

**PROTOCOLE**

**TRAITEMENT DE L'INTOXICATION PAR LES BLOQUEURS DU CANAL CALCIQUE**

**RENÉ BLAIS**, MD, FRCP(C) CSPQ, ABMT  
 Directeur médical, Centre Anti-poison du Québec

**PHARMACO-TOXICOCINÉTIQUE**

**ABSORPTION**

Pour les formes à libération immédiate, l'absorption digestive s'avère rapide et importante (90 % < 20 - 30 min).

**DISTRIBUTION**

Les volumes de distribution sont supérieurs à 2 L/kg.

**DEMI-VIE** (en doses thérapeutiques)

Ingrédient/ Nom commercial	T <sub>1/2</sub> Forme régulière	T <sub>1/2</sub> Forme Retard
Amlodipine/Norvasc <sup>md</sup>	30 - 50 heures	
Bépridil/Vascor <sup>md 1</sup>	24 heures	
Diltiazem/Cardizem <sup>md</sup> - Métabolite	3,5 - 6 heures 12 heures	5 - 7 heures
Félodipine/Plendil <sup>md</sup> , Renedil <sup>md</sup>	10 - 16 heures	
Isradipine/Dynacirc <sup>md</sup>	7 - 8 heures	
Nicardipine/Cardene <sup>md 2</sup>	1,5 - 2 heures (1 dose) 8,6 heures (long terme)	
Nifédipine/Adalat <sup>md</sup>	2 - 5 heures	10 heures (PA)
Nimodipine/Nimotop <sup>md</sup>	1 - 2 hres	
Nitrendipine <sup>1</sup>	2,5 hres (oral) 11,7 hres (IV)	
Vérapamil/Isoptin <sup>md</sup> - Métabolite	3 - 7 hres 6 - 8 hres	12 - 17 hres

<sup>1</sup> Non commercialisé au Canada

<sup>2</sup> Produit retiré du marché

**MÉTABOLISME**

Ingrédient/ Nom commercial	Métabolite	% de l'effet de la substance mère
Amlodipine/ Norvasc <sup>md</sup>	Dérivés pyridines	0
Bépridil/Vascor <sup>md 1</sup>	17 métabolites, dont 1 actif	?
Diltiazem/ Cardizem <sup>md</sup>	Désacétyldiltiazem	20 -50
Félodipine/Plendil <sup>md</sup> , Renedil <sup>md</sup>	6 métabolites inactifs	0
Isradipine/ Dynacirc <sup>md</sup>	6 métabolites inactifs	0
Nicardipine/ Cardene <sup>md 2</sup>	Dérivés pyridines	1
Nifédipine/Adalat <sup>md</sup>	Dérivés nitropyridines	0
Nimodipine/ Nimotop <sup>md</sup>	Plusieurs métabolites	Peu ou pas actifs
Vérapamil/Isoptin <sup>md</sup>	Norvérapamil	12

<sup>1</sup> Non commercialisé au Canada

<sup>2</sup> Produit retiré du marché

**EXCRÉTION**

Ingrédient/ Nom commercial	Rénale	Fécale
Amlodipine/Norvasc <sup>md</sup>	60 %	20 - 25 %
Bépridil/Vascor <sup>md 1</sup>	70 %	22 %
Diltiazem/Cadizem <sup>md</sup>	35 %	65 %
Félodipine/Plendil <sup>md</sup> , Renedil <sup>md</sup>	70 %	10 %
Isradipine/Dynacirc <sup>md</sup>	60 - 65 %	30 %
Nicardipine/ Cardene <sup>md 2</sup>	60%	35 %
Nifédipine/Adalat <sup>md</sup>	70 - 80 %	< 15 %
Nimodipine/Nimotop <sup>md</sup>	10 %	----
Vérapamil/Isoptin <sup>md</sup>	70 %	9 - 16 %

<sup>1</sup> Non commercialisé au Canada

<sup>2</sup> Produit retiré du marché

# Bulletin d'Information Toxicologique

## PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

### MÉCANISME D'ACTION

Les BCC bloquent l'entrée du calcium dans la cellule musculaire, ce qui peut amener une toxicité cardiaque (dissociation auriculo-ventriculaire, arrêt sinusal, bradycardie, asystolie).

Il en résulte une diminution de la fonction cardio-vasculaire, c'est-à-dire :

- effet dromotrope négatif (diminution de la conduction),
- effet chronotrope négatif (diminution de la fréquence cardiaque),
- effet inotrope négatif (diminution de la contractilité),
- effet bathmotrope négatif (antiarythmique),
- vasodilatation artérielle périphérique et coronarienne.

**Effets cardiaques** : surtout le vérapamil et le diltiazem.

**Effets vasculaires** : surtout la nifédipine et l'amlodipine.

### TOXICITÉ

Doses de BCC au-delà desquelles une consultation médicale est requise :

Ingrédient/ Nom commercial	Enfant	Adulte (mg)
Amlodipine/Norvasc <sup>md</sup>	0,3 mg/kg	10
Bépridil/Vascor <sup>md 1</sup>	Toute ingestion	300
Diltiazem/Cardizem <sup>md</sup>	1 mg/kg	120 360 (SR) 540 (CD)
Félodipine/Plendil <sup>md</sup> , Renedil <sup>md</sup>	0,3 mg/kg	10
Isradipine/Dynacirc <sup>md</sup>	0,1 mg/kg	20
Nicardipine/ Cardene <sup>md 2</sup>	1,25 mg/kg	40 60 (SR)
Nifédipine/Adalat <sup>md</sup>	Toute ingestion	30 120 (SR)
Nimodipine/Nimotop <sup>md</sup>	Toute ingestion	60
Vérapamil/Isoptin <sup>md</sup>	2,5 mg/kg	120 480 (SR)

<sup>1</sup> Non commercialisé au Canada

<sup>2</sup> Produit retiré du marché

**IMPORTANT : Un comprimé SR ou CD qui a été masqué ou écrasé doit être considéré comme s'il était à libération immédiate.**

## INTERACTIONS

### EFFETS POTENTIALISATEURS

**Bétabloquant** : augmentation de l'effet dépresseur sur la conduction A-V et la contractilité du muscle cardiaque.

**Digoxine** : la combinaison Digoxine - Vérapamil peut provoquer une élévation significative de la digoxinémie et une intoxication digitalique.

**Infarctus récent** : les problèmes électrophysiologiques peuvent être amplifiés en présence d'un infarctus récent.

### ANALYSES TOXICOLOGIQUES

#### EXAMENS

Risque de bézoard, surtout avec les formes à action retardée ou prolongée (SR, CD, XL), particulièrement avec la nifédipine. On peut mettre le bézoard en évidence avec une plaque simple de l'abdomen après administration d'une substance de contraste comme le Gastrografin<sup>md</sup> ou par tomodynamométrie (CT Scan).

### CONCENTRATIONS THÉRAPEUTIQUES SUPÉRIEURES

Amlodipine	0,05 mg/L	122 nmol/L
Diltiazem	0,4 mg/L	964 nmol/L
Nifédipine	0,2 mg/L	578 nmol/L
Vérapamil	0,2 mg/L	440 nmol/L

### LAIT MATERNEL

Le diltiazem se retrouve dans le lait maternel en concentration similaire à celle qu'on retrouve dans le sang. Le vérapamil est quasi absent du lait maternel.

### EFFETS CLINIQUES

#### VÉRAPAMIL

##### Système cardiovasculaire :

- Hypotension (1 - 5 h post ingestion, plus tard si formulation SR).
- Troubles de conduction : ↑ du segment PR, bradycardie ; bloc A-V peut survenir 4 - 24 h post ingestion et durer quelques jours. Dépression du segment ST.

### SNC

- Confusion, étourdissement (seraient dus à un bas débit cérébral plutôt qu'à une action directe).

### Système digestif

- Nausées, vomissements ont été rapportés, ainsi que des cas d'ischémie intestinale.

### Autres

- Possibilité de dépression respiratoire, S.D.R.A.

### DILTIAZEM

Action similaire à celle du vérapamil, soit : dépression significative du système de conduction, mais avec moins d'hypotension directe.

### NIFÉDIPINE ET AMLODIPINE

#### Système cardiovasculaire

- Hypotension, peu de problèmes de conduction, tachycardie réflexe. Toutefois, lors d'intoxication sévère, on pourra retrouver une atteinte cardiaque comparable à celle des autres BCC.

### SNC

- Dépression du SNC.

### Système digestif

- Nausées, vomissements.

### Autres

- Dépression respiratoire possible.

### TRAITEMENTS

**IMPORTANT** : Sauf pour la décontamination, les différentes modalités du traitement de l'intoxication aux BCC ne sont pas toujours appliquées dans le même ordre. Cela dépend entre autres de la sévérité de l'intoxication. Le traitement devra être plus agressif si la personne intoxiquée est déjà en choc. Plusieurs modalités peuvent alors être appliquées en même temps.

**IMPORTANT** Si l'intoxication semble sévère, il est opportun d'installer un cathéter central et d'obtenir une échographie cardiaque afin de déterminer si le problème est plutôt d'origine cardiaque ou périphérique. Cette mesure aidera au choix de la médication, particulièrement en ce qui concerne les amines sympathomimétiques.

### DÉCONTAMINATION

#### Charbon activé

- Diminue l'absorption des BCC si administré à temps,
- N'accélère pas leur élimination,
- Si ingestion mineure, une dose suffit,
- Si ingestion de forme retard, on peut considérer répéter le CBA jusqu'à selle noire, à condition que les voies respiratoires soient protégées et que le péristaltisme soit adéquat.

#### Lavage gastrique

- Généralement peu efficace. Non recommandé.

#### Irrigation intestinale totale (IIT)

- Pourrait être utile pour les intoxications par les formes à action prolongée, surtout si le patient n'est pas encore symptomatique et ce, à condition qu'elle soit bien effectuée, ce qui n'est pas souvent le cas. Par conséquent, le CBA répété est généralement préférable.

### ÉPURATION

#### Hémodialyse

- Peu utile, car les BCC ont un grand volume de distribution.

#### Hémoperfusion

- Peu utile.

### DURÉE DE LA PÉRIODE D'OBSERVATION

**Formes à libération immédiate** : 6 heures si le patient demeure asymptomatique.

**Formes à libération prolongée** : au moins 16 heures (24 h pour l'amlodipine).

**IMPORTANT : Si la symptomatologie est sévère d'emblée (bradycardie avec hypotension, bloc A-V), on peut envisager de commencer immédiatement le traitement par insuline-glucose, car son effet peut prendre de 15 à 45 minutes à se manifester. Dans l'intervalle, les autres modalités thérapeutiques ne sont pas pour autant contre-indiquées. Lorsque l'état du patient s'améliore, on peut diminuer progressivement les autres traitements pour essayer de ne garder que l'insuline-glucose. La décision appartient au médecin traitant.**

### TRAITEMENT DE LA TOXICITÉ CARDIO-VASCULAIRE

#### Bradycardie, hypotension

La bradycardie et l'hypotension surviennent souvent simultanément. L'atropine agira parfois sur la fréquence cardiaque alors que le bolus liquidien visera l'hypotension. Le reste de la médication traitera les deux anomalies.

#### **Atropine**

Ne fonctionne pas souvent, mais doit être essayée.

#### **Amines sympathomimétiques**

Si l'atropine est inefficace, on peut passer d'emblée à la dopamine puis, au besoin, à la noradrénaline ou à une combinaison d'amines à des doses pouvant dépasser de loin celles qui sont recommandées par l'AHA (ACLS).

Le choix des amines sera dicté en partie par l'évaluation hémodynamique : une amine à potentiel alpha est indiquée si on désire une vasoconstriction, alors qu'une amine à potentiel bêta 1 est indiquée pour l'effet cardiotonique. Il ne faut pas oublier que l'effet bêta 2 cause une vasodilatation et une diminution de la kaliémie par transfert intracellulaire.

#### **Calcium**

Souvent inefficace, peut-être parce qu'il est administré à trop faibles doses.

**IMPORTANT : Le calcium est contre-indiqué si on soupçonne une intoxication digitale simultanée.**

- Effets bénéfiques du calcium  
Peut améliorer la conduction, la contractilité et la tension artérielle. Produit peu d'effet sur la fréquence cardiaque.

- Dose  
10 - 20 ml de chlorure ( $\text{CaCl}_2$ ) par cathéter central ou 30 - 60 ml de gluconate IV, en 5 min. On peut répéter 3 ou 4 fois, aux 10 minutes.

Si efficace, on peut installer une perfusion de 0,4 ml/kg/h de chlorure ou de 1,2 ml/kg/h de gluconate.

Ce traitement causera probablement une légère hypercalcémie ne nécessitant généralement pas de traitement.

- Précautions  
Prudence : administrer le bolus en  $\geq 5$  minutes.
  - Injection trop rapide : Risque d'hypotension, dissociation A-V, fibrillation ventriculaire.
  - Extravasation : risque de nécrose (avec le  $\text{CaCl}_2$ ) qui peut être diminué en administrant le calcium par voie centrale. L'extravasation de gluconate de calcium peut entraîner des calcifications douloureuses des tissus sous-cutanés.

**IMPORTANT : Une ampoule de 10 ml de chlorure de calcium (1 g) fournit environ 272 mg de calcium élémentaire, comparativement à 90 mg pour 1g de gluconate.**

#### **Insuline avec euglycémie**

L'insuline peut être utilisée à forte dose en raison de son effet inotrope. Elle n'agit toutefois pas sur les problèmes de conduction. Les patients sévèrement intoxiqués par un BCC ont souvent une hyperglycémie, car les BCC augmentent la résistance à l'insuline et en diminuent la sécrétion.

Il est possible qu'au gré de l'amélioration de l'état du patient, on ait besoin d'administrer davantage de glucose ou de diminuer la dose d'insuline administrée en perfusion. C'est la réponse hémodynamique qui dicte la conduite à observer.

Ce traitement a rarement été utilisé chez l'enfant.

- Début de traitement  
On observe généralement un délai de 15 - 45 minutes avant le début de l'effet de l'insuline.
- Dose
  - Bolus initial : **Insuline** : 1 U/kg IV  
**Glucose** : 25 g IV
  - Perfusion : **Insuline** : 0,5 - 1 U/kg/heure IV  
**Glucose** : 15 - 30 g/h, à ajuster en fonction des glycémies

## Bulletin d'Information Toxicologique

- Effets secondaires
  - Hypoglycémie
  - Hypokaliémie
- Surveillance de la glycémie  
Maintenir la glycémie dans les limites de la normale.

On devrait la vérifier aux 30 minutes pendant les 4 premières heures au moins et ajuster la perfusion de glucose au besoin.

Comme l'insuline fait entrer le potassium dans la cellule en même temps que le glucose, une surveillance étroite de la kaliémie est préconisée.

On ne doit pas corriger l'hypokaliémie si elle se situe entre 2,8 et 3,2 mmol/L.

- Efficacité du traitement  
Un besoin accru de glucose en cours de traitement peut être un indice de l'efficacité du traitement avec l'insuline/glucose. On pourra alors diminuer la perfusion d'insuline en fonction de la réponse cardio-vasculaire.
- Fin du traitement  
Lorsque les signes vitaux sont acceptables, on peut diminuer progressivement la perfusion d'insuline, puis celle de glucose.

**IMPORTANT : Il peut arriver que plusieurs des interventions thérapeutiques soient réalisées simultanément. Au moment où l'état du patient s'améliore, il est préférable de ne pas diminuer tous les agents thérapeutiques en même temps. La décision appartiendra au médecin traitant.**

### Glucagon

- Effet bénéfique  
Améliore la fréquence et la contractilité cardiaques.
- Début de l'effet  
1 – 3 minutes.
- Pic  
5 – 7 minutes.
- Durée  
10 – 15 minutes.

- Diluant  
Diluer dans G5 % ou salin normal.
- Dose  
**Enfant** : Bolus : 0,05 – 0,15 mg/kg IV en 1 min.  
Perfusion : si nécessaire, 0,05 – 0,1 mg/kg/h.  
**Adulte** : Bolus : 5 – 10 mg IV en 1 – 2 min.  
Perfusion : si nécessaire, 2 – 10 mg/h.

- Autres considérations
  - Coût : le coût de ce traitement est très élevé (une ampoule de 1mg/ml coûte environ 85,00 \$CAN)
  - Disponibilité : la quantité requise pour un traitement peut s'avérer très grande et il est parfois difficile de s'en procurer suffisamment en situation d'urgence.
  - Nausées, vomissements.

### Inhibiteur de la phosphodiesterase III

*Milrinone (Primacor<sup>md</sup>)*

- Effet bénéfique  
Inotrope positif.
- Effet secondaire
  - Vasodilatateur
  - Risque d'hypotension
- Précaution d'usage  
Est généralement utilisée avec une amine à effets alpha pour contrecarrer l'effet hypotenseur.
- Dose
  - Bolus 50 µg/kg en 10 min.
  - Perfusion 20 mg (1 fiole) dans 80 ml dextrose 5 % ou NaCl 0,9 %, soit 200 µg/ml, à raison de 0,375 – 0,75 µg/kg/min.

### Vasopressine

- Effet bénéfique  
Pourrait être utile pour traiter l'hypotension rebelle.

À ce jour, peu de cas d'intoxications par les BCC traités avec la vasopressine ont été rapportés. L'administration de 4 et 4,8 U/h de vasopressine, respectivement, s'est avérée efficace dans deux cas d'intoxication à l'amlodipine et au diltiazem qui n'ont pas répondu aux modalités décrites précédemment (Karttikeya *et al*, 2007).

**RÉSUMÉ DU TRAITEMENT DE LA TOXICITÉ CARDIO-VASCULAIRE**

**IMPORTANT : il n'y a pas d'ordre défini pour l'initiation des différentes étapes du traitement. Plusieurs traitements peuvent être administrés concurremment selon l'état clinique du patient.**

**SIGNES CLINIQUES DE TOXICITÉ (BRADYCARDIE, HYPOTENSION)?**

**OUI**

**NON**

O <sub>2</sub> , moniteur cardiaque voie IV, intubation PRN	Moniteur cardiaque et voie IV
Décontamination basée sur quantité, délai et substance ingérée	Décontamination basée sur quantité, délai et substance ingérée
Atropine pour bradycardie symptomatique. Remplissage liquidien IV, éviter surcharge	Observation en salle d'urgence ou admission aux soins intensifs selon substance et quantité ingérée
Catécholamines Dopamine traitement de première ligne	
Chlorure de calcium 10 – 20 ml (0,2 ml/kg) ou Gluconate de calcium 30 – 60 ml (0,6 ml/kg) IV en 5 min. Répéter PRN q 10 – 20 min. pour 3 – 4 doses additionnelles. Considérer perfusion	
Hyperinsulinémie-euglycémie (insuline/glucose) : Bolus d'insuline (1 U/kg) avec 25 – 50 ml dextrose 50 % IV, suivi d'une perfusion d'insuline 1 U/kg/h et de dextrose à 0,5 g/kg/h	
Glucagon : 2 – 10 mg (50 – 150 µg/kg) Répéter PRN q 10 min. Considérer perfusion	
Milrinone (Primacor <sup>md</sup> ) : Bolus 50 µg/kg en 10 min, perfusion 20 mg (1 fiole) dans 80 ml dextrose 5 % ou NaCl 0,9 %, soit 200 µg/ml, à raison de 0,375 – 0,75 µg/kg/min	
Support mécanique : Stimulateur cardiaque endocavitaire (pace endoveineux), ballon intra-aortique, oxygénation extracorporelle (ECMO), déviation cardio-pulmonaire	

---

## **Bulletin d'Information Toxicologique**

---

### **BIBLIOGRAPHIE**

Dart RC (ed), Medical toxicology, 3rd ed., Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, pp. 695-699.

DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. Toxicol Rev. 2004;23(4):223-38.

Kanagarajan K, Marraffa JM, Bouchard NC, Krishnan P, Hoffman RS, Stork CM. The use of vasopressin in the setting of recalcitrant hypotension due to calcium channel blocker overdose Clin Toxicol. 2007; 45(1):56-9.

Ramoska EA, Spiller HA, Myers A. Calcium channel blocker toxicity. Ann Emerg Med. 1990 Jun;19(6):649-53.

---

### **Bulletin d'Information Toxicologique**

*Le Bulletin d'Information Toxicologique est publié conjointement par le Centre de toxicologie de l'Institut national de santé publique et par le Centre Anti-Poison du Québec. La reproduction est autorisée à condition d'en mentionner la source. Toute utilisation à des fins commerciales ou publicitaires est cependant strictement interdite. Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle du Centre de toxicologie/INSPQ ou du Centre Anti-Poison du Québec. Le bulletin peut être consulté sur Internet à :*

**[http://www.inspq.qc.ca/bulletin/Information toxicologique](http://www.inspq.qc.ca/bulletin/Information%20toxicologique)**

**RÉDACTRICE EN CHEF :** Lyse Lefebvre, pharmacienne;  
téléphone : (418) 650-5115, poste 4645;  
télécopieur : (418) 654-2148;  
courriel : lyse.lefebvre@inspq.qc.ca

**SECRETARIAT ET MISE EN PAGES :** Michèle Crépin  
courriel : creno22@hotmail.com

**POUR TOUTE CORRESPONDANCE , LES COORDONNÉES SONT LES SUIVANTES :**

Bulletin d'Information Toxicologique,  
Centre de toxicologie/INSPQ  
945, avenue Wolfe  
Québec (Québec) G1V 5B3

téléphone : (418) 650-5115 p.4645  
télécopieur : (418) 654-2148  
courriel : ctq@inspq.qc.ca  
site Web : [www.inspq.qc.ca/ctq/bulletin](http://www.inspq.qc.ca/ctq/bulletin)