

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.

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

¹ Non commercialisé au Canada

² Produit retiré du marché

MÉTABOLISME

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

¹ Non commercialisé au Canada

² Produit retiré du marché

EXCRÉTION

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

¹ Non commercialisé au Canada

² Produit retiré du marché

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 ^{md}	0,3 mg/kg	10
Bépridil/Vascor ^{md} 1	Toute ingestion	300
Diltiazem/Cardizem ^{md}	1 mg/kg	120 360 (SR) 540 (CD)
Félodipine/Plendil ^{md} , Renedil ^{md}	0,3 mg/kg	10
Isradipine/Dynacirc ^{md}	0,1 mg/kg	20
Nicardipine/ Cardene ^{md} 2	1,25 mg/kg	40 60 (SR)
Nifédipine/Adalat ^{md}	Toute ingestion	30 120 (SR)
Nimodipine/Nimotop ^{md}	Toute ingestion	60
Vérapamil/Isoptin ^{md}	2,5 mg/kg	120 480 (SR)

¹ Non commercialisé au Canada

² Produit retiré du marché

IMPORTANT : Un comprimé SR ou CD qui a été mastiqué 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 digitale.

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^{md} ou par tomographie (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'inter valle, 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 digitalique 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 (CaCl₂) 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 ≥ 5 minutes.
 - Injection trop rapide : Risque d'hypotension, dissociation A-V, fibrillation ventriculaire.
 - Extravasation : risque de nécrose (avec le CaCl₂) 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

- 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^{md})

- 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 ₂ , 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 ^{md}) : 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

SECRÉTARIAT 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