin therapy. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001;39(3):293-4. (Abstract)
26. Cumpston K, Mycyk M, Pallasch E, Manzanares M, Knight J, Aks S, Hryhorczuk D. Failure of hyperinsulinemia/euglycemia therapy in severe diltiazem overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(5):618. (Abstract)
27. Pizon AF, LoVecchio F, Matesick LD. Calcium Channel Blocker Overdose: One Center's Experience. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2005;43(6):679-80. (Abstract)

Bulletin d'Information Toxicologique

28. Levine MD, Boyer E. Hyperinsulinemia-euglycemia therapy: a useful tool in treating calcium channel blocker poisoning. *Crit Care*. 2006;10(4):149-50

29. Megarbane B, Karyo S, Baud FJ. The role of insulin and glucose (hyperinsulinaemia/euglycaemia) therapy in acute calcium channel antagonist and beta-blocker poisoning. *Toxicol Rev*. 2004;23(4):215-22.

30. Pohler HF. A little goes a long way: Clinical management of calcium channel blocker overdose. *J Emerg Nurs*. 2006 Aug;32(4):347-9

31. Blais R. Bloquants calciques. Guide de traitement #114. Centre Anti-poison du Québec, avril 2007. Non publié.