

Options thérapeutiques lors d'intoxications par inhibiteurs des canaux calciques et bêta bloquants

Version octobre 2016

Degrandi C., von Dechend M., Rauber-Lüthy C.

Généralités

Les **bêta bloquants** ont un effet inotrope et chronotrope négatif; ils agissent sur le myocarde et à peine sur les vaisseaux périphériques. S'ensuivent une conduction différée, une **bradycardie** et une **contractilité réduite**. En surdosage, un choc cardiogénique par dépression du myocarde peut survenir.

Les **inhibiteurs des canaux calciques** inhibent les canaux calciques tensiodépendants au niveau du myocarde (inotropie et chronotropie négative) et en périphérie au niveau des cellules musculaires vasculaires (vasodilatation). Le vérapamil et le diltiazem agissent en premier lieu sur le myocarde. Les inhibiteurs des canaux Ca du type dihydropyridine (p.ex. amlodipine, nifédipine) agissent surtout en périphérie. En surdosage, cette spécificité se perd partiellement et un choc cardiogénique et/ou vasodilatatoire peut survenir.

Mesures non-spécifiques

- Décontamination
 - **charbon actif**
 - **lavage intestinal** antérograde complet (pour préparations retard)
- Quand une évolution grave/létale est soupçonnée, un monitoring hémodynamique invasif est à établir précocement, car une détérioration peut se produire très rapidement
- Lors de bradycardie légère: **atropine**
- Lors d'hypotonie légère: donner du **volume**, evtl. des **vasopresseurs**.

Mesures spécifiques

Lors de bradycardie prononcée (fréquence **cardiaque < 40/min.**) ou d'une **hypotension** (systolique < 80mmHg) ou de signes cliniques d'une hypoperfusion, il existe en outre les options thérapeutiques suivantes qui peuvent également être combinées:



Inhibiteurs des canaux calciques

1. Insuline/glucose
2. Vasopresseurs
3. Calcium

Bêta bloquants

1. Insuline/glucose
2. Vasopresseurs



Autres mesures en présence de symptômes réfractaires au traitement :

- glucagon (dans le cas des bêta bloquants)
- émulsion lipidique intraveineuse
- bleu de méthylène (dans le cas des inhibiteurs des canaux Ca, surtout de l'amlodipine)
- pacemaker
- pompe à ballon intra-aortale
- inhibiteur de la phosphodiesterase (cave: hypotonie)
- vasopressine (disponible seulement dans peu d'hôpitaux actuellement)
- oxygénateur extracorporel à membrane (ECMO), cœur-poumon artificiel/circulation extracorporelle (CEC)
- Lévosimendan (Simdax®)
 - =inotrope pour IC aigüe décompensée qui:
 - Sensibilise au calcium
 - Ouvre les canaux K musculaires → vasodilate → diminue la pré-charge et post-charge
 - sur avis USI ou cardio

Explications sur les mesures thérapeutiques spécifiques

Insuline/glucose (hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy=HIET) (voir aussi document séparé, monographie)

Principe: n'est pas connu exactement. L'insuline a une **action inotrope positive** et améliore la performance mécanique du cœur pendant un choc cardiogénique. L'inotropie positive ne consiste pas en une libération de catécholamines et ne dépend donc pas des récepteurs bêta. Hypothèse: l'insuline **stimule le métabolisme du glucose pour la production d'énergie du myocarde** à la place de l'oxydation des acides gras. Ce qui mène à une utilisation de l'oxygène plus efficace.

Dosage Adultes: Insuline 1 UI/kg en injection bolus i.v., suivie par 1.0 UI/kg/h par infusion i.v. Augmentation de la dose de 1-2 UI/kg/h (10 UI/kg/h maximum) toutes les 10-15 min. jusqu'à ce qu'un effet clinique soit obtenu. Chez les patients présentant une valeur de glucose de <250mg/dl (<13.9mmol/l), il faut administrer 20-30 g de glucose 50% i.v. en bolus. Ensuite, perfusion de glucose sous contrôle serré des valeurs de glucose et adaptation de l'apport de glucose au besoin (7,24)

Dosage Enfants: Insuline 1 UI/kg i.v. en bolus; ensuite 1.0 UI/kg/h i.v. Augmentation de cette perfusion toutes les 10-15 minutes de 1-2 UI/kg/h (max. 10 UI/kg/h) jusqu'à obtention d'un effet clinique. Chez les patients avec une valeur de glucose de <250mg/dl (<13.9mmol/l), il faut administrer 0.25g/kg de glucose 25% i.v. en bolus. Ensuite, perfusion de glucose sous contrôle serré des valeurs de glucose et adaptation de l'apport de glucose au besoin (7,24)

La glycémie et le taux de potassium dans le sérum doivent être contrôlés de façon étroite (au début glycémie toutes les 20 min., K+ toutes les heures) de même que le **taux de phosphore et de magnésium**. Il est conseillé de commencer le traitement assez tôt, car **l'effet se voit seulement après 20-30 Min** (5).

Selon Laskey, 2015 (30), une solution d'insuline 16 UI/ml NaCl 0.9% reste stable tant à une température de 4°C qu'à 25°C pendant 14 jours.



Vasopresseurs

Les vasopresseurs ont été utilisés en partie à très hautes doses et aussi en combinaison pour obtenir un effet. Est décrit l'emploi de **noradrénaline, adrénaline, dobutamine, dopamine, isoprénaline et phényléphrine**. (29, 31)

Calcium

Principe: Augmente la concentration intracellulaire de calcium (en passant par des sous-types de canaux calciques pas bloqués, lors d'une intoxication par inhibiteurs des canaux calciques).

Dosage: Adultes 7-14 mmol, **enfants 0.125-0.175 mmol/kg lentement en i.v.** à répétition **sous contrôle étroit du taux sanguin de calcium**. Le glubionate de calcium ainsi que le CaCl₂ (uniquement par un **cathéter central veineux**) peuvent être utilisés. La quantité doit être calculée conformément (les données de concentration se trouvent sur la liste des antidotes sur www.toxinfo.ch).

Contre-indication: Soupçon d'une **intoxication par digitaliques**.

L'utilité du calcium dans le cadre d'une intoxication sévère par inhibiteurs de canaux calciques n'a pu être démontrée chez l'homme qu'en combinaison avec d'autres mesures (catécholamines, pacemaker externe) (1,2). Théoriquement il se pourrait qu'une pénétration de calcium soit seulement possible en cas de blocage partiel des canaux et donc plutôt en cas d'intoxication légère.

Lors d'intoxications avec des bêta bloquants il existe quelques données qui démontrent l'efficacité d'une administration répétée et rapprochée de calcium en grandes doses (3,4); l'administration en routine lors d'intoxications aux bêta bloquants n'est cependant pas recommandée (29).

Glucagon (voir aussi document séparé, monographie)

Principe: Le glucagon agit de façon **inotrope** et **chronotrope** positive. Le glucagon augmente le **cAMP intracellulaire sans participation des récepteurs bêta**.

Dosage: **Adultes**: initialement 50 µg/kg par i.v. en l'espace de 15 min. dans du glucose à 5%, suivie de 2-5 mg/h comme infusion continue i.v.. **Enfants**: initialement **50-150 µg/kg par i.v. en l'espace de 15 min.**, suivie de 50 µg/kg/h comme infusion continue i.v.

CAVE: Précipitation du glucagon possible dans la solution de perfusion; donc, contrôler régulièrement la solution glucagon-glucose et ne pas préparer de grosses quantités de solution de perfusion (25,26,27).

Depuis les années 70, le glucagon **fait partie du traitement standard lors d'intoxications avec des bêta bloquants** (13). Pour les inhibiteurs des canaux calciques, l'effet n'a pas pu être démontré (14).

Émulsion lipidique (voir aussi document séparé, monographie)

Principe: trois mécanismes d'action sont en discussion: 1.) une **redistribution des inhibiteurs des canaux calciques liposolubles** (evtl. aussi des bêta bloquants liposolubles) dans les particules lipidiques; 2.) amélioration du transport mitochondrial des acides gras ; 3.) **activation des canaux ioniques notamment les canaux calciques**.

Dosage: La posologie est controversée. Le schéma A est établi pour la cardiotoxicité sous anesthésiques locaux. Le schéma B est proposé pour la cardiotoxicité due à d'autres substances.

A) 1.5ml/kg de PC d'une émulsion lipidique à 20% en injection bolus i.v. S'il n'y a pas d'amélioration, répéter 1-2 fois; suivie d'une perfusion de 0.25ml/kg/min. par i.v. pendant au moins 30 min. (20).



B) Bolus d'émulsion lipidique 20% 1.5ml/kg sur une minute, ensuite 0.25ml/kg/min sur 3 minutes, suivie d'une perfusion de 0.025ml/kg/min, cette perfusion pouvant être administrée jusqu'à 6.5h (dose maximale recommandée est de 12.5ml/kg/24h) (28).

CAVE: utiliser une émulsion purement lipidique, pas de Disoprivan®.

Il n'existe que peu de données sur cette mesure pour les intoxications par inhibiteurs des canaux calciques/bêta bloquants chez l'homme. En raison de la bonne efficacité dans le cadre des effets indésirables chez les anesthésiques locaux, on a également postulé un effet possible chez d'autres substances liposolubles. Dans des expériences sur l'animal avec le vérapamil (21, 22) l'émulsion lipidique a amélioré le taux de survie ainsi que la pression artérielle moyenne resp. la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'effet lors d'administration tardive, après les autres mesures thérapeutiques (23).

Bleu de méthylène

L'utilisation de bleu de méthylène dans le traitement du choc vasodilatatoire dû à une septicémie, une anaphylaxie ou des intoxications médicamenteuses est décrite (32). Le bleu de méthylène augmente la résistance vasculaire systémique par inhibition de la guanylylcyclase et de la NO-synthase (32). L'augmentation de la concentration d'NO mène à l'augmentation de la formation de cGMP et donc à une vasodilatation. Ce mécanisme d'action pourrait jouer un rôle dans le choc suivant un surdosage d'inhibiteurs de canaux Ca (surtout l'amlodipine). L'amlodipine augmente la concentration de NO par stimulation de la NO-synthase. Selon des rapports de cas, le bleu de méthylène a été utilisé avec succès lors de surdosages d'amlodipine (33).

Inhibiteurs de la phosphodiesterase

Principe: les inhibiteurs de la phosphodiesterase exercent une action inotrope positive et en petite partie seulement chronotrope positive à travers un effet sur le cAMP, indépendamment des récepteurs bêta. Vasodilatation.

L'énoximone (Perfan®) a été utilisé dans tous les cas rapportés. Cet inhibiteur de la phosphodiesterase n'est pas disponible en Suisse. Il faudrait utiliser la milrinone (Corotrop®).

Il existe trois rapports (quatre patients avec intoxications par bêta bloquants, resp. des intoxications combinées par bêta bloquants et inhibiteurs des canaux calciques) où l'énoximone a été utilisée avec succès (15-17). En ce qui concerne la milrinone, deux cas sont signalés dans la littérature (nifédipine, resp. diltiazem), où la milrinone a été utilisée de concert avec d'autres substances (34,35).

Dosage milrinone: Dose initiale 50 µg/kg à injecter par voie i.v. lentement en 10 minutes environ, suivie de dose d'entretien sous forme de perfusion i.v. continue 0.375-0.750µg/kg/min (0.60-1.13mg/kg/d).

Dosage énoximone: 0.5-1mg/kg de PC en injection bolus i.v., suivie de 0.5-15µg/kg/min par i.v.

Vasopressine

Principe: La vasopressine exerce une action inotrope positive par la stimulation des récepteurs V1 et provoque une dilatation directe et sélective des coronaires.

Dose (18): n'est pas encore établie. Dans un cas on a administré une dose initiale de 2.4 UI/h par i.v., suivie d'une titration de la dose en l'espace de 2h jusqu'à 4.8 UI/h par i.v. Dans un autre cas on a administré 20 UI en injection bolus i.v., suivie par 4 UI/h par i.v.

Il existe deux rapports (trois patients ayant des intoxications par inhibiteurs des canaux calciques jusqu'alors réfractaires à tout traitement) où la vasopressine a été administrée avec succès (18, 19). Elle pourrait être prise en considération en dernier recours. Elle n'est pas encore enregistrée sur le marché en Suisse. Par contre elle est disponible à l'hôpital de



l'île (Inselspital) à Berne/anesthésie et à l'hôpital universitaire de Zurich. La desmopressine apparentée est nettement moins vaso-active et donc probablement pas une alternative.

Lévosimendan (Simdax®)

Le lévosimendan à un effet inotrope positif et un effet vasodilatatoire. Il augmente le débit cardiaque. L'expérience dans les cas de surdosage est minimale (14,29).

Indication possible: Choc cardiogénique réfractaire au traitement (29).

Références

1. **Isbister** GK. Delayed asystolic cardiac arrest after diltiazem overdose; resuscitation with high dose intravenous calcium. *Emerg Med J* 2002; 19: 355-7.
2. **Hung** YM, Olson KR. Acute amlodipine overdose treated by high dose intravenous calcium in a patient with severe renal insufficiency. *Clin Toxicol* 2007; 45: 301-3.
3. **Brimacombe** JR, Scully M, Swainston R. Propranolol overdose - a dramatic response to calcium chloride. *Med J Aust* 1991; 155: 267-8.
4. **Pertoldi** F, D'Orlando L, Mercante WP. Electromechanical dissociation 48 hours after atenolol overdose: usefulness of calcium chloride. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 777-81.
5. **Mégarbane** 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: 215-22.
6. **Greene** SL, Gawarammana I, Wood DM, Jones AL, Dargan PI. Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2019-24.
7. **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: 463-74.
8. **Boyer** EW, Shannon M. Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *N Engl J Med* 2001; 344: 1721-2.
9. **Rasmussen** L, Husted SE, Johnsen SP. Severe intoxication after an intentional overdose of amlodipine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1038-40.
10. **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: 233-6.
11. **Patel** NP, Pugh ME, Goldberg S, Eiger G. Hyperinsulinemic euglycemia therapy for verapamil poisoning: case report. *Am J Crit Care* 2007;16: 520, 518-9.
12. **Kerns** W 2nd, Schroeder D, Williams C, Tomaszewski C, Raymond R. Insulin improves survival in a canine model of acute beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 748-57.
13. **White** CM. A review of potential cardiovascular uses of intravenous glucagon administration. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 442-7.
14. **St-Onge** M, Dubé PA, Gosselin S et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: A systemic review. *Clin Toxicol* 2014;52(9):926-44.
15. **Hoeper** MM, Boeker KH. Overdose of metoprolol treated with enoximone. *N Engl J Med* 1996; 335: 1538.
16. **Sandroni** C, Cavallaro F, Caricato A, Scapigliati A, Fenici P, Antonelli M. Enoximone in cardiac arrest caused by propranolol: two case reports. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 759-61.
17. **Sandroni** C, Cavallaro F, Addario C, Ferro G, Gallizzi F, Antonelli M. Successful treatment with enoximone for severe poisoning with atenolol and verapamil: a case report. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 790-2.
18. **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: 56-9.



19. **Weisgerber** K, Link A, Hammer B, Böhm M. [Vasopressin analogue injection as ultimate measure for counteracting severe catecholamine-refractory poisoning by several vasodilators taken with suicidal intent.] Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 2189-92.
20. **Weinberg** G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. Toxicol Rev 2006; 25: 139-45.
21. **Bania** TC, Chu J, Perez E, Su M, Hahn IH. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. Acad Emerg Med 2007; 14: 105-11.
22. **Tebbutt** S, Harvey M, Nicholson T, Cave G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. Acad Emerg Med 2006; 13: 134-9.
23. **Bania** T, Chu J, Perez E, Lyon T, Yoon JT, Rosselli M. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion plus standard therapy in a model of severe verapamil toxicity. Acad Emerg Med 2007; 14 (5, Suppl.1): S49.
24. **Holger** JS, Stellpflug SJ, Cole JB, Harris CR, Engebretsen KM. High-dose insulin: A consecutive case series in toxin-induced cardiogenic shock. Clin Toxicol 2011; 49: 653-8.
25. **Beaven** GH, Gratzer WB, Davies HG. Formation and structure of gels and fibrils from glucagon. Eur J Biochem 1969;11(1):37-42.
26. **Steiner** SS, Li M, Hauser R, Pohl R. Stabilized glucagon formulation for bihormonal pump use. J Diabetes Sci Technol 2010;4(6):1332-7.
27. **Lao** Y, Heyerdahl F. Chemical instability of glucagon when given as a continuous infusion. Clin Toxicol 2015;53(4):253.
28. **Fettiplace** MR, Akpa BS, Rubinstein I, Weinberg G. Confusion about infusion: Rational volume limits for intravenous lipid emulsion during treatment of oral overdose. Ann Emerg Med 2015;62(2):185-8.
29. **Graudins** A, Lee HM, Druda D. Calcium channel and beta-blocker antagonist antidotes and adjunct therapies. Br J Clin Pharmacol 2015 Sept 7. [Epub ahead of print]
30. **Laskey** D, Vadlapatla R, Hart K. Stability of high-dose insulin in normal saline bags for treatment of calcium channel blocker and beta blocker overdose. Clin Toxicol 2016;54(9):829-32.
31. **Levine** M, Curry SC, Padilla-Jones A, Ruha AM. Critical care management of verapamil and diltiazem overdose with a focus on vasopressors: a 25-year experience at a single center. Amn Emerg med 2013;62(3):252-8.
32. **Lo** JC, Darracq MA, Clark RF. A review of methylene blue treatment for cardiovascular collapse. J Emerg Med. 2014; 46(5):670-9
33. **Jang** DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue in the treatment of refractory shock from an amlodipine overdose. Ann Emerg Med. 2011;58:565-7.
34. **Morris-Kukoski** CL, Biswas AK, Parra M, Smith C. Insulin euglycemia therapy for accidental nifedipine overdose. J Toxicol Clin Toxicol 2000;38:577. [Abstract NACCT 2000]
35. **Oakes** JA, Piquette C, Barthold CL. Successful use of intravenous lipid as adjunctive therapy in a severe calcium channel antagonist poisoning. Clin Toxicol 2009;47(7):755-6. [Abstract NACCT 2009]