

Insuline/Glucose

dans les intoxications par les inhibiteurs des canaux calciques et les bêta bloquants

Version mars 2018

C. Rauber-Lüthy; C. Reichert

Description:	Hormone polypeptidique à deux chaînes On fait la distinction entre les préparations d'insuline animales (qui ne se trouvent plus sur le marché en Suisse), l'insuline humaine et l'insuline produite par génie génétique.
Effets principaux:	Réversion de la toxicité cardiovasculaire des inhibiteurs des canaux calciques et des bêta bloquants.
Indications: (comme antidote)	Traitement des intoxications par les inhibiteurs des canaux calciques et les bêta bloquants.
Disponibilité:	ubiquitaire

Physiologie:

Mécanisme de la toxicité des inhibiteurs des canaux calciques: 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.

Mécanisme de la toxicité des bêta bloquants: 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.

Pharmacodynamique:

Mécanisme de l'effet antidotal de l'insuline: Le mécanisme de l'action n'est pas encore bien connu. Des expériences chez le chien ont montré que l'insuline a un effet inotrope positif dans les défaillances cardiaques ischémiques ou occasionnées par des médicaments³. Une amélioration cardiaque a également pu être obtenue par l'administration postopératoire d'insuline/glucose chez des patients en choc cardiogénique suivant une opération bypass⁴. Des expériences chez le lapin indiquent en outre que l'insuline a un effet inotrope positif dans les intoxications au vérapamil⁵. Il n'est pas certain en revanche que l'effet antidotal chez l'homme repose, même partiellement, sur ce mécanisme.



Emploi comme antidote:

Indications

Les expériences faites avec l'insuline dans les intoxications par les inhibiteurs des canaux calciques et les bêta bloquants sont encore limitées. L'insuline peut cependant être tentée en cas d'échec des mesures thérapeutiques classiques destinées à stabiliser le choc circulatoire⁶⁻⁸. Des études plus récentes¹⁰ démontrent que l'insuline doit être administrée à des doses relativement hautes (jusqu'à 10 IU/kg/h) pour avoir un effet clinique¹⁰.

Dosage^(10,11)

Adultes: Insuline (non retardée) 1.0 UI/kg i.v., bolus suivi de 1 UI/kg/h i.v. Augmentation de cette dose de 1-2 IU/kg/h (10 IU/kg/h maximum) toutes les 10-15 min. jusqu'à ce qu'un effet clinique soit obtenu¹². Chez les patients avec un taux de glycémie de < 250mg/dl (< 13.9mmol/l) il faut administrer 20-30g de glucose 50% en bolus par voie intraveineuse, suivie d'une perfusion de glucose sous contrôle très étroit de la glycémie et une adaptation de l'apport de glucose si nécessaire^{6,9,13}.

Enfants: Insuline (non retardée) 1.0 UI/kg i.v., bolus suivi de 1 UI/kg/h i.v. Augmentation de cette dose de 1-2 IU/kg/h (10 IU/kg/h maximum) toutes les 10-15 min. jusqu'à ce qu'un effet clinique soit obtenu¹². Chez les patients avec un taux de glycémie de < 250mg/dl (< 13.9mmol/l) il faut administrer 0.25g/kg de glucose 50% en bolus par voie intraveineuse, suivie d'une perfusion de glucose sous contrôle très étroit de la glycémie et une adaptation de l'apport de glucose si nécessaire^{6,9,13}.

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 Min¹⁶.

Selon Laskey, 2015, 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 jours¹⁴.

Contre-indications

- Hypersensibilité à l'insuline connue
- Hypoglycémie

Effets indésirables:

Hypoglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie.

Produits en Suisse:

Divers



Référence bibliographiques:

1. **Shepherd** G, Klein-Schwartz W. High-dose insulin therapy for calcium-channel blocker overdose. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 923-30.
2. **Salhanick** SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf* 2003; 26: 65-79.
3. **Reikeras** O, Gunnes P, Sorlie D, Ekroth R, Jorde R, Mjos OD. Haemodynamic effects of high doses of insulin during acute left ventricular failure in dogs. *Eur Heart J* 1985; 6:451-7.
4. **Coleman** GM, Gradinac S, Taegtmeyer H, Sweeney M, Frazier OH. Efficacy of metabolic support with glucose-insulin-potassium for left ventricular pump failure after aortocoronary bypass surgery. *Circulation* 1989; 80: 191-6.
5. **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 Exper Ther* 1993; 267: 744-50.
6. **Yuan** TH, Kerns W, 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.
7. **Boyer** EW, Shannon M. Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *N Engl J Med* 2001; 344: 1721-2.
8. **Rasmussen** L, Husted SE, et al. Severe intoxication after an intentional overdose of amlodipine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1038-40.
9. **Dart** RC et al. (ed.). *Medical Toxicology*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004. p. 698.
10. **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.
11. **Olson** KR (ed.). *Poisoning & Drug Overdose*. 6th ed. Lange-McGraw-Hill, New York 2012.
12. **Engebretsen** KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol* 2011;49(4):277-83.
13. **Poisindex**[®] System [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
14. **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.
15. **Graudins** A, Lee HM, Druda D. Calcium channel and beta-blocker antagonist antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81(3):453-61.
16. **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.
17. **Page** CB, Ryan NM, Isbister GK. The safety of high-dose insulin euglycaemia therapy in toxin-induced cardiac toxicity. *Clin Toxicol* 2017. [Epub ahead of print]