

Étude de cas / Case report

Intoxication volontaire au vérapamil et au bisoprolol : à propos d'un cas

Verapamil and bisoprolol self-poisoning: a case report

Jean-Baptiste Campergue¹, Clément Narci¹, Antony Citterio-Quentin¹, Etienne Faucher²,
Jean-Michel Robert², Laurent Argaud², Mustapha Moulisma^{1*}

¹ Laboratoire de Pharmaco-toxicologie, Fédération de Biochimie et Biologie Moléculaire, Groupement Hospitalier Edouard-Herriot,
5 place d'Arsonval, 69437 Lyon Cedex 03, France

² Service de Réanimation Médicale, Pavillon N, Groupement Hospitalier Edouard-Herriot, 5 place d'Arsonval, 69437 Lyon Cedex 03, France

Résumé – Objectif : Le traitement de l'hypertension artérielle primaire fait appel à différents médicaments cardiotropes aux effets toxiques comparables. Notre travail relate, chez un patient traité pour hypertension, une double intoxication au vérapamil et au bisoprolol initialement étiquetée bisoprolol seul, lors d'un premier screening toxicologique large. **Matériel et méthodes :** Le diagnostic de cette intoxication a été obtenu par la répétition de recherches larges par une méthode CLHP/UV/BD. **Résultats :** La découverte de l'intoxication double au bisoprolol et au vérapamil a été permise grâce à deux screening toxicologiques successifs. Les concentrations toxiques de vérapamil sont apparues après la décroissance des concentrations toxiques de bisoprolol, expliquant la persistance, dans le temps, des symptômes cardiovasculaires. Cette intoxication a conduit le patient à séjourner en service de réanimation médicale pendant plusieurs jours. Les concentrations de vérapamil sont restées toxiques pendant 6 jours. **Conclusion :** Devant l'absence de modification des signes cliniques et la présence de forme galénique à libération prolongée, la répétition d'un screening toxicologique large plutôt qu'un dosage spécifique du toxique initialement suspecté, a permis le dépistage et le suivi d'une intoxication poly-médicamenteuse à molécules cardiotropes.

Mots clés : Vérapamil, bisoprolol, intoxication, CLHP

Abstract – Objective: Primary essential high blood pressure is treated by different cardiotropic drugs which have similar toxicological effects. Our study is about a verapamil and bisoprolol poisoning, which was at first labelled as bisoprolol only, after a comprehensive toxicological analysis. **Materials and methods:** This poisoning was diagnosed by repeated HPLC/UV/DAD screenings. **Results:** Two successive screenings showed both verapamil and bisoprolol poisoning. Verapamil toxic concentrations were revealed after the decrease in bisoprolol concentrations, explaining the persistence in time of cardiovascular symptoms. The patient stayed for several days in an intensive care unit. Verapamil concentrations remained at a toxic level for six days. **Conclusion:** Because of the presence of sustained-release forms and unchanged clinical signs, repeating a comprehensive toxicological screening, instead of monitoring the initially suspected drug, helped in the screening and the follow-up of this multiple cardiotopic drug poisoning.

Key words: Verapamil, bisoprolol, poisoning, HPLC

Reçu le 30 janvier 2012, accepté après modifications le 23 avril 2012
Publication en ligne le 22 juin 2012

* Correspondance : Mustapha Moulisma, mustapha.moulisma@chu-lyon.fr

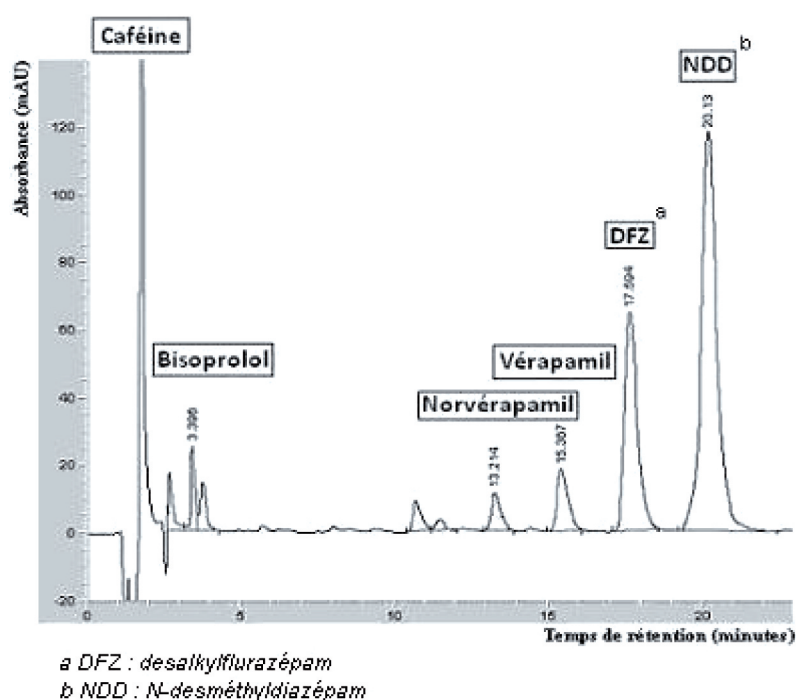


Fig. 1. Chromatogramme obtenu à l'admission, sur le sang périphérique (sérum) du patient.

1 Observation

Monsieur G., âgé de 60 ans, a été admis aux urgences médicales pour des troubles de la vigilance dans un contexte d'alcoolisme chronique et de conflits conjugaux. Il a de lourds antécédents cardio-respiratoires avec infarctus du myocarde, triple pontage coronarien, anévrisme aortique opéré, ainsi qu'une broncho-pneumopathie chronique obstructive. Ce patient est tabagique sévère et consomme cependant régulièrement du cannabis. Son traitement comporte une quadrithérapie anti-hypertensive par spironolactone/Aldactone®, bisoprolol/Detensiel®, une association de trandolapril et de vérapamil à libération prolongée (forme LP)/Tarka®, complétée par de l'atorvastatine/Tahor®, un traitement anti-agrégant plaquettaire acétylsalicylate/Aspégic® et du zopiclone/Imovane®.

À l'admission, le tableau clinique était dominé par une hypotension sévère à 71/43 mmHg, une bradycardie à 50 battements par minute, des vomissements et une agitation confuse. Le patient était apyrétique. Le score de Glasgow était à 9. Il a bénéficié d'une intubation et d'une ventilation assistée. Une thérapeutique préventive du sevrage alcoolique a été initiée. L'ECG retrouvait un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du premier degré. Un scanner corps entier n'a rien révélé de suspect (accident vasculaire cérébral ou foyers infectieux profonds).

Le patient a rapidement été muté en service de réanimation. Sur place, il a présenté un choc cardiogénique et une hypoxie.

La pression artérielle mesurée à 59/34 mmHg n'a pas été corrigée par un remplissage volumique adéquat ni par l'introduction d'atropine. Une perfusion d'adrénaline a cependant permis d'améliorer l'hémodynamique. La radiographie pulmonaire ne retrouvait pas de signe de pneumopathie mais une cardiomégalie. Le score de Glasgow a rapidement chuté à 3 (coma profond) avec une persistance des réflexes du tronc cérébral.

Le bilan biologique d'entrée révélait la présence d'une acidose (pH 7,17, valeurs normales (7,35–7,45)) lactique (lactate à 4,9 mmol/L (0,5–2)), d'une hyperkaliémie à 5,9 mmol/L (3,5–4,5) associée à insuffisance rénale aiguë organique. Il existait une cytolysé hépatique modérée avec ASAT 174 UI/L (15–37) et ALAT 188 UI/L (12–78). La troponine était à 0,25 µg/L (<0,05). Les prélèvements infectieux étaient revenus négatifs, et la CRP était normale. Un bilan toxicologique large a dans le même temps été prescrit.

2 Bilan toxicologique

2.1 Méthode

En première intention, un screening large par technique CLHP/UV/BD a été réalisé. Il détecte environ 150 molécules, principalement des psychotropes. À partir d'une prise d'essai de 1 mL de sérum et après ajout d'un étalon interne

(desalkylflurazépam (DFZ)), une extraction liquide/liquide est faite par deux fois 3 mL de 1-chlorobutane en milieu alcalin (NH_4OH , pH 10,4). Après évaporation sous azote de la phase organique, le résidu sec est repris par 60 μL d'un mélange acétonitrile/eau (30/70 v/v).

Le système chromatographique utilisé est une CLHP Agilent 1100 series équipée d'une colonne Atlantis[®] dC18 (3 μm ; 2,1 $\times$ 150 mm ; Waters) thermostatée à 40 °C. La phase mobile est un mélange (70/30 v/v) tampon phosphate (100 mM)/acétonitrile ajusté à pH 5,6 en mode isocratique sous débit de 0,350 mL/min. La séquence chromatographique complète dure 38 minutes. La détection est faite par spectrométrie UV à barrette de diodes avec un enregistrement entre 220 et 450 nm. Les longueurs d'onde d'intérêt pour la quantification sont 226 nm et 240 nm.

3 Résultats

Les résultats du screening toxicologique à l'admission du patient sont représentés sur le chromatogramme (figure 1).

Au temps de rétention de 3,4 min, une concentration toxique de bisoprolol est retrouvée (0,115 mg/L, concentrations thérapeutiques résiduelles comprises entre 0,01 et 0,1 mg/L) [1]. Sa limite de quantification est de 0,01 mg/L.

Au temps de rétention de 15,4 min, une concentration thérapeutique de vérapamil est retrouvée (0,25 mg/L, concentrations thérapeutiques résiduelles comprises entre 0,02 et 0,25 mg/L) [1]. Sa limite de quantification est de 0,02 mg/L. Sa concentration sérique serait un bon marqueur prédictif de mortalité lors d'une intoxication [2].

Au temps de rétention de 13,2 min, le norvérapamil (principal métabolite actif du vérapamil, concentrations thérapeutiques comprises entre 0,10 et 0,60 mg/L) est quantifié à 0,14 mg/L exprimé en vérapamil.

Le trandolapril était indétectable avec notre technique de screening. Après contact avec le laboratoire fabricant, le dosage de ce médicament se fait par immuno-histochimie. Une méthode de dosage par CLHP-SM/SM a été initiée [3] mais son intérêt demeurerait limité du fait d'un stockage important de ce médicament dans les tissus. Ainsi, la quantification sérique n'a pas été réalisée.

Sur le reste du screening, on retrouve du N-desméthyldiazépam (NDD) (0,52 mg/L pour des concentrations thérapeutiques résiduelles entre 0,2 et 0,8 mg/L). Le zopiclone n'a pas été détecté. L'acétylsalicylate n'est pas détectable avec notre technique, il n'a donc pas été quantifié.

3.1 Rappels pharmacologiques

Le bisoprolol est un β -bloquant qui réduit le tonus adrénergique par blocage des récepteurs β_1 dont les ligands sont l'adrénaline et la noradrénaline. Il est sélectif de ces récepteurs cardiaques [4–6], limitant ainsi son tropisme vasculaire. Cette molécule a une action anti-ischémique et anti-arythmique. Elle

diminue les besoins en oxygène du myocarde [7] ainsi que la vitesse de contraction du ventricule gauche et prolonge la conduction auriculo-ventriculaire [6]. C'est le β -bloquant le plus bradycardisant [8].

Le bisoprolol a une biodisponibilité élevée (90 %). Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 30 % et sa demi-vie est de 10 à 12 h. Il est éliminé par voie urinaire sous forme inchangée (50 %) et par voie hépatique sous forme de métabolites inactifs (50 %) [5]. La sélectivité cardiaque du bisoprolol et son absence d'activité stabilisatrice de membrane contribue à réduire la sévérité des symptômes au cours d'intoxication. Néanmoins, elle demeure potentiellement grave : bradycardie, choc cardiogénique [9].

Le vérapamil bloque les canaux calciques lents voltage-dépendants [10,11]. Il a un tropisme cardiaque plutôt que vasculaire, bien que cette cardio-sélectivité disparaisse en cas d'intoxication. Il exerce une action inhibitrice sur l'entrée du calcium dans les cellules myocardiques et la formation de ponts entre l'actine et la myosine [12]. Il provoque une vasodilatation des coronaires, une diminution de la contractilité cardiaque, une diminution des besoins en oxygène du myocarde, et ralentit la conduction auriculo-ventriculaire [10].

Le vérapamil est absorbé à plus de 90 %. Il possède une faible biodisponibilité de 20 à 35 % [10]. Il est lié à plus de 90 % aux protéines plasmatiques et sa demi-vie d'élimination apparente est comprise entre 3 et 7 h. Pour une forme LP, la demi-vie d'élimination est comprise entre 12 et 17 h. Il subit une métabolisation hépatique conduisant à la formation de plus de 13 métabolites [2] dont le plus important est le norvérapamil (par N-déméthylation). Son activité est cependant plus faible que celle de la molécule mère [2,10,13]. L'intérêt du dosage du norvérapamil demeure limité, même s'il peut atteindre des concentrations sériques supérieures à celles de la molécule mère. L'élimination du vérapamil, presque exclusivement sous forme de métabolites, est rénale (70 %) et digestive (30 %).

En cas de surdosage, le vérapamil engendre une hypoperfusion tissulaire généralisée et des rythmopathies, associant une acidose lactique, une insuffisance rénale, des troubles de la conscience, une détresse respiratoire (syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)). Il est ainsi considéré comme l'anti-calcique entraînant les complications cardio-vasculaires les plus graves en cas d'intoxication [12,14].

4 Évolution

Devant cette probable intoxication au β -bloquant, une thérapeutique par glucagon a été initiée dans le but de diminuer rapidement les doses d'adrénaline [15]. Le glucagon activerait l'adénylcyclase myocardique, stimulant ainsi la synthèse d'AMP cyclique cardiaque [16]. Il a été rapidement stoppé en l'absence d'amélioration hémodynamique.

24 heures plus tard, devant l'absence d'améliorations cliniques, un contrôle de la concentration sérique de bisoprolol a été demandé. Par erreur de prescription, un screening large a été

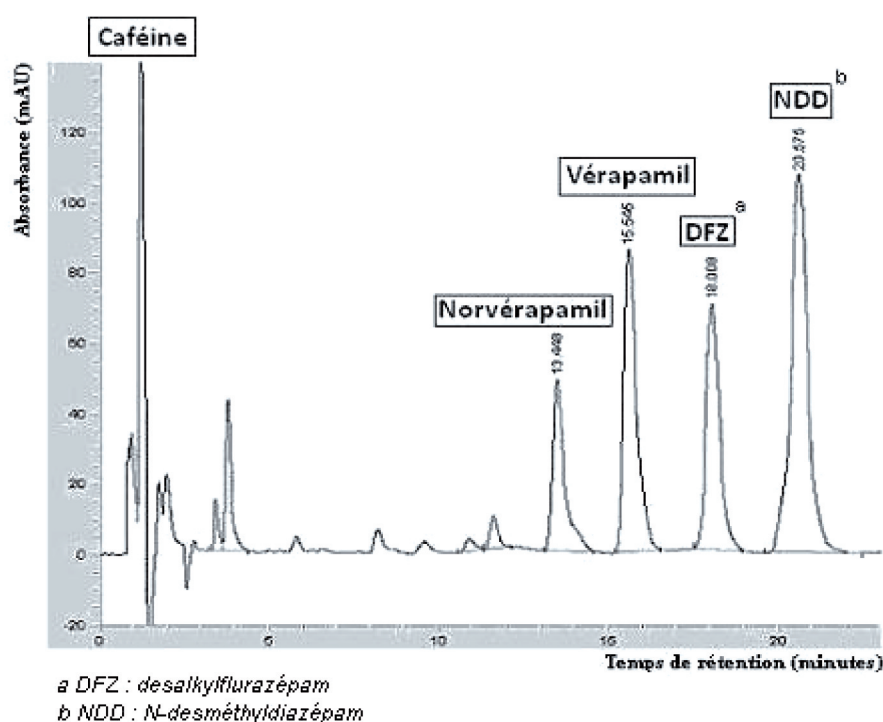


Fig. 2. Chromatogramme obtenu à J1, sur le sang périphérique (sérum) du patient.

réalisé plutôt qu'un dosage spécifique (figure 2). Initialement retrouvées dans les fourchettes thérapeutiques lors du bilan d'entrée, des concentrations toxiques de vérapamil et de norvérapamil ont été détectées (respectivement à 1,23 mg/L et 0,934 mg/L). Des traces de bisoprolol ont été également retrouvées à concentration inférieure à la limite de quantification (<0,01 mg/L).

Devant cette évolution des concentrations toxiques et l'état hémodynamique préoccupant, un relais par noradrénaline et dobutamine a été débuté. Le patient a présenté un SDRA avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 150 mmHg. La radiographie pulmonaire retrouvait des opacités interstitielles bilatérales. L'oxygénodépendance a été importante et a régressé parallèlement aux besoins en amines vasopressives. La noradrénaline n'a pu être arrêtée qu'à J6. Sur le plan rénal, l'hypoperfusion par hypovolémie relative a entraîné une nécrose tubulaire aiguë interstitielle avec une créatininémie à 700 $\mu\text{mol/L}$ (0–115) et une urémie à 36 mmol/L (2,5–7,5). Cette insuffisance rénale a imposé le recours à une hémofiltration continue pendant 48 h, relayée par de l'hémodialyse conventionnelle. Un screening toxicologique de contrôle, effectué le même jour, soit une semaine après l'intoxication, a montré des concentrations thérapeutiques en vérapamil et en norvérapamil respectivement de 0,312 mg/L et de 0,352 mg/L.

Au final, l'évolution somatique a été favorable. Après 9 jours passés en réanimation, et dans ce contexte d'intoxication médicamenteuse volontaire, le patient a été muté dans un service de psychiatrie.

5 Discussion

Dans un contexte de coronaropathie, le traitement de l'hypertension artérielle secondaire repose sur une bi-thérapie au minimum. L'association d'un β -bloquant et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) est recommandée [17,18]. Monsieur G. était traité par β -bloquant, anti-calcique, IEC et anti-aldostérone.

Chez ce patient psychiatriquement instable, la prise en charge de l'hypertension artérielle demeure problématique. En effet, en cas d'intoxication médicamenteuse volontaire, l'effet synergique du β -bloquant et de l'anti-calcique majore le risque d'hypotension artérielle par diminution de la pré-charge et de la post-charge, et la survenue de troubles du rythme.

Devant les concentrations non toxiques de vérapamil lors du bilan d'entrée, l'équipe médicale s'est orientée vers une intoxication mono-médicamenteuse par β -bloquant. En effet, les symptômes cardiaques observés (BAV, hypotension artérielle) pouvaient être expliqués par le seul bisoprolol [15]. Le lendemain, un deuxième screening toxicologique, prévu initialement pour contrôler la décroissance du β -bloquant, a révélé des concentrations hautement toxiques de l'anti-calcique, qui ont ensuite perduré pendant 6 jours.

Plusieurs explications sont avancées pour expliquer cette pharmacocinétique ralentie [2,13]. D'une part, l'ingestion massive de vérapamil aurait pour conséquence un ralentissement de son absorption. De plus, la forme LP et la présence de bézoards, favorisée par cette forme galénique,

entraîneraient logiquement une prolongation de sa libération au cours du temps [10]. La présence de conglo­mé­rats n'a cependant pas pu être affirmée, le patient ayant refusé la réalisation d'une fibroscopie gastro-duodé­nale. Enfin, une intoxication éthylique aiguë concomitante ralentit le transit intestinal [19,20]. Cependant, le patient, éthylique chronique, avait une alcoolémie faible (0,08 g/L) à son admission. Le temps séparant l'admission de l'intoxication médicamenteuse n'était pas connu.

D'autre part, cette pharmacocinétique ralentie aurait également pour origine l'augmentation du volume de distribution (valeurs normales comprises entre 2,5 et 6,5 L/kg) [21]. L'allongement de la demi-vie du médicament serait secondaire à la saturation des cytochromes P450 [12,13]. Une diminution de la clairance hépatique du vérapamil secondaire à l'hypoperfusion hépatique [2], et une diminution de la clairance rénale du norvérapamil [13] seraient potentiellement responsables de l'augmentation progressive des concentrations de la molécule mère et de ses métabolites.

De plus, la double intoxication par cardiotropes a entraîné une défaillance multi-organique secondaire à l'hypoperfusion globale (coma, choc cardiogénique, insuffisance rénale aiguë, SDRA, acidose lactique). Cependant, peu de cas dans la littérature (10 % environ) relatent cette complication respiratoire de type SDRA dans les intoxications au vérapamil. Les mécanismes de cet œdème aigu du poumon (OAP) lésionnel sont mal connus. Une vasodilatation pré-capillaire pulmonaire avec augmentation de la pression trans-capillaire et une augmentation de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires pourrait être à l'origine de cet OAP non-cardiogénique [12,22,23]. L'oxygénodépendance a régressé parallèlement aux besoins en amines vasopressives et probablement donc avec la décroissance des concentrations de bisoprolol et de vérapamil.

Enfin, l'administration de doses multiples de charbon activé aurait pu être proposée du fait de l'intoxication par une forme à libération prolongée et de la sécurité qu'offre l'intubation [24].

Au final, les concentrations toxiques de vérapamil sont apparues après la décroissance des concentrations de bisoprolol, expliquant la persistance, dans le temps, des symptômes cardio-vasculaires. Elles se sont normalisées en une semaine.

6 Conclusion

Il s'agit d'un cas particulier d'intoxication poly-médicamenteuse volontaire par molécules cardiotropes à l'origine d'un coma, d'un choc cardiogénique et d'une insuffisance rénale aiguë. Suite au premier screening toxicologique, un β -bloquant était d'abord mis en cause. Devant l'absence d'amélioration des signes cliniques, un deuxième screening, 24 heures plus tard, a écarté l'hypothèse d'une intoxication isolée au bisoprolol et a révélé une élévation tardive des concentrations sériques de vérapamil LP. Cette cinétique retardée a engendré, à l'admission, un diagnostic incomplet.

Au total, en l'absence de modification des signes cliniques et en présence de forme galénique à libération prolongée, la répétition d'une recherche toxicologique élargie plutôt qu'un

dosage spécifique du bisoprolol initialement suspecté, permet le dépistage et le suivi des intoxications poly-médicamenteuses à cardiotropes.

Conflits d'intérêts. Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Références

- Schulz M, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie*. 2003; 58(7): 447-474.
- Mégarbane B, Karyo S, Abidi K, Delhotal-Landes B, Aout M, Sauder P, Baud FJ. Predictors of mortality in verapamil overdose: usefulness of serum verapamil concentrations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011; 108(6): 385-389.
- Nirogi RV, Kandikere VN, Shrivastava W, Mudigonda K. Quantification of trandolapril and its metabolite trandolaprilat in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry using solid-phase extraction. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2006; 20(24): 3709-3716.
- Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M. Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol enantiomers in humans. *J Pharm Sci*. 1998; 87(3): 289-294.
- De Groote P, Ennezat PV, Mouquet F. Bisoprolol in the treatment of chronic heart failure. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3(4): 431-439.
- Lamraoui M, Geeraerts T, Albaladéjo P, Marty J. Utilisation périopératoire des bêta-bloquants. *Conférences d'Actualisation*. 2004: 69-80.
- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel B, Russell RO, Smith EE 3rd, Weaver WD, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gregoratos G, Smith SC Jr. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee on management of acute myocardial infarction). *Circulation*. 1999; 100(9): 1016-1030.
- Stoschitzky K, Stoschitzky G, Brussee H, Bonelli C, Dobnig H. Comparing beta-blocking effects of bisoprolol, carvedilol and nebivolol. *Cardiology*. 2006; 106(4): 199-206.
- Tracqui A, Kintz P, Mangin P, Lenoir B. Self-poisoning with the beta-blocker bisoprolol. *Hum Exp Toxicol*. 1990; 9(4): 255-256.
- Dawson AH. Class IV antidysrhythmic drugs. In: Dart RC (edition). *Medical toxicology*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004: 695-699.
- Su M, Weiselberg RS. An evidence based approach to beta-blocker and calcium-blocker channel toxicity. *Emergency Medicine Reports: the Practical Journal for Emergency Physicians* 2010; 31(5): 289-300.
- Mégarbane B, Baud FJ. Intoxication par inhibiteur calcique : une intoxication sévère avec des traitements spécifiques en cours de développement. *Urgence Pratique*. 2008; 86: 5-10.
- Buckley CD, Aronson JK. Prolonged half-life of verapamil in a case of overdose: implications for therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 1995; 39(6): 680-683.

14. De Witt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. *Toxicol Rev.* 2004; 23(4): 223–238.
15. Anderson AC. Management of beta-adrenergic blocker poisoning. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2008; 9: 4–16.
16. Deleau N, Conort O, Iaria P. Correction par le glucagon d'une bradycardie jonctionnelle sévère. *Journal de Pharmacie Clinique.* 1998; 17(3): 175–177.
17. Perrot S. Thérapeutique pratique. Paris : Medline 2011 : 173–178.
18. Perlemuter L, Perlemuter G. Guide de thérapeutique. Paris : Elsevier Masson 2010: 192–193.
19. Expertise collective. Alcool : effet sur la santé. 2001. Document consulté sur le site http://loraddict.org/Files/15_inserm_20alcool_202001.pdf le 20 juillet 2011.
20. Linnoila M, Mattila MJ, Kitchell BS. Drug interactions with alcohol. *Drugs.* 1979; 18(4): 299–311.
21. Baselt RC. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 8th edition. Foster City, CA: Biomedical Publications 2008.
22. Sami Karti S, Ulusoy H, Yandi M, Gündüz A, Koşucu M, Erol K, Ratip S. Non-cardiogenic pulmonary oedema in the course of verapamil intoxication. *Emerg Med J.* 2002; 19(5): 458–459.
23. Brass BJ, Winchester-Penny S, Lipper BL. Massive verapamil overdose complicated by noncardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med.* 1996; 14(5): 459–461.
24. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F. Intoxication grave par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation.* 2006; 15(5): 332-342.