

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2015

THÈSE N°

# Intoxications aux digitaliques

Evaluation de la morbi-mortalité chez les patients admis au CHU  
de Limoges de 2010 à 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 4 septembre 2015

par

**Vincent BIGRAT**

né le 16/07/1988, à La Châtre

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Marie-Laure LAROCHE .....Présidente  
M. le Professeur Patrice VIROT..... Juge  
M. le Docteur Achille TCHALLA..... Juge  
M. le Docteur Henri Hani KARAM..... Directeur  
Mme le Docteur Christine VALLEJO..... Membre invité



UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2015

THÈSE N°

**Intoxications aux digitaliques**  
**Evaluation de la morbi-mortalité chez les patients admis au CHU  
de Limoges de 2010 à 2014**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 4 septembre 2015

par

**Vincent BIGRAT**

né le 16/07/1988, à La Châtre

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Marie-Laure LAROCHE .....Présidente  
M. le Professeur Patrice VIROT..... Juge  
M. le Docteur Achille TCHALLA..... Juge  
M. le Docteur Henri Hani KARAM..... Directeur  
Mme le Docteur Christine VALLEJO..... Membre invité



Le 1<sup>er</sup> septembre 2014

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS :  
Monsieur le Professeur Marc LASKAR  
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU  
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :**

<b>ABOYANS</b> Victor (CS)	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul ( <b>SUR. 31.08.2015</b> )	OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul ( <b>SUR. 31.08.2016</b> )	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves (CS)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe (CS)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
<b>BONNAUD</b> François ( <b>SUR. 31.08.2015</b> )	PNEUMOLOGIE
<b>BORDESSOULE</b> Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe (CS)	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry (CS)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe (CS)	UROLOGIE
<b>ESSIG</b> Marie (CS)	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure (CS)	MEDECINE INTERNE
<b>FEUILLARD</b> Jean (CS)	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAINANT</b> Alain ( <b>SUR. 31.08.2017</b> )	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE

**LAROCHE** Marie-Laure  
**LASKAR** Marc (CS)  
  
**LIENHARDT-ROUSSIE** Anne (CS)  
**LOUSTAUD-RATTI** Véronique  
**MABIT** Christian  
**MAGY** Laurent  
**MARQUET** Pierre (CS)  
**MATHONNET** Muriel  
**MELLONI** Boris (CS)  
**MERLE** Louis (**SUR. 31.08.2015**)  
**MOHTY** Dania  
**MONTEIL** Jacques (CS)  
**MOREAU** Jean-Jacques(CS)  
**MOUNAYER** Charbel  
**NATHAN-DENIZOT** Nathalie (CS)  
**PARAF** François (CS)  
**PLOY** Marie-Cécile (CS)  
**PREUX** Pierre-Marie  
  
**ROBERT** Pierre-Yves (CS)  
**SALLE** Jean-Yves (CS)  
**SAUTEREAU** Denis (CS)  
**STURTZ** Franck (CS)  
**TEISSIER-CLEMENT** Marie-Pierre  
  
**TREVES** Richard  
**TUBIANA-MATHIEU** Nicole (CS)  
**VALLEIX** Denis(CS)  
**VERGNENEGRE** Alain (CS)  
  
**VERGNE-SALLE** Pascale  
**VIGNON** Philippe  
**VINCENT** François (CS)  
**VIROT** Patrice (**SUR. 31.08.2016**)  
**WEINBRECK** Pierre (CS)  
**YARDIN** Catherine (CS)

PHARMACOLOGIE CLINIQUE  
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-  
 VASCULAIRE  
 PEDIATRIE  
 HEPATOLOGIE  
 ANATOMIE  
 NEUROLOGIE  
 PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE  
 CHIRURGIE DIGESTIVE  
 PNEUMOLOGIE  
 PHARMACOLOGIE CLINIQUE  
 CARDIOLOGIE  
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE  
 NEUROCHIRURGIE  
 RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE  
 ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION  
 MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE  
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE  
 ET PREVENTION  
 OPHTALMOLOGIE  
 MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION  
 GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES  
 METABOLIQUES  
 RHUMATOLOGIE  
 CANCEROLOGIE  
 ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE  
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE  
 DE LA SANTE et PREVENTION  
 THERAPEUTIQUE  
 REANIMATION  
 PHYSIOLOGIE  
 CARDIOLOGIE  
 MALADIES INFECTIEUSES  
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel  
**BARRAUD** Olivier  
**BOURTHOUMIEU** Sylvie  
**BOUTEILLE** Bernard  
**CHABLE** Hélène  
**DURAND** Karine  
**DURAND-FONTANIER** Sylvaine  
**ESCLAIRE** Françoise  
**HANTZ** Sébastien  
**LE GUYADER** Alexandre  
  
**LIA** Anne-Sophie  
**MARIN** Benoît  
  
**QUELVEN-BERTIN** Isabelle  
**TCHALLA** Achille

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE  
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
 CYTOLOGIE et HISTOLOGIE  
 PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 BIOLOGIE CELLULAIRE  
 ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)  
 BIOLOGIE CELLULAIRE  
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-  
 VASCULAIRE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et  
 PREVENTION  
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE  
 GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

**TERRO** Faraj  
**WOILLARD** Jean-Baptiste

BIOLOGIE CELLULAIRE  
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G**  
**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

**PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE**  
**BUCHON** Daniel

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

**DUMOITIER** Nathalie  
**PREVOST** Martine

MEDECINE GENERALE  
MEDECINE GENERALE

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

**MENARD** Dominique

MEDECINE GENERALE

# REMERCIEMENTS

A Mme le Professeur Marie-Laure LAROCHE

*Professeur des universités – praticien hospitalier : Pharmacologie clinique*

Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et pour l'intérêt que vous avez porté pour ce travail. Je vous en suis très reconnaissant.

A M. le Professeur Patrice VIROT

*Professeur des universités – praticien hospitalier : Cardiologie*

C'est un grand honneur que de vous compter parmi mon jury. Soyez assuré de mon profond respect.

A M. le Docteur Achille TCHALLA

*Maître de conférence des universités – praticien hospitalier : Gériatrie et biologie du vieillissement*

Un très grand merci pour votre gentillesse et votre disponibilité. Merci de m'avoir accompagné dans ce travail et pour vos précieux conseils qui m'ont permis d'avancer.

A M. le Docteur Henri-Hani KARAM

*Praticien hospitalier : Service d'accueil des urgences et SAMU 87*

Merci de m'avoir épaulé et guidé dans ce travail. Merci pour ta gentillesse et le temps que tu m'as accordé dans la direction de cette thèse.

A Mme le Docteur Christine VALLEJO

*Praticien hospitalier : Service d'accueil des urgences*

Merci de m'avoir accompagné tout au long du DESC de médecine d'urgence et de m'avoir fait aimer cette spécialité. Je suis heureux de vous compter dans mon jury.

**Merci à tous pour l'honneur que vous me faites de lire et de juger mon travail.**

## Merci aussi...

A mes parents, Patricia et Jean-Pierre. Sans vous je n'aurais jamais réussi mes études de médecine. Vous avez été là à chaque instant pour m'encourager. C'est grâce à vous si j'en suis arrivé là, je suis fier de vous...

A mes oncles, tantes et toute la famille, merci pour votre soutien.

A ma grand-mère Suzanne.

A ma grand-mère Christiane et mes grands-pères Robert et Raymond. Je suis sûr que vous continuez à veiller sur moi de là-haut...

A, sans aucun doute, ma future belle-famille, sans oublier Alto.

A tous mes collègues et amis du DESC, Alex, Amélie, Marion, Julie, Anne, Thomas, Tim, vivement les prochains congrès et séminaires pour d'autres fous rires.

A mes amis, Christel et Thomas, Nolwenn et Damien, Yaya et mes potes de promo, Lolo, Vincent, Elie et tous les autres, vous vous reconnaitrez j'en suis sûr... Je pense que nous avons tissé des liens plus que forts durant ces longues études.

A tous mes collègues, médecins, infirmières et aides-soignants des Urgences et du SAMU de Limoges mais aussi toutes les équipes des Urgences, du SAMU et de la réanimation de Guéret. Grâce à vous mes stages ont été des plus agréables.

Et enfin, à celle qui m'a supporté, celle qui a fait tant d'efforts pour me faciliter la vie et qui était là dans les moments difficiles, (je compte bien te le rendre tout au long de la belle vie qui nous attend), à ma p'tite femme, Samantha.

Sans oublier tous ceux que j'ai oubliés...

*« Rien n'est impossible... »*

# DROITS D'AUTEUR

Droits d'auteur réservés.

Toute reproduction sans accord exprès de l'auteur à des fins autres que strictement personnelles est prohibée.

OU



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Paternité-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS .....	5
DROITS D'AUTEUR .....	7
SOMMAIRE .....	8
INTRODUCTION .....	13
<i>PARTIE I GENERALITES</i> .....	15
LES DIGITALIQUES .....	16
1. Historique .....	16
2. Origine .....	17
2.1. Botanique .....	17
2.2. Incidence .....	18
3. Pharmacologie .....	18
3.1. Structure chimique .....	18
3.2. Présentations .....	19
3.3. Pharmacocinétique et métabolisme .....	19
3.3.1. Résorption digestive .....	20
3.3.2. Liaison protéique .....	20
3.3.3. Distribution tissulaire .....	20
3.3.4. Catabolisme .....	20
3.3.5. Elimination .....	20
3.3.6. Cinétique .....	20
4. Mécanismes d'action .....	21
4.1. Interactions avec la pompe NaK-ATPase .....	21
4.1.1. La pompe NaK-ATPase .....	21
4.1.2. Interaction avec les digitaliques .....	21
4.2. Effets au niveau cardiaque .....	22
4.2.1. Action sur le système nerveux autonome .....	22
4.2.2. Conséquences .....	22
4.2.3. Manifestations électrocardiographiques normales .....	23
4.3. Effets extracardiaques .....	24
4.3.1. Action sur le système vasculaire .....	24
4.3.2. Action sur le territoire splanchnique .....	24
4.3.3. Action au niveau rénal .....	25
4.3.4. Action sur les autres viscères .....	25
5. Indications .....	25
5.1. Etudes et controverses .....	25
5.2. Indications actuelles .....	26
5.3. Particularités .....	28
5.4. Posologie .....	29
5.5. Dosage .....	29
5.5.1. Digoxinémie .....	29
5.5.2. Méthodes de dosage .....	30
5.5.3. Causes d'erreur .....	30
6. Interactions et contre-indications .....	30
6.1. Interactions médicamenteuses .....	30
6.2. Autres interactions et précautions d'emploi .....	31
6.3. Contre-indications absolues .....	31
7. Cas particuliers .....	32

7.1.	Gériatrie .....	32
7.2.	Pédiatrie.....	33
7.3.	Grossesse.....	33
L'INTOXICATION AUX DIGITALIQUES .....		34
1.	Historique.....	34
2.	Origine .....	34
2.1.	Substances en cause .....	34
2.2.	Incidence.....	35
3.	Physiopathologie .....	36
4.	Seuils de toxicité.....	36
5.	Manifestations biologiques .....	37
6.	Signes cliniques.....	38
6.1.	Manifestations digestives.....	38
6.2.	Manifestations neurosensorielles .....	38
6.2.1.	Signes généraux.....	38
6.2.2.	Signes neurologiques .....	38
6.2.3.	Signes neuropsychiatriques .....	38
6.2.4.	Signes ophtalmologiques .....	38
6.3.	Manifestations cardiaques .....	39
6.3.1.	Troubles de conduction .....	39
6.3.2.	Troubles de l'automatisme .....	40
6.3.3.	Autres anomalies électrocardiographiques .....	42
6.4.	Autres manifestations .....	42
6.4.1.	Atteinte rénale .....	42
6.4.2.	Manifestations rares .....	42
7.	Critères de gravité et facteurs pronostiques.....	43
7.1.	Age.....	43
7.2.	Sexe.....	43
7.3.	Kaliémie .....	43
7.4.	Bloc auriculo-ventriculaire.....	43
7.5.	Antécédents cardiaques .....	43
7.6.	Autres facteurs.....	43
8.	Cas particuliers.....	44
8.1.	Gériatrie .....	44
8.2.	Pédiatrie.....	44
8.3.	Grossesse.....	45
9.	Comparaison entre surdosages et intoxications aiguës.....	45
TRAITEMENT DE L'INTOXICATION .....		47
1.	Prise en charge initiale .....	47
1.1.	Examen clinique.....	47
1.2.	Examens complémentaires .....	47
2.	Traitement conventionnel .....	47
2.1.	Décontamination digestive.....	47
2.1.1.	Lavage gastrique .....	48
2.1.2.	Le charbon activé .....	48
2.2.	Hémodialyse et hémoperfusion .....	48
2.3.	Traitement symptomatique .....	48
2.3.1.	Correction des désordres hydro-électrolytiques.....	48
2.3.2.	Traitement des complications cardiaques.....	48
2.3.2.1.	Médicamenteux .....	48
2.3.2.2.	Mécanique .....	49
3.	Traitement spécifique par immunothérapie (anticorps antidigitaliques).....	50
3.1.	Historique et origine .....	50
3.2.	Pharmacologie .....	51
3.2.1.	Structure chimique et synthèse .....	51
3.2.2.	Présentations et prix.....	52
3.2.3.	Pharmacocinétique et métabolisme .....	53

3.2.3.1.	Liaison .....	53
3.2.3.2.	Distribution.....	53
3.2.3.3.	Elimination .....	53
3.2.3.4.	Cinétique .....	53
3.3.	Mécanismes d'action .....	53
3.4.	Apparition du traitement préventif.....	54
3.5.	Indications et critères d'utilisation .....	54
3.6.	Posologie .....	56
3.7.	Contre-indications, effets indésirables et causes d'échecs .....	58
3.7.1.	Contre-indications.....	58
3.7.2.	Effets indésirables .....	58
3.7.3.	Causes d'échec .....	58
4.	Cas particuliers.....	58
4.1.	Gériatrie .....	58
4.2.	Pédiatrie.....	59
4.2.1.	Traitement conventionnel .....	59
4.2.2.	Traitement par anticorps antidigitaliques.....	59
4.3.	Grossesse et allaitement .....	59
4.4.	Insuffisance rénale.....	60
5.	Autres traitements .....	60
6.	Surveillance .....	60
7.	Limites du traitement par anticorps antidigitaliques .....	61
 <i>PARTIE II ETUDE</i> .....		 62
 INTRODUCTION ET OBJECTIFS		
ETUDE DESCRIPTIVE DES INTOXICATIONS AUX DIGITALIQUES AU CHU DE LIMOGES		63
 METHODES .....		 64
1.	Type d'étude.....	64
2.	Cadre et contexte .....	64
3.	Méthode de recueil.....	64
4.	Population de l'étude.....	65
4.1.	Critères d'inclusion.....	65
4.2.	Critères d'exclusion.....	65
5.	Critère principal de jugement .....	65
6.	Variables étudiées .....	65
6.1.	Incidence et prévalence.....	65
6.2.	Le patient .....	65
6.3.	L'intoxication aux digitaliques .....	66
6.4.	La prise en charge de l'intoxication .....	66
 RESULTATS.....		 67
1.	Flow-Chart.....	67
2.	Population totale.....	68
2.1.	Incidence et prévalence .....	68
2.2.	Données socio-démographiques .....	69
2.3.	Données clinico-biologiques .....	73
2.4.	Stratégie thérapeutique .....	76
2.5.	Devenir des patients .....	80
2.6.	Mortalité .....	80
3.	Population selon le contexte de diagnostic .....	81
3.1.	Population des urgences adultes.....	81
3.1.1.	Incidence et prévalence.....	81
3.1.2.	Données socio-démographiques.....	82
3.1.3.	Données clinico-biologiques .....	82
3.1.4.	Stratégie thérapeutique .....	82
3.1.5.	Devenir des patients .....	84

3.1.6.	Mortalité .....	85
3.2.	Population de MCO (Médecine, Chirurgie, gynéco-Obstétrique et autres) .....	85
3.2.1.	Incidence et prévalence .....	85
3.2.2.	Données socio-démographiques .....	86
3.2.3.	Données clinico-biologiques .....	86
3.2.4.	Stratégie thérapeutique .....	86
3.2.5.	Devenir des patients .....	88
3.2.6.	Mortalité .....	89
4.	Population selon la stratégie de prise en charge .....	89
4.1.	Incidence et prévalence .....	89
4.2.	Patients antidotés .....	90
4.2.1.	Données socio-démographiques .....	90
4.2.2.	Données clinico-biologiques .....	90
4.2.3.	Stratégie thérapeutique .....	90
4.2.4.	Devenir des patients .....	91
4.2.5.	Mortalité .....	91
4.2.6.	Impact médico-économique .....	92
4.3.	Patients non antidotés .....	92
4.3.1.	Données socio-démographiques .....	92
4.3.2.	Données clinico-biologiques .....	92
4.3.3.	Stratégie thérapeutique .....	92
4.3.4.	Devenir des patients .....	93
4.3.5.	Mortalité .....	94
4.3.6.	Impact médico-économique .....	94
5.	Autres populations .....	95
6.	Statistiques comparatives .....	95
6.1.	Incidences et prévalence .....	95
6.2.	Stratégie thérapeutique .....	96
6.3.	Durée moyenne de séjour .....	96
6.4.	Mortalité .....	97
<b>DISCUSSION</b> .....		<b>98</b>
1.	Principaux résultats .....	98
1.1.	Incidence et prévalence .....	98
1.2.	Données socio-démographiques .....	98
1.3.	Données clinico-biologiques .....	99
1.4.	Stratégie thérapeutique .....	99
1.5.	Devenir des patients .....	100
1.6.	Mortalité .....	100
1.7.	Sous-groupes .....	100
1.7.1.	Population selon le contexte de diagnostic .....	100
1.7.2.	Population selon la stratégie de prise en charge .....	100
1.7.3.	Autres populations .....	101
2.	Validité interne et externe .....	101
2.1.	Limites de l'étude .....	101
2.2.	Forces de l'étude .....	102
3.	Cohérence externe .....	102
3.1.	Caractéristiques épidémiologiques .....	102
3.2.	Stratégie thérapeutique .....	104
3.3.	Devenir des patients et mortalité .....	104
3.4.	Impact médico-économique .....	105
4.	Synthèse et perspectives .....	105
<b>CONCLUSION</b> .....		<b>110</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....		<b>112</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....		<b>123</b>

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	127
TABLE DES TABLEAUX .....	127
ANNEXE .....	130
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	131

# *INTRODUCTION*

# INTRODUCTION

La toxicologie est un domaine de la médecine d'urgence assez méconnu et délaissé, qui comporte pourtant des versants très intéressants de par la clinique très riche des intoxications et la pluridisciplinarité de leur prise en charge.

Les digitaliques sont des médicaments anti-arythmiques très anciens mais toujours prescrits de nos jours.

De ce fait, on rencontre encore des cas d'intoxications qui restent peu fréquents mais non négligeables.

En outre, la mortalité aujourd'hui est voisine de 7,6% malgré une prise en charge bien protocolisée et l'avènement de la stratégie prophylactique qui avait pour objectif de réduire cette morbi-mortalité en élargissant les indications et en recommandant d'administrer le plus tôt possible l'immunothérapie antidigitalique.

La cause principale de cette stagnation de la mortalité est la nette sous-utilisation des anticorps anti-digitaliques en partie par la sous-estimation des critères de gravité et de pronostic.

Plusieurs autres raisons, qui seront développées dans ce travail, peuvent expliquer cette lacune dans la thérapeutique, mais la principale est économique.

Les données épidémiologiques sont plutôt pauvres dans ce domaine alors que la littérature concernant l'immunothérapie est assez riche.

Ce travail propose donc d'établir un état des lieux des intoxications aux digitaliques au CHU de Limoges de 2010 à 2014 en décrivant les caractéristiques épidémiologiques de cette pathologie.

Nous tenterons également d'apporter quelques données concernant les stratégies thérapeutiques mises en place, l'impact de l'intoxication sur le devenir des patients, la mortalité et l'impact médico-économique de l'utilisation de l'antidote.

Dans un premier temps, nous développerons des généralités à propos des digitaliques, de l'intoxication et de son traitement.

Puis, dans un second temps, nous présenterons donc une étude descriptive sur les intoxications aux digitaliques au CHU de Limoges.

# *PARTIE I*

# *GENERALITES*

# LES DIGITALIQUES

## 1. Historique

C'est en 1775 que William Withering, médecin et botaniste anglais [1], étudie pour la première fois les digitaliques. Il en ressortira un traité très célèbre en 1785 : *"An account of the Foxglove, and some of its medical uses : with practical remarks on dropsy, and other diseases"* [2], véritable point de départ dans l'utilisation de cette thérapeutique. Pourtant la digitale est utilisée à visée médicale depuis le début du 16<sup>ième</sup> siècle et est introduite dans la pharmacopée de Londres en 1664, avant de disparaître en 1745 devant ses effets toxiques [3]. C'est finalement vers la fin du 18<sup>ième</sup> siècle que sont réintroduits les digitaliques.

Pendant plus d'un siècle, ils sont initialement utilisés dans le traitement des œdèmes avec tachyarythmie complète. Puis, dans les années 1920, avec les travaux de Christian, Luten et Marvin, on s'intéresse aux bénéfiques thérapeutiques obtenus dans l'insuffisance cardiaque en rythme sinusal. Dans les années 40, on commence à comprendre les effets hémodynamiques des digitaliques. Puis, une période de doute s'installe quant à leur efficacité, à travers des études discutables sur le plan méthodologique, avant que des essais en aveugle apparaissent dans les années 60, remettant au goût du jour leur intérêt thérapeutique. Il faudra attendre 1964, pour que Repke comprenne que les récepteurs des digitaliques sont les pompes Na-K ATPase [4].

L'histoire retiendra également l'implication des digitaliques dans les toiles de l'illustre peintre Vincent van Gogh. En effet, à la fin du 19<sup>ième</sup> siècle, la digitale fut également préconisée dans le traitement de l'épilepsie et il n'est pas impossible que le peintre eu l'expérience de ce traitement dans le cadre de ses troubles neurologiques. Cela expliquerait, pour certains, la prédominance du jaune et l'existence de halos dans ses dernières toiles, faisant évoquer un surdosage [5]. L'une de ses toiles représente son médecin qui tiendrait une branche de digitale [6] :

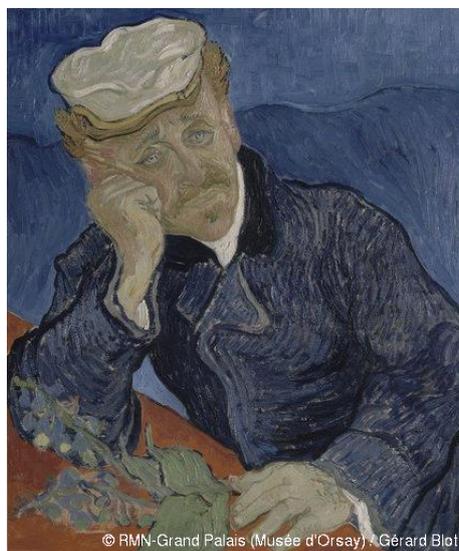


Figure 1 : Le docteur Paul Gachet, Vincent van Gogh, 1890, Musée d'Orsay, Paris [7].

## 2. Origine

### 2.1. Botanique

Les digitaliques sont extraits d'une plante, la digitale (foxglove en anglais) encore appelée doigtier de Notre-Dame ou gantelet, qui présente 4 espèces, 3 spontanées en France, *Digitalis purpurea* (digitale pourpre), *lutea* (jaune) et *grandiflora* (à grande fleurs), et une espèce cultivée, *Digitalis lanata* (laineuse) principale matière première pour l'extraction des digitaliques [8]. On la trouve dans les terrains siliceux (Massif Armoricaïn, Normandie, Vosges, Massif central, Pyrénées [9]), dans des stations mi-ombragées : talus, lieux incultes, coupes de bois, clairières et lisières de bois [5]. La digitale se rencontre en Europe, au nord-ouest Africain ainsi qu'en Asie centrale et de l'ouest [10].

Il s'agit d'une plante herbacée bisannuelle ou pluriannuelle dont la hampe florale peut atteindre 1,5 m. Les feuilles sont ovales, finement crénelées, la face inférieure très pubescente conférant une couleur vert grisâtre et un toucher velouté. On décrit la présence d'un réseau particulièrement dense de nervures très saillantes d'où un aspect gaufré. Les feuilles sont en rosette la 1<sup>ère</sup> année, puis alternes sur la tige dressée. Les fleurs sont en forme de « doigt de gant », à corolle pourpre extérieurement, en grappe allongée. A l'intérieur, se trouvent 4 étamines. La plante entière est toxique. On la confond souvent avec les feuilles de Bourrache et de Consoude utilisées en salade. Le meilleur critère de distinction est le toucher des feuilles, velouté et très doux chez la digitale, particulièrement rêche chez les deux autres [9].

La dose toxique est difficile à apprécier. Une feuille fraîche (environ 8 g) contient de 1,6 à 4,8 mg de substance active [5].



Figure 2 : Digitale pourpre [8].

## 2.2. Incidence

Très peu de chiffres sont retrouvés à ce sujet. On sait que depuis plusieurs années la consommation de digitaliques stagne, voire subit une légère diminution, avec l'arrivée de nouvelles substances sur le marché. Toutefois en 1991, les digitaliques représentaient le 11<sup>ième</sup> médicament le plus prescrit aux Etats-Unis [11]. En France, en 2013, 51% des personnes âgées (plus de 65 ans) ont acheté en un mois au moins un médicament cardiovasculaire, les digitaliques arrivant en 3<sup>ième</sup> position [12]. Des études récentes de prescription ont noté qu'au moins un tiers des patients insuffisants cardiaques et/ou en fibrillation auriculaire avaient un traitement digitalique au long cours [13].

## 3. Pharmacologie

### 3.1. Structure chimique

La digoxine, la digitoxine et le deslanoside, principaux digitaliques, sont de la famille des glucosides cardiotoniques.

La digoxine et le deslanoside proviennent de la digitale laineuse. Elle renferme un précurseur essentiel, le lanatoside C. Après perte d'une molécule de glucose et désacétylation, il donne un digoxoside formé d'une génine, la digoxigénine, et d'une fraction osidique faite de 3 molécules de digitoxose. La dénomination commune internationale (DCI) de ce digoxoside est la digoxine, commercialisée sous le nom de Digoxine® [4].

Après désacétylation simple, le lanatoside C donne un autre digoxoside, le désacétylanatoside C, dont la DCI est le deslanoside, commercialisé autrefois sous le nom de Cédilanide®, maintenant retiré du marché [4].

La digitoxine provient de la digitale pourpre. Elle renferme un précurseur, le désacétylanatoside A. Après perte d'une molécule de glucose, il donne le digitoxoside formé d'une génine, la digitoxigénine, et d'une fraction osidique faite de 3 molécules de digitoxose. Sa DCI est la digitoxine, commercialisée autrefois sous le nom de Digitaline®, maintenant retirée du marché [4].

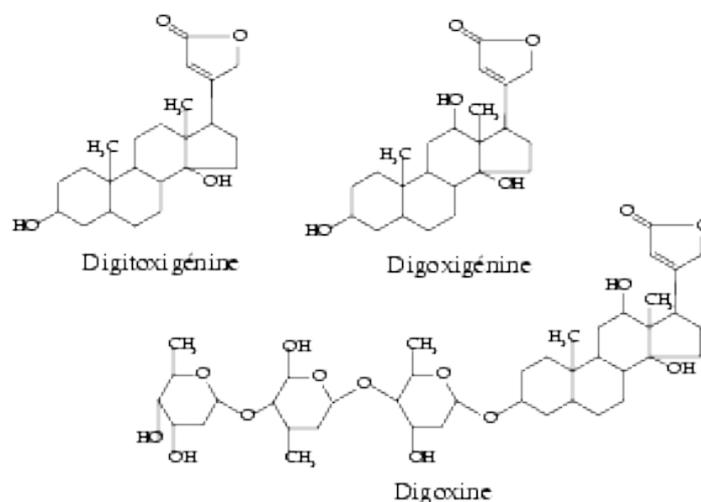


Figure 3 : Formule développée de la Digoxine [14].

### 3.2. Présentations

On retrouve les digitaliques sous les formes suivantes en France [15] :

- Formes orales :
  - o Digoxine Nativelle® :
    - comprimés à 0,25 mg, blancs, en boîte de 30 (2,75 €)
    - solution buvable à usage pédiatrique, en gouttes, à 5 µg/0,1 ml, en flacon de 60 ml, avec pipette doseuse graduée (2,52 €)
  - o Hémigoxine Nativelle® :
    - comprimés à 0,125 mg, boîte de 30 (2,75 €)
- Formes parentérales :
  - o Digoxine Nativelle® :
    - ampoules de 2 ml, à 0,5 mg/2 ml, en boîte de 6 (7,05 €)

La forme parentérale pédiatrique de Digoxine Nativelle® a été retirée du marché en 2005, la Digitaline Nativelle® (seule contenant la digitoxine) en 2003, ainsi que d'autres spécialités comme le Cédilanide® ou l'Acyllanide® [16].

On trouve également la digoxine en traitement homéopatique, non soumis à ordonnance, sous le nom Digitalis purpurea®, sous la forme de granules, de poudre, de solution buvable et aussi de pommade.



Figure 4 : Ancien flacon de Digitaline Nativelle® [17].

Aux Etats-Unis, on trouve les spécialités Lanoxin®, Lanoxicaps®, Digitek®.

### 3.3. Pharmacocinétique et métabolisme

Même si la digitoxine n'est plus sur le marché, il semble intéressant de traiter également de cette molécule.

### 3.3.1. Résorption digestive

Celle de la digoxine est de l'ordre de 70-80%, essentiellement dans l'intestin grêle. Le pic maximal de concentration plasmatique se situe entre 90 min et 5 h.

Celle de la digitoxine est de presque 100% du fait de sa forte liposolubilité, essentiellement au niveau du jéjunum. Le pic maximal de concentration plasmatique se situe entre 1 et 2 h [4].

### 3.3.2. Liaison protéique

Essentiellement sur la sérum-albumine.

20 à 30% pour la digoxine. Seule sa forme libre est active.

90% pour la digitoxine. Seule la forme libre est active également ce qui explique la nécessité de taux plasmatiques thérapeutiques beaucoup plus élevés [4].

### 3.3.3. Distribution tissulaire

Digoxine et digitoxine se fixent sur le cœur, les muscles squelettiques, les poumons, les reins et le foie, la fixation myocardique étant la plus importante.

Elles traversent peu la barrière hémato-encéphalique, mais très facilement la barrière placentaire [4].

Volume de distribution : 5,6 l/kg pour la digoxine, 0,56 l/kg pour la digitoxine [18].

### 3.3.4. Catabolisme

Seul 10% de la digoxine est métabolisée. Toutefois, environ 10% des sujets peuvent métaboliser jusqu'à 55% de la dose ingérée du fait de la biotransformation par *Lactobacillus* *lentum*, constituant de la flore intestinale.

La digitoxine, elle, est dégradée à hauteur de 75 à 90% au niveau hépatique, en métabolites inactifs [4].

### 3.3.5. Elimination

90% de la digoxine ingérée est éliminée sous forme intacte dans les urines, de façon proportionnelle au taux de filtration glomérulaire et à la clairance de la créatinine.

Sa demi-vie plasmatique est de 36 h.

La digitoxine est éliminée par 2 voies : le catabolisme hépatique, et sous forme inchangée dans les urines (15% de la dose ingérée) et les selles (2%).

Sa demi-vie plasmatique est de 7,6 jours en moyenne [4].

### 3.3.6. Cinétique

L'effet thérapeutique de la digoxine apparaît entre 1 et 2 h (15-30 min en intraveineux), pour un pic à 6 h (1-5 h), pendant 4 à 5 jours.

Celui de la digitoxine apparaît entre 4 et 6 h (25-120 min en intraveineux), pour un pic à 9 h (4-12 h), pendant 14 à 21 jours [4].

## 4. Mécanismes d'action

Après des décennies de controverse, un consensus a émergé approuvant que les effets des glucosides cardiotoniques résultent essentiellement de la liaison et de l'inhibition de la pompe NaK-ATPase, qui maintient normalement un taux intracellulaire élevé de potassium et un taux intracellulaire faible de sodium, dans les cellules cardiaques comme dans d'autres cellules [19].

### 4.1. Interactions avec la pompe NaK-ATPase

#### 4.1.1. La pompe NaK-ATPase

Il s'agit d'une enzyme commune aux membranes cytoplasmiques de toutes les cellules animales. C'est un complexe protéique constitué de deux sous-unités alpha et deux sous-unités bêta. Alors que le rôle de la sous-unité bêta est inconnue, la sous-unité alpha est appelée catalytique car elle porte le site d'hydrolyse de l'ATP (adénosine triphosphate) et tous les sites de fixation d'ions et des glucosides cardiotoniques.

Elle comporte sur sa face cytoplasmique un site fixant le sodium ( $\text{Na}^+$ ), un site de phosphorylation et un site de liaison de l'ATP. Sur sa face extracellulaire, elle comporte un site de fixation des glucosides cardiotoniques et un site fixant le potassium ( $\text{K}^+$ ).

Au cours du cycle d'hydrolyse de l'ATP, en présence de  $\text{Na}^+$  et de magnésium ( $\text{Mg}^{++}$ ), l'ATP subit une transphosphorylation. Le  $\text{K}^+$  se fixe alors, avec élimination d'un  $\text{Na}^+$ . Le  $\text{Na}^+$  est transféré de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule, inversement pour le  $\text{K}^+$ .

3 ions  $\text{Na}^+$  sont échangés contre 2 ions  $\text{K}^+$  [4].

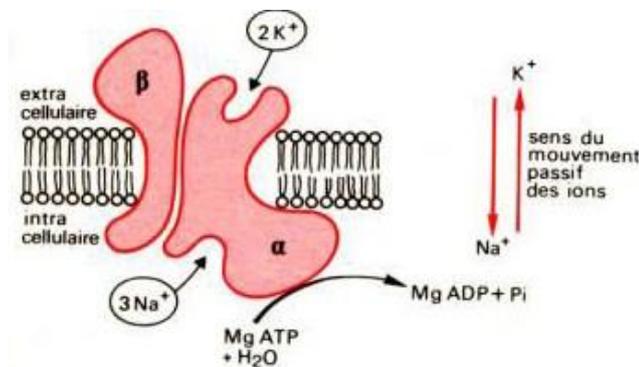


Figure 5 : Pompe NaK-ATPase [20].

#### 4.1.2. Interaction avec les digitaliques

Les digitaliques vont se fixer sur la pompe NaK-ATPase et vont ainsi l'inhiber, de façon réversible. Il en résulte une augmentation du  $\text{Na}^+$  intracellulaire et du potassium extracellulaire. S'en suit une augmentation du calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) intracellulaire par retentissement sur l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ . A l'état de base, les échanges ioniques transmembranaires permettent la création d'un potentiel d'action cellulaire et donc de l'influx nerveux. La surcharge en  $\text{Ca}^{++}$  intracellulaire va donc entraîner une accélération de la dépolarisation [13].

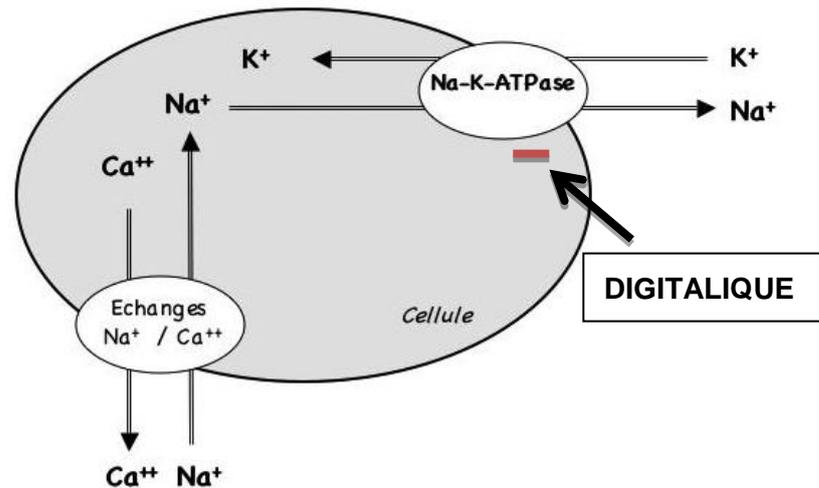


Figure 6 : Interaction digitaliques/NaK-ATPase [21].

## 4.2. Effets au niveau cardiaque

Les digitaliques agissent sur le cœur par action « locale », directe, par l'inhibition de la pompe NaK-ATPase sur les cellules myocardiques, que nous venons de décrire, et par action « extracardiaque », indirecte, par l'intermédiaire du système nerveux autonome.

### 4.2.1. Action sur le système nerveux autonome

A dose thérapeutique, les digitaliques potentialisent l'arc baroréflexe par sensibilisation des barorécepteurs et des mécanorécepteurs cardio-pulmonaires. L'abaissement des pressions seuils d'activation des terminaisons nerveuses mécano-sensibles induit une stimulation vagale et une réduction de l'activité sympathique. Ce mécanisme n'est pas clairement compris chez l'homme. La sensibilisation des barorécepteurs découle probablement d'une inhibition de la pompe NaK-ATPase à leur niveau. Mais il semble que d'autres mécanismes soient mis en jeu.

A dose élevée et notamment toxique, les digitaliques peuvent induire, au contraire, une stimulation sympathique par action au niveau des centres sympathiques bulbaires, à l'origine des troubles du rythme [4].

### 4.2.2. Conséquences

L'effet « direct » au niveau cardiaque implique principalement un effet inotrope (force de contraction) et bathmotrope (excitabilité) positifs [13].

L'effet « indirect », vagal, au niveau cardiaque implique principalement un effet dromotrope (vitesse de conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire (AV)) et chronotrope (fréquence cardiaque par ralentissement de la vitesse de dépolarisation automatique des cellules du nœud AV) négatifs [13].

Mais pour être vraiment précis, les actions directe et indirecte sont impliquées et intriquées de manière complexe dans ces quatre propriétés cardiologiques des digitaliques.

### 4.2.3. Manifestations électrocardiographiques normales

Les digitaliques ne modifient pas la conduction intraventriculaire. Il n'y a donc jamais induction de bloc de branche ou de bloc infra-nodal (type Mobitz II) [22].

Ils modifient peu l'espace PR qui reste habituellement constant, mais peut augmenter modérément d'environ 0,02 à 0,04 sec.

Ils altèrent la repolarisation : le point J s'abaisse, réalisant un simple sous-décalage du segment ST ou, au maximum, une cupule à concavité supérieure englobant plus ou moins l'onde T [4].

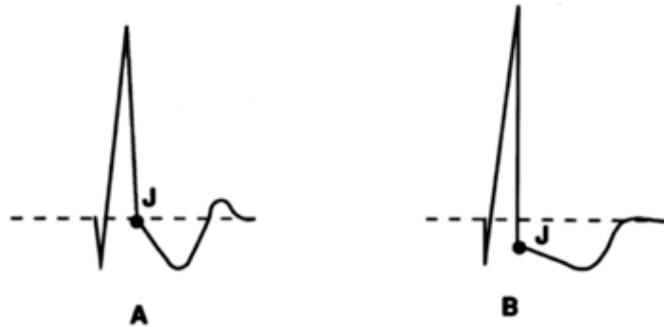


Figure 7 : Cupules digitaliques de différents degrés [23].

L'onde T s'aplatit, devient diphasique ou négative mais reste asymétrique, l'amplitude de l'onde U augmente parfois légèrement. [4].

L'intervalle QT corrigé est raccourci du fait de l'accélération de la dépolarisation [21].

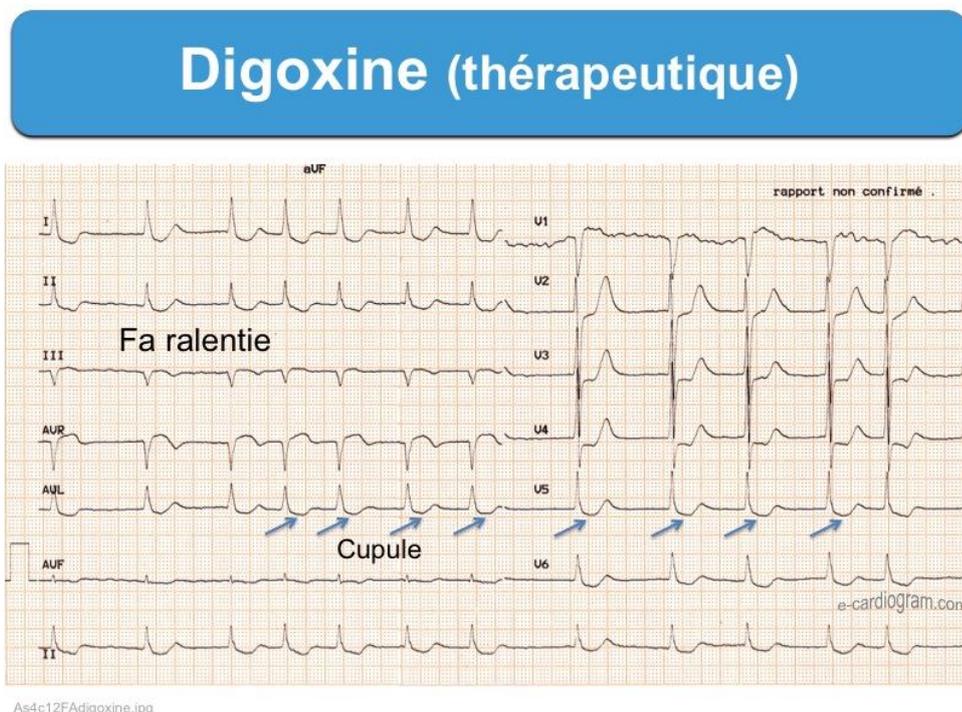


Figure 8 : ECG « d'imprégnation » digitalique » [22].

# Digoxine (thérapeutique)

QT réglette pour 72/mn : 0,36 s donc QTc pour 60/mn : 0,40 s (N < 0,46 s)

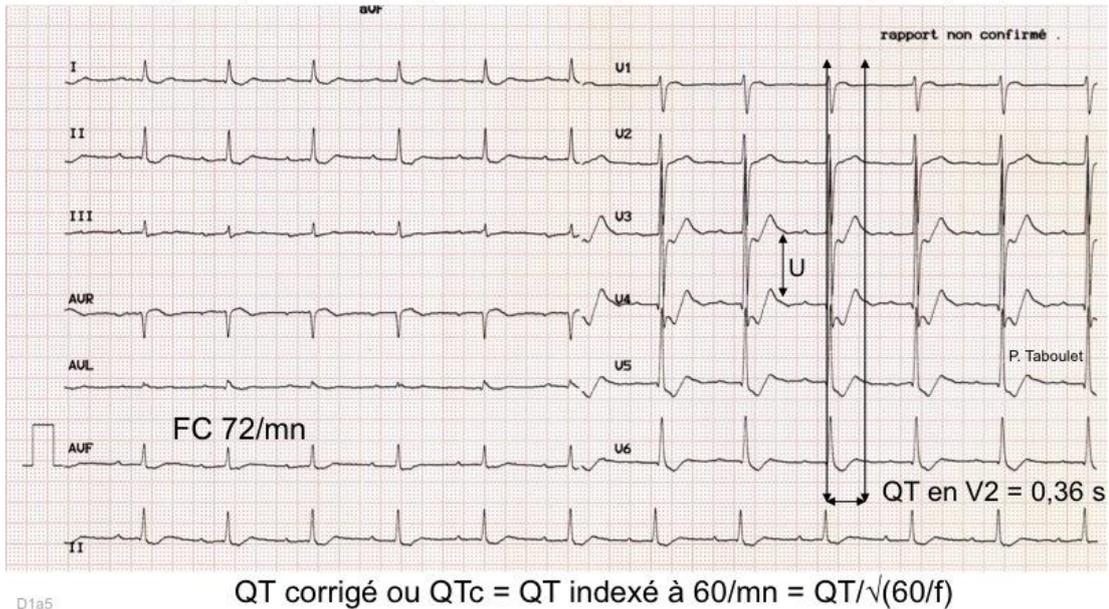


Figure 9 : Raccourcissement du QT corrigé [22].

Ces modifications s'observent précocement, dès la 1<sup>ère</sup> heure de l'administration intraveineuse du digitalique ou dans les 24 heures qui suivent sa prise orale.

A l'arrêt des digitaliques, les anomalies de la repolarisation régressent très lentement, parfois en 2 à 4 mois [4].

Elles n'ont pas de valeur diagnostique ou pathologique chez un sujet antérieurement traité mais elles ont une valeur chez un sujet non traité [24].

## 4.3. Effets extracardiaques

Nous venons de voir l'effet sur le système nerveux autonome. Mais les digitaliques interviennent à de nombreux autres niveaux.

### 4.3.1. Action sur le système vasculaire

L'inhibition de la pompe NaK-ATPase entraîne une vasoconstriction négligeable au niveau veineux, et de l'ordre de 30% de l'effet vasoconstricteur maximal au niveau artériel.

Au niveau coronaire, on peut donc observer une hypoxie et une ischémie myocardique pouvant aller jusqu'à entraîner des troubles du rythme. Mais, même si les digitaliques sont à utiliser avec précaution chez les coronariens, il faut prendre en compte l'amélioration hémodynamique qui contrebalance l'effet coronaire potentiellement délétère [4].

### 4.3.2. Action sur le territoire splanchnique

Par un effet vasoconstricteur également, on peut observer une altération de la circulation intestinale, jusqu'à des infarctus mésentériques ou des nécroses hémorragiques aux doses toxiques [4].

### 4.3.3. Action au niveau rénal

A forte dose, en inhibant la pompe NaK-ATPase, au niveau des cellules tubulaires rénales, les digitaliques réduisent la réabsorption du Na<sup>+</sup> et induisent donc un effet natriurétique.

On observe également une diminution de sécrétion d'hormones antidiurétiques, une inhibition de l'activité rénine plasmatique et une diminution de l'activité de l'aldostérone [4].

### 4.3.4. Action sur les autres viscères

On note : un ralentissement du transit gastro-intestinal (prédominant au niveau rectal par augmentation du tonus des muscles lisses), un retentissement sur la musculature lisse de la vésicule biliaire, de l'utérus, des bronchioles, des vaisseaux déférents et une altération de la mobilité des spermatozoïdes [4].

## 5. Indications

### 5.1. Etudes et controverses

Après un intérêt très important à leur début, les digitaliques ont dû faire face à de nombreuses critiques et controverses. Les deux axes majeurs de leurs indications sont l'insuffisance cardiaque et la fibrillation auriculaire (FA).

Ils ont en particuliers été controversés concernant l'insuffisance cardiaque, avec mise en avant d'une surmortalité surtout lorsque la dysfonction ventriculaire gauche était secondaire à une coronaropathie [25].

Il a également été évoqué le problème de la compliance chez des patients souvent âgés, qui multiplient les médicaments [26].

Par la suite, de nombreuses études randomisées, dont les plus célèbres sont PROVED (Prospective Randomized study Of Ventricular function and Efficacy of Digoxin), RADIANCE (Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin Converting Enzyme) et DIG (Digitalis Investigation Group) ont redémontré des effets positifs des digitaliques dans l'insuffisance cardiaque [27].

L'étude DIG de 1997 notamment, a clairement démontré que l'utilisation des digitaliques, en association, sans avoir d'effet sur la mortalité globale, réduisait le nombre global d'hospitalisations, ainsi que les décès et les hospitalisations attribuables à une décompensation cardiaque [28].

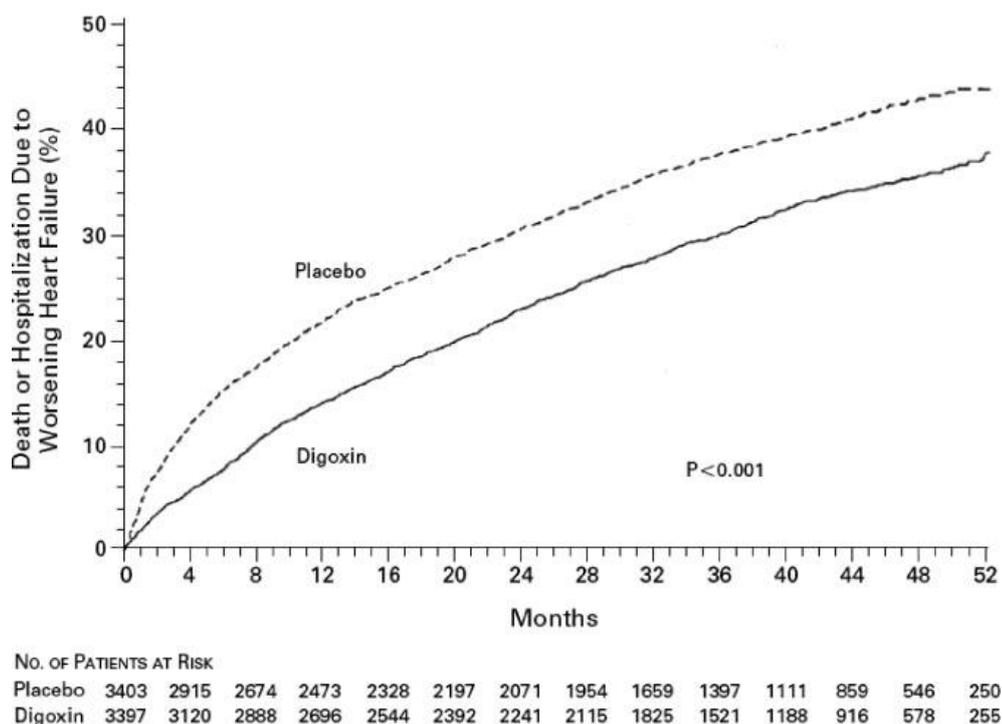


Figure 10 : Incidence des décès et des hospitalisations attribuables à une décompensation cardiaque, étude DIG, 1997 [28].

En ont découlé des recommandations diverses, dont celles de l'American College of Cardiology et l'American Heart Association en 2005 [29].

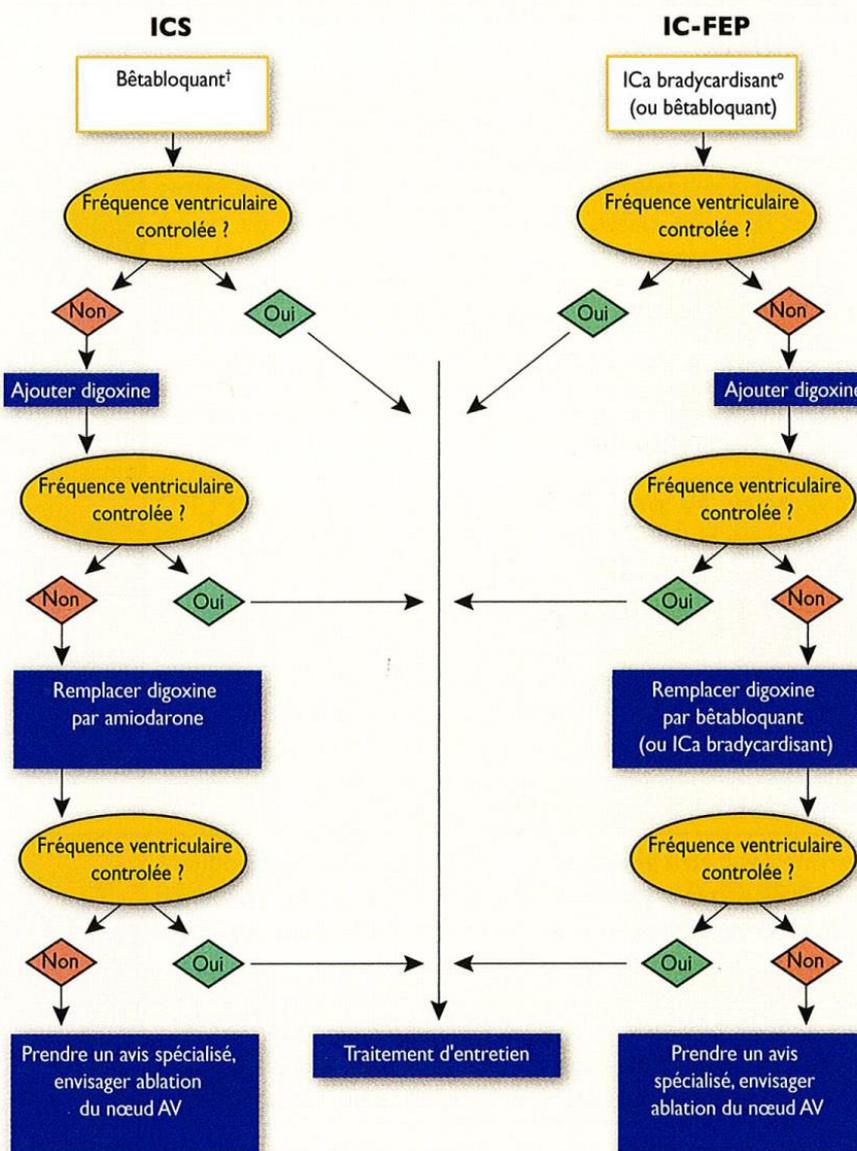
## 5.2. Indications actuelles

Les digitaliques font partie de la classe V des traitements anti-arythmiques de la classification de Vaughan-Williams [13].

Les recommandations les plus récentes sur les indications des digitaliques ont été établies par la société européenne de cardiologie en 2012. Elle considère donc qu'un traitement par digitalique ne devrait être discuté que dans les situations suivantes [30] :

- en seconde intention après un bêtabloquant, en cas de FA paroxystique (forme injectable IV (intraveineux)) ou permanente (PO (per os)) pour ralentir le rythme, mais plutôt chez un patient sédentaire. Pour mémoire, les digitaliques sont efficaces pour ralentir la fréquence cardiaque (FC) dans la FA, mais ne préviennent pas la récurrence de FA chez un patient repassé en rythme sinusal ;
- en seconde ligne, après les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques bradycardisants, en cas d'insuffisance cardiaque symptomatique avec coexistence d'une FA rapide (FC > 80/min au repos ou > 110-120/min à l'exercice) ;
- en tout dernier recours, après que les autres traitements aient été utilisés à dose maximale (bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou sartans, diurétiques anti-aldostérone), en cas d'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique majeure (fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)  $\leq 40$  %) ou avec symptômes sévères.

**Figure 3 : Recommandations pour le contrôle de la fréquence ventriculaire chez les patients insuffisants cardiaques présentant une fibrillation auriculaire persistante/permanente sans signe de décompensation aiguë\***



\*Un traitement préventif des accidents thromboemboliques doit être envisagé simultanément.  
 †Le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation chez les patients en décompensation aiguë d'une ICS (voir la section sur l'insuffisance cardiaque aiguë).  
 °Les ICa bradycardisants doivent être évités dans l'ICS.  
 AV = atrioventriculaire ; ICa = inhibiteurs calciques ; ICS = insuffisance cardiaque à fonction systolique diminuée ; IC-FEP = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Figure 11 : Recommandations sur l'insuffisance cardiaque : contrôle de la fréquence ventriculaire en contexte de fibrillation auriculaire, arbre décisionnel, ESC 2012 [30].

<b>Recommandations pour le contrôle de la fréquence ventriculaire chez les patients insuffisants cardiaques symptomatiques (classe fonctionnelle NYHA II-IV), avec dysfonction VG systolique, FA persistante/permanente, en l'absence de décompensation aiguë</b>		
<b>Recommandations</b>	<b>Classe<sup>a</sup></b>	<b>Niveau<sup>b</sup></b>
<b>Étape 1 : un bêtabloquant</b>		
Un bêtabloquant est recommandé comme traitement de première intention pour ralentir la fréquence ventriculaire en raison des autres effets favorables de cette classe thérapeutique (réduction du risque d'hospitalisation pour aggravation de l'IC et de décès prématuré).	<b>I</b>	<b>A</b>
<b>Autres traitements possibles en étape 1</b>		
i. La digoxine est recommandée chez les patients intolérants aux bêtabloquants.	<b>I</b>	<b>B</b>
ii. L'amiodarone peut être envisagée chez les patients intolérants aux bêtabloquants ou à la digoxine.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
iii. L'ablation du nœud AV avec pose d'un stimulateur (si possible CRT) peut être envisagée chez les patients intolérants aux bêtabloquants, à la digoxine et à l'amiodarone.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
<b>Étape 2 : Digoxine</b>		
La digoxine est recommandée comme médicament de deuxième intention, associée à un bêtabloquant, pour ralentir la fréquence ventriculaire chez les patients dont la réponse aux bêtabloquants est insuffisante.	<b>I</b>	<b>B</b>
<b>Autres traitements possibles en étape 2</b>		
1. L'amiodarone peut être envisagée en association à un bêtabloquant ou à la digoxine (mais pas les deux) pour ralentir la fréquence ventriculaire chez les patients dont la réponse est insuffisante et qui ne tolèrent pas l'association bêtabloquant - digoxine.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
2. L'ablation du nœud AV avec pose d'un stimulateur (si possible CRT) peut être envisagée chez les patients intolérants à l'association de deux produits sur les trois (bêtabloquants, digoxine, amiodarone).	<b>IIb</b>	<b>C</b>
3. Il ne doit pas être associé plus de deux produits sur les trois (bêtabloquants, digoxine, amiodarone) en raison du risque de bradycardie sévère, de bloc AV du troisième degré et d'asystolie.	<b>IIa</b>	<b>C</b>

AV = atrioventriculaire ; FA = fibrillation auriculaire ; FE = fraction d'éjection ; IC = insuffisance cardiaque ; NYHA = New York Heart Association ; VG = ventricule gauche

Figure 12 : Recommandations sur l'insuffisance cardiaque : contrôle de la fréquence ventriculaire en contexte de fibrillation auriculaire, tableau des recommandations, ESC 2012 [30].

### 5.3. Particularités

Chez la personne âgée, l'étude DIG a démontré des effets bénéfiques similaires, quelle que soit l'âge et la fraction d'éjection ventriculaire [29].

L'étude a aussi montré, en sous-groupe, une efficacité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez la femme, lorsque les digitaliques sont administrés à faible dose [31].

Les digitaliques sont également indiqués dans les tachycardies supra-ventriculaires paroxystiques fœtales, en traitant la mère [4].

Chez l'enfant, ils sont utilisés dans l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique (associés aux diurétiques), et dans les troubles du rythme supra-ventriculaires [4].

## 5.4. Posologie

Nous nous intéresserons ici uniquement à la Digoxine®, encore présente sur le marché [15]:

- Pour la voie orale :
  - o chez l'adulte : 0,25 mg par jour, soit 1 comprimé par jour
  - o chez la personne âgée (l'âge n'est pas précisé): 0,125 mg par jour, soit 1 comprimé d'Hémigoxine® par jour
  - o chez l'enfant : les doses varient en fonction du poids
    - <12 kg : dose de charge de 15 µg/kg puis entretien (en 2 ou 3 prises par jour) de 15 µg/kg
    - 12 à 24 kg : 10 puis 10 µg/kg
    - >24 kg : 7 puis 7 µg/kg
- Pour la voie parentérale :
  - o Dose d'attaque de 1/2 à 3 ampoules (soit 0,25 à 1,5 mg), espacées de 2h (maximum 1,5 mg), par jour, puis dose d'entretien de 1/2 à 1 ampoule soit chaque jour, soit 3 jours par semaine.

Dans tous les cas, la posologie doit être adaptée à la fonction rénale, en particulier à la créatininémie.

## 5.5. Dosage

### 5.5.1. Digoxinémie

La digoxine possède une marge thérapeutique très étroite.

La digoxinémie permet de faire le diagnostic d'intoxication et permettra de guider le traitement par anticorps.

Il est donc conseillé de doser le médicament lorsque des signes de surdosage apparaissent et, de façon systématique, chez les patients à haut risque de surdosage sans attendre l'apparition des signes, à savoir les insuffisants rénaux et les personnes âgées, afin d'adapter au mieux la posologie.

Ainsi chez ces derniers, il est conseillé de mesurer la digoxinémie une fois par an [13].

Dans tous les cas, le prélèvement doit se faire à l'équilibre (environ 5 demi-vies) c'est-à-dire à 8 jours de traitement et au moins 8 heures après la dernière prise [15].

La concentration thérapeutique habituellement acceptable est de 0,5 à 2 ng/ml (0,6 à 2,6 nmol/l). Mais quelques études ont démontré une efficacité supérieure de la digoxine à des concentrations plus faibles [31] [32].

Ainsi, on tend, à l'heure actuelle, à viser une digoxinémie entre 0,5 et 1,2 ng/ml.

Chez l'enfant, elle doit être entre 2 et 3 ng/ml avant 2 ans et entre 1 et 2 ng/ml après 2 ans [15].

### 5.5.2. Méthodes de dosage

Le prélèvement doit se faire sur tube hépariné sans gel [33].

La mesure se fait par méthodes automatisées, par immunoanalyse. Il s'agit souvent soit de FPIA (polarisation de fluorescence) soit de EMIT (enzyme multiplied assay) [34].

Cette dernière méthode est validée depuis longtemps [35].



Figure 13 : Appareil d'immunoanalyse automatique [36].

On retrouve exceptionnellement le couplage chromatographie liquide à haute performance et spectrométrie de masse [37].

### 5.5.3. Causes d'erreur

Il faut savoir cependant que les anticorps utilisés pour le dosage sont susceptibles de produire des réactions croisées avec divers composés qui vont surévaluer le taux de digoxine [4] [38] :

- Hormones stéroïdiennes
- Médicaments (notamment la spironolactone)
- Substances endogènes « endogenous digoxin like immunoreactive substances (DLIS) », présentes de façon physiologique chez des sujets normaux, également sécrétées au cours de la grossesse et chez les nouveau-nés et de façon pathologique lors d'évènements aigus divers (insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, hypertension artérielle, hémorragie méningée...)
- Métabolites actifs

A l'inverse, une hypo-albuminémie peut sous-évaluer la digoxinémie.

## 6. Interactions et contre-indications

### 6.1. Interactions médicamenteuses

De nombreuses interactions médicamenteuses avec la digoxine ont été mises en évidence, motivant une grande prudence dans la prescription de médicaments en association dans une ordonnance contenant un digitalique [39].

Ainsi, nous retrouvons des molécules agissant par [38] :

- Diminution de l'absorption : charbons, antiacides à base d'aluminium, cholestyramine, fibres alimentaires, agents cytotoxiques, métoclopramide,

néomycine, sucralfate et sulfasalazine (diminution de la digoxinémie jusqu'à 50% [40]).

- Augmentation de l'absorption : antibiotiques, notamment clarythromycine et érythromycine [41], anticholinergiques.
- Inhibition de la liaison aux protéines : clofibrate, phénobarbital, phénylbutazone, prazosine, sulphonamide, tolbutamide, warfarine.
- Augmentation de l'excrétion rénale : hydralazine, lévodopa, nitroprusside.
- Inhibition de la sécrétion tubulaire : quinidine, spironolactone, triamtère, triméthoprim, vérapamil.
- Diminution de la clairance extrarénale : diltiazem, quinidine, vérapamil
- Diminution du volume de distribution : quinidine
- Augmentation des concentrations plasmatiques : amiodarone [42], aspirine, bépridil, diltiazem, flécaïnide, ibuprofène, indométacine, nifédipine, nicardipine, nislopidine, nitrendipine, propafénone.

## 6.2. Autres interactions et précautions d'emploi

D'autres facteurs doivent être pris en compte [38] :

- Les perturbations électrolytiques : l'hypokaliémie facilite la liaison des digitaliques sur la pompe NaK-ATPase membranaire. Il faut donc éviter les associations avec des médicaments hypokaliémisants. L'hypercalcémie va, par excès de Ca<sup>++</sup> surajouté à l'augmentation du Ca<sup>++</sup> par les digitaliques, augmenter leurs effets. L'hypomagnésémie jouerait un rôle similaire. Au contraire, hyperkaliémie et hypocalcémie diminuent la sensibilité des tissus.
- Les dysthyroïdies : l'hyperthyroïdie diminue l'effet des digitaliques, et inversement.
- L'insuffisance rénale : elle diminue l'élimination et le volume de distribution des digitaliques.
- L'insuffisance cardiaque : elle diminue l'élimination. Le volume de distribution est en revanche augmenté en cas d'œdèmes.
- L'hypoxie : augmente la sensibilité du myocarde aux digitaliques.
- Les pathologies intestinales (résection du grêle, sprue, radiation, hypermotilité intestinale...) : elles diminuent l'absorption des digitaliques par malabsorption.
- Association avec d'autres médicaments bradycardisants : midodrine notamment.

## 6.3. Contre-indications absolues

Elles sont essentiellement en rapport avec certains troubles du rythme [15] :

- Blocs auriculo-ventriculaires de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré non appareillés
- Hyperexcitabilité ventriculaire (notamment extrasystoles) survenant sous digitalique

- Tachycardies atriales et fibrillation auriculaire associées à un syndrome de Wolff-Parkinson-White
- Tachycardie et fibrillation ventriculaire
- Hypokaliémie non corrigée
- Sultopride
- Sels de calcium par voie parentérale [43]
- Millepertuis



Figure 14 : Gélules de Millepertuis [44].

## 7. Cas particuliers

Il est important de revenir sur quelques particularités dans l'usage des digitaliques concernant certaines catégories de patients et qui sont surtout d'ordre pharmacocinétique.

### 7.1. Gériatrie

On note une légère réduction du taux d'absorption de la digoxine avec l'âge. On note également une diminution du volume de distribution due à la perte de masse musculaire, entraînant une élévation de la concentration plasmatique. Il existe aussi une diminution du métabolisme due à la dysfonction hépatique. Enfin, on décrit une diminution de l'élimination de par la diminution de la filtration glomérulaire [45]. A cela s'ajoutent les troubles cognitifs sources de mésusage.

Ainsi, il est recommandé de viser une digoxinémie cible encore plus basse chez le patient âgé, à savoir entre 0,5 et 1,2  $\mu\text{mol/l}$  [46], voire 0,9 ng/ml [47].

Quelques règles fondamentales découlent de ces particularités chez la personne âgée : s'assurer que le traitement est toujours indiqué, évaluer régulièrement le bénéfice/risque, ne pas utiliser les digitaliques en gouttes, contrôler la digoxinémie au décours d'un évènement intercurrent, exposant à un surdosage (déshydratation, vomissements, diarrhée..) [48].

Les infirmières et personnels paramédicaux ont ici tout particulièrement leur place dans l'éducation thérapeutique de ces patients [45].

## **7.2. Pédiatrie**

Il est clairement reconnu que, contrairement aux adultes, les enfants sans dysfonction cardiaque tolèrent souvent de fortes doses de digitaliques avec peu d'effets cliniques [49].

On décrit chez le nouveau-né un volume de distribution minimal (5 l/kg), pouvant être aggravé par la déshydratation et l'utilisation de la photothérapie [50]. Il va ensuite augmenter pour être maximal chez l'enfant (16 l/kg) puis diminuera pour atteindre son chiffre normal chez l'adulte [4]. On constate des modifications de la fixation tissulaire des digitaliques. Au niveau myocardique notamment, on a mis en évidence des concentrations atteignant le double de celles de l'adulte. Enfin, il existe un défaut d'élimination dû à l'immaturation des systèmes glomérulaires et tubulaires [50].

## **7.3. Grossesse**

Au cours de la grossesse, la clairance de la digoxine est augmentée parallèlement à celle de la créatinine. On décrit également une meilleure absorption [38].

Les digitaliques ne sont pas contre-indiqués au cours de la grossesse et ne contre-indiquent pas l'allaitement [15].

# L'INTOXICATION AUX DIGITALIQUES

## 1. Historique

Parallèlement à la découverte des digitaliques il y a plus de 200 ans, de nombreuses recherches et documents ont retracé ses effets toxiques.

Des histoires plus ou moins fiables ont mis en avant l'intoxication aux digitaliques dans l'état de santé de personnages célèbres, comme le peintre Vincent van Gogh, que nous avons déjà évoqué, ou encore l'homme d'état britannique Charles James Fox [6].

Dans le domaine de la fiction, Agatha Christie, notamment, a souvent utilisé cette intoxication pour les crimes dans ces romans. Ophélie dans la tragédie *Hamlet* de Shakespeare aurait succombé à une intoxication à la digitale [6].



Figure 15 : Agatha Christie [51].

Des cas d'intoxications criminelles ont clairement été décrits, avec notamment les meurtres du Docteur Coutis de Pommerais, en 1863, qui finit guillotiné et dont l'un des experts dans l'enquête judiciaire fut Claude Bernard. En Belgique, en 1935, l'infirmière Becker aida 26 personnes âgées à mourir en leur administrant des digitaliques. Elle fut condamnée à mort [6].

On relate également, dans les années 30, des fraudes à l'assurance à New-York, en utilisant les effets des digitaliques pour mimer une pathologie cardiaque [6].

## 2. Origine

### 2.1. Substances en cause

A côté des digitaliques, que nous traiterons après, d'autres substances peuvent entraîner des symptômes identiques de par leurs similitudes pharmacologiques.

En effet, d'autres plantes contiennent des glucosides cardiotoniques.

C'est le cas du muguet (*convallaria maialis*), de la scille (*scilla maritima*), de la strophante glabre (*strophantus gratus*) qui donnait l'Ouabaïne® utilisée dans l'insuffisance cardiaque, maintenant retirée [16], ou encore du rhododendron [52].

On note aussi plusieurs cas d'intoxication au laurier (*nerium oleander*) [53].



Figure 16 : Laurier rose [54].

On décrit enfin la présence de glucosides cardiotoniques dans les sécrétions cutanées de certains crapauds, du genre *bufo*, utilisées dans des préparations aphrodisiaques [16].

Ces cas exceptionnels relèvent de la même prise en charge que les intoxications aux digitaliques [55].

## 2.2. Incidence

L'intoxication digitalique est le plus souvent chronique, liée à un surdosage thérapeutique chez un patient âgé, favorisée par un évènement intercurrent [56]. Dans le cas des intoxications aiguës, elles sont souvent d'origine volontaire, parfois d'origine accidentelle, par confusion avec d'autres plantes comestibles, comme la bourrache [57].

Chez l'enfant, elles sont essentiellement accidentelles.

Ainsi dans une étude récente française, la proportion d'intoxication chronique ou accidentelle atteignait 96% [58].

Peu de données sont retrouvées concernant l'incidence de ces intoxications. L'intoxication aux digitaliques est peu fréquente mais très grave.

Sur la période de 2000 à 2009, la Base Nationale de Cas d'Intoxication (BNCI) retrouve 4823 cas d'intoxications digitaliques dont 1505 médicamenteuses et 3327 dues aux plantes. 4092 étaient accidentelles ou dues à un surdosage chronique (soit 84,8 %), 313 ont nécessité une hospitalisation en soins continus ou réanimation. On recense 56 décès et 262 traitements antidotiques [59].

Dans les années 60-70, 15% des patients consultant aux urgences étaient sous digitaliques et 25% d'entre eux présentaient des signes de toxicité. Actuellement, on retrouve 6 à 23% de toxicité lors des traitements chroniques [60].

Une étude rétrospective récente sur 2 ans en France, dans 22 centres, a retrouvé une moyenne de 42 intoxications par centre [60].

Dans une étude de 2005, les intoxications aux médicaments cardio-vasculaires arrivent en 4<sup>ième</sup> position sur les 7 classes thérapeutiques les plus courantes [61].

Dans une autre étude de 2011, la digoxine arrive en 48<sup>ième</sup> position sur les 198 substances annoncées à l'origine d'intoxications aiguës, hospitalisées en réanimation médicale et toxicologique de l'hôpital Lariboisière [62].

La mortalité des intoxications digitaliques était jusqu'à très récemment de 20%. Mais elle tend à diminuer avec l'amélioration des stratégies thérapeutiques par anticorps antidigitaliques. Une étude récente a montré une mortalité de 7,6% avec l'avènement de la stratégie prophylactique [63].

### 3. Physiopathologie

Elle résulte des effets pharmacologiques décrits plus haut. Avec l'inhibition de la pompe NaK-ATPase, on observe à dose toxique une augmentation très importante du Ca<sup>++</sup> intracellulaire. Il en résulte une augmentation de l'automatisme, de l'excitabilité et du potentiel de repos, et des potentiels oscillants vont provoquer des dépolarisations prématurées au niveau cardiaque et extracardiaque. Le K<sup>+</sup> extracellulaire est également très augmenté [55].

A dose toxique, on observe enfin une augmentation du tonus sympathique général, mais aussi au niveau cardiaque, ce qui augmente l'automatisme des foyers ectopiques [64].

Tous ces effets provoquent, entre autres, l'association de dysrythmies ventriculaires et de troubles de conduction ainsi que de nombreux signes généraux [55].

### 4. Seuils de toxicité

La littérature fournit à ce sujet des chiffres très diverses. Il reste très important de savoir qu'il existe une grande variabilité interindividuelle de la dose toxique expliquée par l'importance des facteurs pronostiques associés et par les variations de sensibilité d'un sujet à l'autre [64].

Chez l'adulte, la toxicité peut se manifester dès l'ingestion d'une prise unique de 2 à 3 mg de digoxine (soit 8 comprimés de Digoxine®), et chez l'enfant elle correspond à 10 fois la dose thérapeutique [64] ou plus de 50 µg/kg de poids [52]. D'autres auteurs évoquent une dose supérieure à 5 mg sur un cœur sain [65].

Pour ce qui est de la digoxinémie, il existe également de nombreux chiffres. On trouve notamment selon les auteurs des taux seuils pour la digoxine de 3,5 ng/ml [56], 3 ng/ml [38], 2,5 ng/ml [16] [24] [66], ou 2,2 ng/ml [37].

Toutefois, dans la grande majorité des cas, les auteurs décrivent un seuil de toxicité à 2 ng/ml, taux qui semble aujourd'hui faire référence [55] [67] [68] [69].

Néanmoins, on remarque récemment une tendance à revoir ce seuil à la baisse, peut-être en partie avec la prise en compte des particularités physiologiques des patients les plus concernés, à savoir les personnes âgées. Certains auteurs suggèrent donc un seuil à 1,95 ng/ml pour tout patient [64] [70] [71].

Rappelons qu'en cas d'intoxication aiguë, la digoxinémie doit être faite à 8h de la dernière prise [16].

Pour information, le seuil de toxicité de la digitoxine est de 23 ng/ml [70].

## 5. Manifestations biologiques

Nous retiendrons ici essentiellement l'hyperkaliémie. C'est un signe constamment retrouvé. La kaliémie est étroitement liée au pronostic et elle est censée refléter le niveau d'inhibition de la pompe NaK-ATPase et donc le niveau d'imprégnation digitalique [21].

Avant l'apparition des anticorps antidigitaliques, on observait une mortalité quasi-constante lorsque la kaliémie était supérieure à 6,4 mmol/l [24].

Cependant, son interprétation est difficile dans un contexte d'insuffisance rénale.

Le rôle de l'insuffisance rénale et de la digoxinémie dans la genèse de l'hyperkaliémie a été récemment étudié dans une étude française [72]. Elle a conclu que la kaliémie était significativement liée à la créatininémie, puis à la digoxinémie :

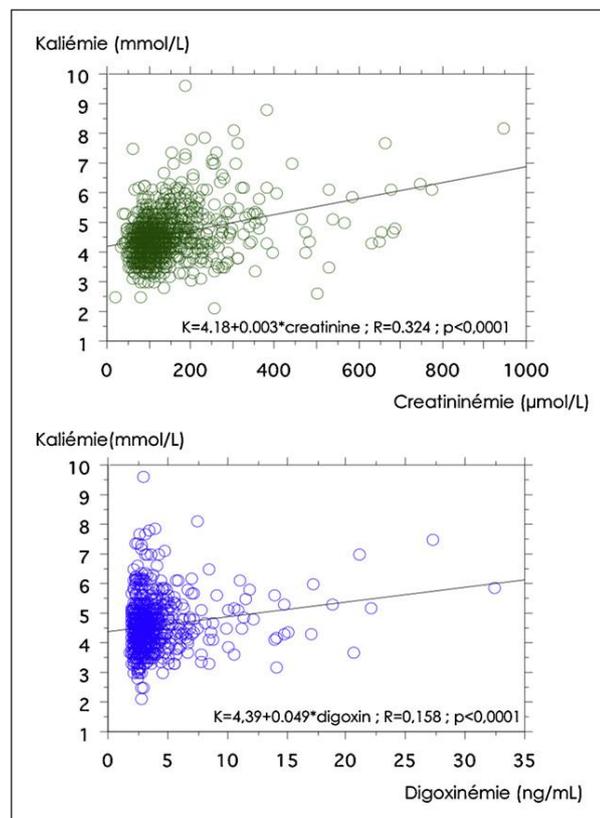


Figure 17 : Corrélations entre kaliémie et créatininémie et entre kaliémie et digoxinémie [73]. Mais cette étude a été discutée sur le plan méthodologique [74].

## 6. Signes cliniques

On rencontre en premier lieu des signes digestifs, puis viennent des signes neurosensoriels et enfin des signes cardio-vasculaires.

### 6.1. Manifestations digestives

Les signes digestifs sont présents dans la majorité des cas (80%) [24]. Ils sont les plus rapides à apparaître, dans les 1ères heures [56]. On peut rencontrer une anorexie, des nausées et des vomissements (30 à 80% des cas), l'anorexie précédant souvent les autres symptômes [11]. Ces signes résultent d'une action des digitaliques sur l'area postrema. Ils sont sans parallélisme avec la gravité de l'intoxication [75].

Des vomissements, dans le cas d'un traitement chronique par digitaliques, doivent faire évoquer un surdosage [21].

On rencontre aussi des douleurs abdominales et des diarrhées.

Des cas d'infarctus mésentériques, par baisse du débit sanguin splanchnique (hypovolémie et vasoconstriction) ont été décrits [24]. Dans une étude de chirurgie vasculaire de 2007, on retrouve la digoxine chez 10% des patients ayant souffert d'un infarctus mésentérique [76]. Dans une autre étude de 2012, on la retrouve dans 52% des cas dont 71,5% des cas décédés [77].

### 6.2. Manifestations neurosensorielles

Leur mécanisme est mal connu. Elles ne sont pas la conséquence d'un collapsus ou de désordres hydro-électrolytiques [75].

#### 6.2.1. Signes généraux

On rencontre une asthénie, un malaise général [69].

#### 6.2.2. Signes neurologiques

Il peut s'agir de céphalées, de myalgies, d'épisodes épileptiformes [75], d'algies de la face [16], de névralgies du trijumeau, de vertiges, de paresthésies ou encore de chorées [4].

#### 6.2.3. Signes neuropsychiatriques

On décrit chez un quart des patients : une obnubilation et une somnolence ou une agitation avec angoisse [75], nervosité, voire cauchemars et insomnie [4]. On rencontre également des troubles mnésiques [47], des hallucinations auditives [4]. Il peut s'agir parfois d'un véritable état psychotique aigu avec confusion et délire confusionnel ou hallucinatoire [75]. Il a enfin été décrit des cas d'états dépressifs, longtemps traités sans succès par les médicaments usuels et finalement totalement régressifs avec l'arrêt des digitaliques [78].

#### 6.2.4. Signes ophtalmologiques

Les hallucinations visuelles avec notamment la dyschromatopsie au vert ou au jaune (xanthopsie), avec la perception d'halos colorés, d'éclairs lumineux ou de clignotements sont des signes pathognomoniques [4]. Nous prendrons encore une fois comme exemple un

tableau de van Gogh peint durant son traitement digitalique, où l'on peut voir ces halos jaunes :



Figure 18 : La nuit étoilée, Vincent van Gogh, 1889, MOMA, New York [79].

On décrit également des scotomes scintillants, une vision floue, tremblante, une photophobie, une micropsie, une amblyopie [75] voire des épisodes de cécité transitoire [80].

Pour certains auteurs, il pourrait s'agir des signes les plus précoces, bien avant les signes digestifs. Certains ophtalmologues considèrent d'ailleurs qu'ils doivent être au premier plan de la prise en charge diagnostique des intoxications aux digitaliques [81] [82].

### 6.3. Manifestations cardiaques

Elles font tout le pronostic de l'intoxication digitalique.

Elles sont consécutives à l'hyperexcitabilité entraînée par l'inhibition de la pompe NaK-ATPase et l'hypertonie sympathique de façon concomitante et associée.

Ces signes sont souvent retardés, jusqu'à 6h après l'ingestion. La pression artérielle est habituellement conservée en raison de l'augmentation du tonus sympathique vasoconstricteur [80].

Leurs mécanismes électriques sont complexes, par rythmes ectopiques sur réentrées ou majoration de l'automatisme ou les deux, par dépression des pacemakers physiologiques, par diminution de la conduction... [83].

Les auteurs décrivent la plupart du temps deux grandes catégories d'anomalies, les troubles de la conduction et les troubles de l'automatisme [84].

#### 6.3.1. Troubles de conduction

Ils peuvent être présents très précocement. Ils sont dangereux car ils exposent au risque de bradycardie (voire d'asystolie) et de foyers de suppléance démasqués, parfois bas

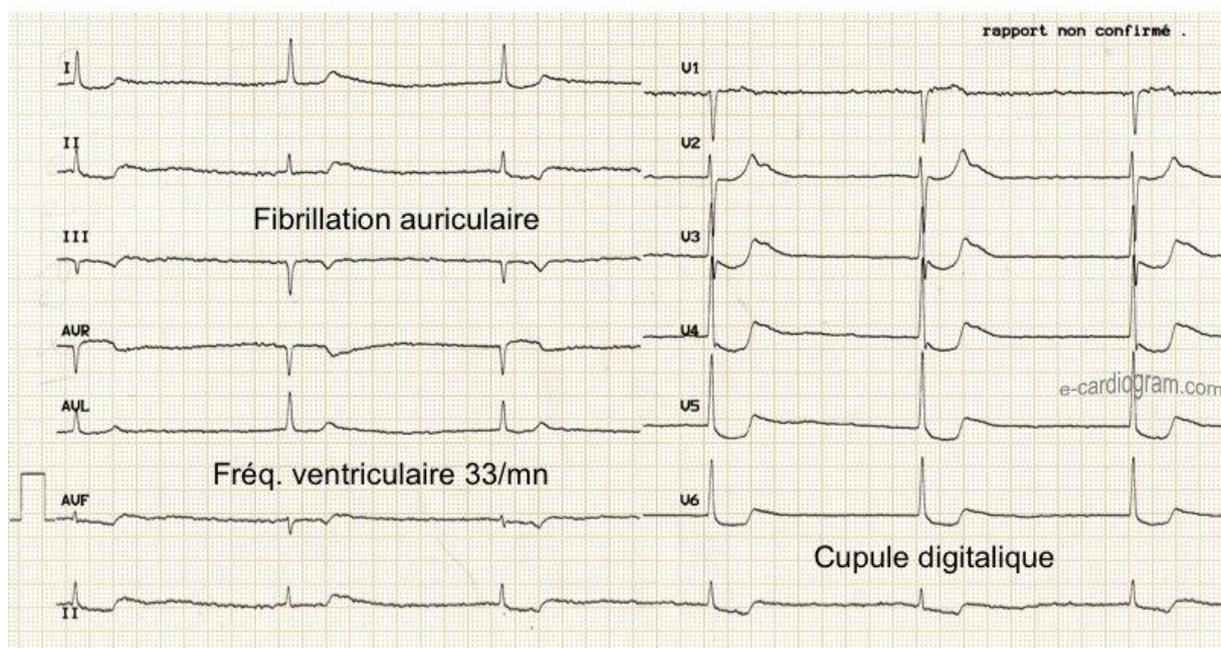
situés. La désynchronisation des périodes réfractaires qu'ils engendrent est source de réentrée ventriculaire et donc de tachycardie ventriculaire. Ces troubles de conduction nécessitent donc un traitement d'urgence [24] [75].

On peut donc rencontrer [55]:

- Bradycardie sinusale
- Bloc sino-atrial
- Bloc auriculo-ventriculaire de tous degrés (excepté Mobitz II)
- Tachycardie atriale avec bloc auriculo-ventriculaire (= tachysystolie auriculaire)
- Fibrillation auriculaire et rythme ventriculaire régulier

## Digoxine (toxicité)

(BAV de haut degré, échappement jonctionnel)



As4c12FAIente33digitalique.jpg

Figure 19 : Bloc auriculo-ventriculaire de haut-degré et échappement jonctionnel [22].

### 6.3.2. Troubles de l'automatisme

C'est à l'étage ventriculaire qu'ils prennent une valeur réellement péjorative. Les extrasystoles ventriculaires bigéménées, polymorphes ou bidirectionnelles sont souvent très précoces et nécessitent leur réduction car elles sont souvent annonciatrices de troubles du rythme plus graves : tachycardie ou fibrillation ventriculaire [37]. Les arythmies ventriculaires peuvent résulter de deux mécanismes différents : foyers ectopiques (hyper-automatisme) ou phénomènes de réentrée. Les accidents mortels d'hyperexcitabilité surviennent avec une

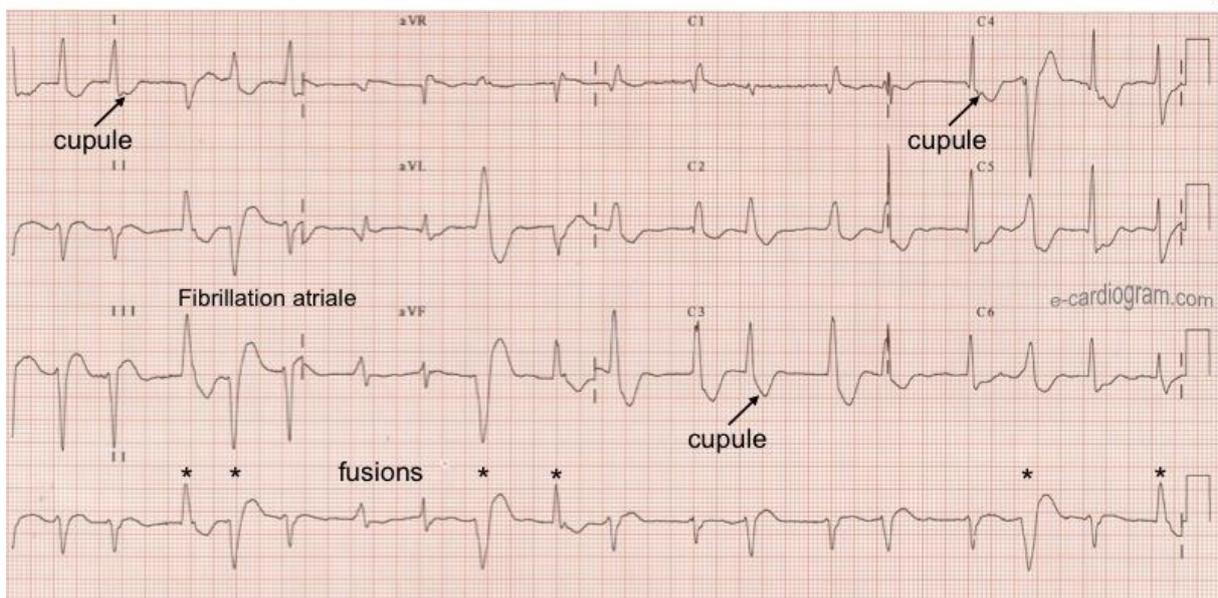
fréquence égale chez les sujets à cœur sain et chez ceux présentant une cardiopathie sous-jacente [75].

On peut donc rencontrer [55] :

- Extrasystoles auriculaires
- Tachycardie atriale
- Flutter atrial
- Fibrillation auriculaire
- Rythme jonctionnel accéléré
- Extrasystoles ventriculaires
- Tachycardie ventriculaire, tachycardie bidirectionnelle
- Fibrillation ventriculaire

## Digoxine (toxicité)

(ESV multiples, bidirectionnelles)



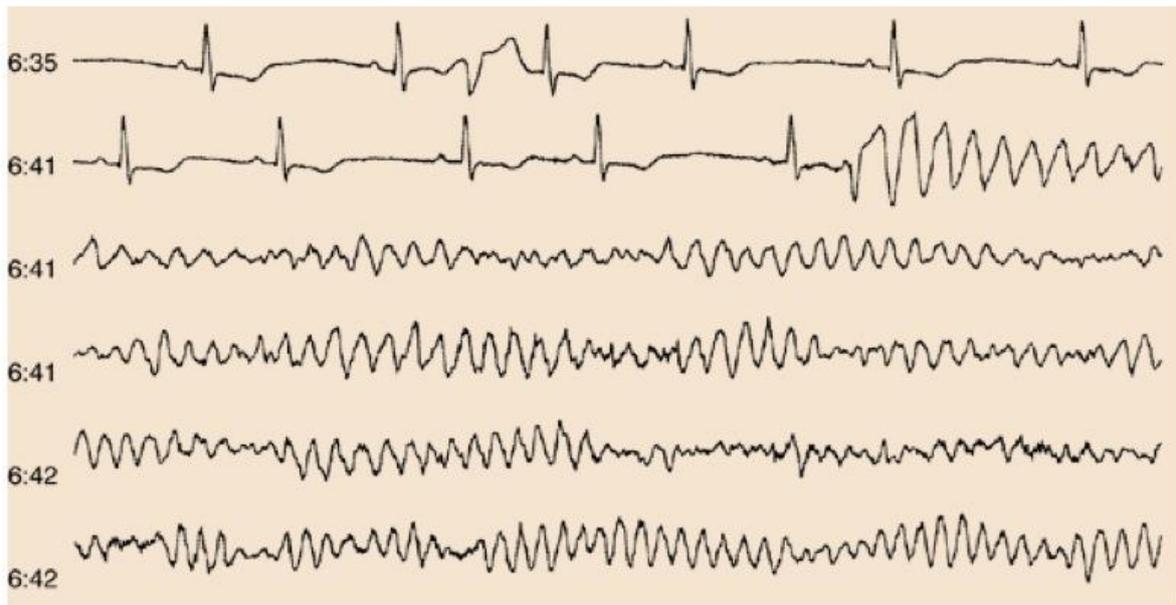
\* ESV multiples, bidirectionnelles

D1a3igitaliquetoxicite.jpg

Figure 20 : Extrasystoles ventriculaires [22].

Les décès surviennent dans les suites de fibrillations ventriculaires (65% des cas), d'asystolie prolongée (25%) ou d'insuffisance circulatoire sévère (10%) [70].

# Fibrillation ventriculaire



Holter

Figure 21 : Fibrillation ventriculaire [22].

### 6.3.3. Autres anomalies électrocardiographiques

Les anomalies décrites dans « 4.2.3. Manifestations électrocardiographiques normales » ont une valeur diagnostique et pathologique chez un sujet non antérieurement traité [24].

## 6.4. Autres manifestations

### 6.4.1. Atteinte rénale

Présente chez deux tiers des intoxiqués, l'insuffisance rénale est essentiellement fonctionnelle consécutivement aux perturbations hémodynamiques et aux pertes digestives non compensées [75]. Dans une étude récente française, portant sur les intoxications digitaliques dans un contexte d'insuffisance rénale, la créatininémie n'était pas significativement liée à la digoxinémie [72].

Elle est évidemment également impliquée dans la genèse du surdosage et la pérennisation des troubles [21].

### 6.4.2. Manifestations rares

Il a été décrit des cas de sueurs profuses, prurit, exanthèmes, éruptions psoriasiformes, oedèmes angioneurotiques, des cas d'éosinophilie, thrombocytopénie,

purpura voire agranulocytose ainsi que des gynécomasties (chez l'homme) et des augmentations de la taille des seins chez la femme.

## 7. Critères de gravité et facteurs pronostiques

Dally *et al*, en 1981 avaient déjà étudié ces facteurs pronostiques [85] (voir figure 25). Leur connaissance est capitale car elle détermine pour l'essentiel les choix thérapeutiques, en particulier l'utilisation des anticorps antidigitaliques [21].

### 7.1. Age

La mortalité est fortement liée à l'âge : inférieure à 10% entre 15 et 40 ans, de l'ordre de 35% entre 40 et 60 ans et de l'ordre de 60% au-delà de 60 ans [21].

### 7.2. Sexe

Certains auteurs ont rapporté une surmortalité masculine [85].

### 7.3. Kaliémie

La kaliémie a une forte valeur diagnostique, d'évaluation de la gravité, du pronostic et du choix thérapeutique.

Dans une série ancienne, la mortalité était de 2,4% pour les patients avec une kaliémie inférieure à 5 mmol/l, 35% pour une kaliémie entre 5 et 6,4 mmol/l et 90% pour une kaliémie au-delà de 6,4 mmol/l [21].

### 7.4. Bloc auriculo-ventriculaire

Dans une étude ancienne également, la présence d'un bloc auriculo-ventriculaire, quel que soit son degré, était significativement plus fréquent dans le groupe décédés (77%) que dans celui des patients ayant survécu (39%) [85].

### 7.5. Antécédents cardiaques

Une étude a montré que la mortalité, en l'absence d'antécédents cardiaques connus, était voisine de 10%. Elle était de 40% chez les patients à fonction myocardique altérée [21].

### 7.6. Autres facteurs

La dose ingérée de digitalique et la digoxinémie sont liées de façon significative au pronostic des intoxications aiguës. Au cours des surdosages, les digoxinémies sont globalement moins élevées et leur relation avec le pronostic n'est pas clairement établie [21].

## 8. Cas particuliers

### 8.1. Gériatrie

Les digitaliques font partie des médicaments nécessitant une surveillance particulière chez le sujet âgé du fait de sa marge thérapeutique étroite [86].

Ils sont maintenant bien reconnus comme étant à risque d'effets indésirables, iatrogènes chez le sujet de plus de 65 ans. Ainsi, dans deux études du CHU de Limoges, on retrouve la digoxine comme cause d'évènements indésirables. Dans celle du Pr Laroche, les digitaliques sont impliqués dans les chutes et les malaises, qui représentent 12.8% des effets indésirables médicamenteux aux urgences du CHU [87]. Dans celle du Pr Fauchais, 15% des prescriptions de digitaliques ont été responsables d'effets iatrogènes [88].

Concernant les seuils de toxicité, les auteurs suggèrent de les adapter chez les personnes âgées. Il est de plus en plus décrit qu'il faut considérer un taux supérieur à 1,2 ng/ml comme inapproprié [46], voire pour d'autres à partir de 0,9 ng/ml [47].

Nous avons vu plus haut les particularités physiologiques des personnes âgées, les rendant plus « sensibles » aux surdosages et intoxications, qui peuvent ainsi survenir à des taux considérés comme « thérapeutiques ».

Les surdosages au cours de traitements chroniques restent, dans cette population, la situation la plus fréquemment rencontrée. Un épisode de surdosage, toutes gravités confondues, surviendrait dans 6 à 23 % des traitements prolongés [89].

Le diagnostic des intoxications reste très difficile dans le contexte gériatrique du fait de la multitude et de la non spécificité des signes [90].

Les intoxications, mêmes classiques, peuvent être confondues avec d'autres affections plus courantes en gériatrie, telles que les accidents vasculaires cérébraux, l'épilepsie ou la décompensation cardiaque rythmique, lorsque l'intoxication médicamenteuse se manifeste par une détérioration neurologique aiguë ou un trouble du rythme cardiaque. Le fait que les personnes très âgées hospitalisées aient souvent plusieurs maladies aiguës ou chroniques sous-jacentes, telles que des troubles cognitifs, des infections ou des maladies neurologiques (Parkinson ou séquelles d'accidents vasculaires cérébraux) complique encore le diagnostic, les signes classiques d'intoxication pouvant être obscurcis par la sémiologie des affections concomitantes [47] [91].

Il est donc primordiale d'évoquer une intoxication digitalique chez toute personne âgée traitée par ces médicaments et présentant des signes inhabituels.

### 8.2. Pédiatrie

Nous avons également déjà traité plus haut les particularités physiologiques de la population pédiatrique.

On distingue les intoxications aiguës volontaires, à visée suicidaire, survenant plutôt chez l'adolescent, l'intoxication aiguë accidentelle par ingestion de végétal ou de médicaments, survenant plutôt chez l'enfant jeune, et l'intoxication involontaire subaiguë ou chronique, chez le nouveau-né et le nourrisson [92].

L'intoxication est peu symptomatique chez l'enfant sans cardiopathie et il tolère de fortes doses sans effets cliniques [49]. En revanche, le risque de complication est élevé chez l'enfant porteur d'une cardiopathie congénitale [92].

Le seuil admis de toxicité est le même que chez l'adulte après 2 ans, mais les données ne sont pas retrouvées avant cet âge [92].

Certains considèrent que la digoxinémie est ininterprétable chez le nouveau-né [93].

Les symptômes chez l'enfant sont les mêmes que pour l'adulte [49]. Chez le nourrisson le diagnostic devient plus difficile.

On remarque toutefois que les troubles de l'excitabilité cardiaque et l'hyperkaliémie sont beaucoup moins fréquents [94].

### **8.3. Grossesse**

Dans quelques cas exceptionnels, l'absorption de doses massives de digitaliques par la mère, a pu entraîner une intoxication qui a été parfois mortelle chez le fœtus [4].

## **9. Comparaison entre surdosages et intoxications aiguës**

Une seule étude française à ce jour, a effectué cette comparaison [71].

Elle a conclu que les intoxications digitaliques aiguës et surdosages différaient pour l'essentiel des critères d'évaluation usuels. La mortalité est particulièrement élevée au cours des surdosages. Les autres conclusions sont résumées dans le tableau suivant :

	<b>Intoxication aiguë</b>	<b>Surdosage</b>	<b>p</b>
<u>Total : 849</u>	116	722	
Femmes (%)	70,7	65,5	NS
Digoxine (%)	63,8	95,1	< 0,0001
Digoxinémie (ng/ml)	6,6	2,9	< 0,0001
Digitoxinémie (ng/ml)	110,8	33	< 0,0001
Age (ans)	58	83	< 0,0001
ATCD cardiaques (%)	54,3	98,6	< 0,0001
Kaliémie sup à 4,5 mmol/l (%)	42,2	51,1	NS
Créatininémie (mmol/l)	81	122	< 0,0001
FC inf 60 bpm (%)	41,4	17,4	< 0,0001
BAV II ou III (%)	14,7	11,2	NS
TV ou FV (%)	4,4	1,4	< 0,05
Traitement par atropine (%)	31,9	4,8	< 0,0001
Traitement par anticorps (%)	41,4	2,5	< 0,0001
Traitement par entraînement électro-systolique (%)	2,5	1,2	NS
Durée du séjour (jours)	4	9	< 0,0001
<b>Mortalité (%)</b>	<b>5,2</b>	<b>15,8</b>	<b>&lt; 0,005</b>

Tableau 1 : Comparaison entre surdosages et intoxications aiguës [71].

# TRAITEMENT DE L'INTOXICATION

## 1. Prise en charge initiale

### 1.1. Examen clinique

En cas de prise en charge pré-hospitalière, le patient devra être médicalisé et scopé, donc nécessitera l'intervention d'une équipe SMUR.

Le conditionnement et le lieu de prise en charge hospitalière dépendra du degré de gravité de l'intoxication. Il s'impose au moins la prise en charge dans un service d'accueil des urgences vitales avec la mise en place d'un abord vasculaire ainsi que la surveillance continue des paramètres vitaux. Dans la plupart des cas, il faut se rapprocher d'une structure de réanimation médicale ou de déchocage, d'autant plus s'il existe une cardiopathie sévère, des troubles du rythme et de la conduction ou une digoxinémie importante [64].

Cette surveillance continue durera 48 heures en cas d'intoxication aiguë par la digoxine chez les sujets à fonction rénale normale et 5 à 10 jours en cas d'intoxication à la digitoxine [75].

L'examen clinique est évidemment primordial et sera le plus exhaustif possible. Il recherchera les signes d'intoxications et les signes généraux de gravité. Il permettra également, lors de l'interrogatoire, de déterminer l'heure de l'ingestion du digitalique, sa quantité, la prise concomitante d'autres substances, le contexte (suicidaire, accidentel, surdosage sur prise chronique) et les antécédents, notamment cardio-vasculaires [66] [95].

### 1.2. Examens complémentaires

Ils dépendent de l'examen clinique. Néanmoins, un patient suspect d'intoxication digitalique devra systématiquement avoir [52] :

- Un bilan sanguin comportant au minimum : ionogramme sanguin (essentiellement pour la kaliémie), calcémie, magnésémie, urémie, créatininémie et digoxinémie
- Un électrocardiogramme

## 2. Traitement conventionnel

Il associe une décontamination digestive précoce et un traitement symptomatique.

### 2.1. Décontamination digestive

Ces mesures n'ont jamais été validées et leur efficacité reste à démontrer [16] [80]. Elles ne sont en tout cas pas indiquées en cas de surdosage chronique [21].

### **2.1.1. Lavage gastrique**

Il n'a d'intérêt que s'il est réalisé précocement, dans l'heure suivant l'ingestion. Il est surtout efficace lors de l'ingestion de comprimés. Il doit être réalisé avec précaution afin d'éviter la survenue d'un réflexe vagal et de troubles du rythme [56] pouvant aller jusqu'à l'asystolie ou la fibrillation ventriculaire [80].

### **2.1.2. Le charbon activé**

Il doit être administré initialement dans les 2 heures, à la dose de 50 mg per os [56].

Puis il est proposé à doses répétées (25 à 50 g toutes les 6 heures [58]) dans les intoxications à la digoxine pendant 24h et à la digitoxine pendant plusieurs jours du fait d'une circulation entéro-hépatique de cette dernière. Sa tolérance est cependant médiocre en raison de l'effet émétisant des digitaliques [75].

La cholestyramine n'est plus utilisée.

## **2.2. Hémodialyse et hémoperfusion**

Elles n'ont aucun intérêt clinique [58], du fait de l'importance du volume de distribution et de la liaison tissulaire de la digoxine.

## **2.3. Traitement symptomatique**

### **2.3.1. Correction des désordres hydro-électrolytiques**

Il convient de compenser les vomissements et la diarrhée [56].

L'hypokaliémie favorise la fixation des digitaliques sur les récepteurs myocardiques et la survenue d'arythmies. Son existence ou son apparition impose sa correction par des apports parentéraux. Cette correction doit être prudente afin d'éviter une hyperkaliémie.

L'hyperkaliémie est le stigmate d'une intoxication grave et contre-indique tout apport de potassium. Sa correction n'améliore pas l'état du malade ni le pronostic de l'intoxication. Elle n'est pas corrigée par les thérapeutiques usuelles (insuline, bicarbonate de sodium, Kayexalate®) mais par l'utilisation des anticorps antidigitaliques.

L'hypercalcémie doit être corrigée car elle est synergique avec les digitaliques au niveau du myocarde.

A l'inverse, l'hypocalcémie diminue notablement les effets toxiques des digitaliques.

Les anomalies en magnésium, sodium, phosphore et les troubles acido-basiques potentialisent la toxicité des digitaliques et doivent être corrigées [75].

### **2.3.2. Traitement des complications cardiaques**

#### **2.3.2.1. Médicamenteux**

Il fait appel essentiellement à l'Atropine® et aux anticorps antidigitaliques qui, eux seuls, ont démontré la meilleure efficacité et une amélioration du pronostic des formes graves. Les autres traitements sont à envisager en cas de non disponibilité rapide des anticorps [75].

En cas de bradycardie, il faut administrer de l'Atropine® qui va agir sur la composante vagale, à la dose 0,5 à 1 mg de façon répétée si nécessaire et ce malgré le risque

d'encéphalopathie atropinique [24], l'objectif étant une fréquence cardiaque à 60 battements par minute. Son inefficacité représente un critère de gravité : asystolie ou fibrillation ventriculaire [16].

Les catécholamines sont contre-indiquées car elles augmentent le risque d'arythmie ventriculaire [80].

En cas d'arythmie ventriculaire, la plupart des anti-arythmiques sont contre-indiqués car ils potentialisent les troubles de conduction. La Lidocaïne® est la moins dromotrope négative des drogues utilisables [75], à la dose de 1 mg/kg en bolus intraveineux direct, suivi d'une perfusion continue sans dépasser 1 g par 24 heures [56]. La phénytoïne (Dilantin®), faciliterait la conduction auriculo-ventriculaire. On l'utilise en seconde intention après la lidocaïne, à la dose de 250 mg intraveineux en 5 min , suivie d'injections discontinues de 50 à 100 mg ou en continu sans dépasser 1 g par jour [56].

Les anti-arythmiques de classe I sont contre-indiqués [16].

Le sulfate de magnésium est également décrit, en l'absence de troubles de la conduction. Sa posologie est de 2 g intraveineux direct en 20 minutes puis 1 à 2 g par heure [16]. Son efficacité a été démontrée [96].

### 2.3.2.2. Mécanique

L'entraînement électro-systolique externe (EES) a été longtemps le traitement de choix des complications cardiaques sévères. Mais son utilisation a été bouleversée depuis l'avènement des anticorps antidigitaliques. Il est maintenant parfaitement reconnu que son utilisation est à envisager seulement en cas de non disponibilité rapide des anticorps [97].

Les indications de l'EES sont les troubles de la conduction : blocs de haut grade et bradycardie extrême. Sa mise en place est délicate devant le risque de survenue d'extrasystoles ventriculaires ou d'arythmies plus graves. La perfusion de lidocaïne ou de phénytoïne est préconisée pendant la montée de la sonde [16].



Figure 22 : Sonde d'entraînement électro-systolique externe [98].

La fréquence cardiaque préconisée doit être suffisante afin de protéger à la fois de l'asystolie et des arythmies ventriculaires survenant sur cœur lent. En pratique, elle se situe entre 70 et 80 battements par minute [75].

Par ailleurs, la prolongation du cathétérisme en raison de la persistance de troubles conductifs pendant des périodes de 5 voire 10 jours (notamment dans les intoxications à la digitoxine) expose au risque de thrombose, d'infection et de dysfonctionnement du pacemaker [75].

Enfin, le choc électrique externe peut-être indiqué en cas de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire. Il peut toutefois être inefficace (*stone heart*) [55].

### 3. Traitement spécifique par immunothérapie (anticorps antidigitaliques)

#### 3.1. Historique et origine

Le concept d'utilisation des fragments d'anticorps pour traiter les intoxications aux digitaliques est né avec le développement d'anticorps spécifiques pour le dosage immunologique. Butler et Chen, en 1967 furent les premiers à suggérer que des anticorps purifiés de forte affinité et spécificité pour la digoxine pouvaient être utiles au traitement des intoxications par les digitaliques [99].

Différents travaux sur des organes isolés d'animaux ont permis d'établir in vitro l'efficacité des anticorps. Chez l'animal entier, les résultats étaient aussi favorables [100]. Chez le lapin, un traitement préventif par anticorps spécifiques protégeait contre la toxicité des digitaliques [101].

En raison de son petit poids moléculaire (718 Dalton), il a fallu conjuguer la digoxine à une protéine porteuse, la sérum-albumine bovine pour obtenir des anticorps spécifiques. Ceux-ci ont été hautement purifiés par des techniques de séparation et leur capacité à lier fortement les glycosides cardiaques a été étudiée : des anticorps de 50 kDalton, les fragments Fab, ont été obtenus après traitement par la papaïne, permettant de disposer d'un moyen thérapeutique plus sûr et efficace [99].

L'efficacité d'un traitement curatif a été établie chez le chien.

En 1976, Smith *et al.* ont utilisé ce traitement chez une femme de 34 ans, intoxiquée par la digoxine. Cette femme, en bloc auriculo-ventriculaire depuis 43 heures, sous entraînement électro-systolique, avait eu 6 épisodes de fibrillation ventriculaire ayant nécessité 6 heures de massage cardiaque externe. Après administration des anticorps spécifiques antidigitaliques, le rythme auriculaire est réapparu en 25 minutes et le rythme sinusal en 95 minutes. L'évolution fut favorable, la patiente a quitté l'hôpital quelques jours plus tard [100].

Depuis, de nombreuses séries incluant des patients intoxiqués par les digitaliques et traités par anticorps ont été publiées, toutes confirmant l'innocuité et l'efficacité de ce traitement [102] [103] [104] [105] [106].

D'autres études se sont concentrées sur la pharmacocinétique des anticorps antidigitaliques [107].

## 3.2. Pharmacologie

### 3.2.1. Structure chimique et synthèse

Les fragments Fab sont obtenus par clivage enzymatique des immunoglobulines IgG par la papaïne. Chaque molécule d'IgG a un poids moléculaire de 180000 Dalton. Elle est formée par la réunion de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères.

Le clivage de l'IgG par la papaïne, conduit à l'obtention de trois fragments. Deux fragments ont une structure identique. Leur poids moléculaire unitaire est de 50000 dalton. Chacun de ces fragments est constitué par la totalité de la chaîne légère et d'une partie de la chaîne lourde qui sont reliés par un pont disulfure : ce sont les fragments Fab (ab : antigen binding). Ils possèdent le site actif de l'anticorps liant l'antigène. Le troisième fragment est appelé Fc (c : cristallisable). Son poids moléculaire est de 80000 Dalton. Il est constitué de la partie C-terminale des deux chaînes lourdes reliées entre elles par des ponts disulfures. Ce fragment Fc est incapable de lier l'antigène, par contre, il possède les propriétés effectrices de l'IgG (ex : fixation du complément).

Les digitaliques n'étant pas immunogènes par eux-mêmes, la première étape de la synthèse des anticorps consiste à fixer les molécules de digoxine sur une protéine porteuse, la sérum-albumine bovine. Le composé immunogène est alors injecté à l'animal. Le mouton est utilisé pour obtenir de grandes quantités d'IgG spécifiques. La réponse immunitaire secondaire, induite par une immunisation répétée, se traduit par l'apparition d'IgG spécifiques anti-digoxine. Les IgG sont ensuite traitées par la papaïne pour obtenir les Fab d'activité spécifique antidigoxine. Les Fab sont purifiés par chromatographie d'affinité. Les fragments Fab spécifiques purifiés obtenus sont stériles et apyrogènes [108].

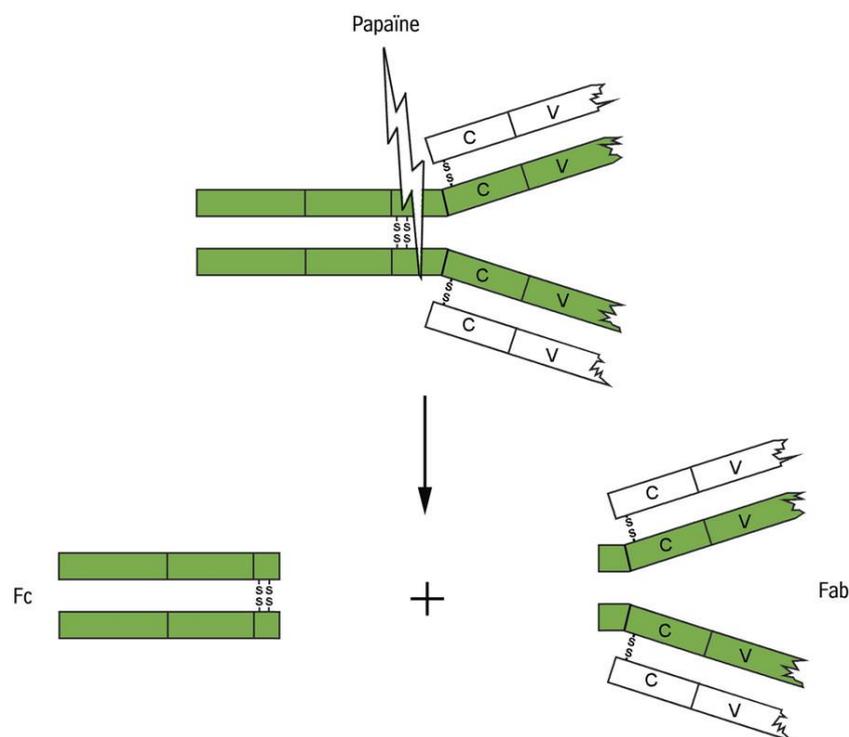


Figure 23 : Clivage de l'IgG par la papaïne [109].

### 3.2.2. Présentations et prix

Les anticorps antidigitaliques ont connu plusieurs noms commerciaux.

En France et dans le reste de l'Europe, ils étaient tout d'abord disponibles sous le nom de Digidot®. Il s'agissait de flacons contenant 80 mg de fragment Fab, pouvant neutraliser 1 mg de digoxine [55].

Au même moment aux Etats-Unis on retrouvait le Digibind®, flacons de 38 mg de fragments Fab pouvant neutraliser 0,5 mg de digoxine [99].

Puis en 2008, en France, le Digidot® est retiré du marché pour être remplacé par le Digitalis Antidot® 80 mg, puis le Digibind® [55].

Ce dernier étant également retiré du marché depuis le 5 avril 2011, les anticorps antidigitaliques sont maintenant disponibles en France sous le nom de Digifab® depuis cette date (déjà utilisés aux Etats-Unis depuis 2002, puis au Royaume-Unis, en Suisse en 2007 et au Canada en 2012). Il s'agit de flacons contenant 40 mg de fragments Fab antidigoxine ovins, sous forme de poudre pour solution pour perfusion, pouvant lier 0,5 mg de digoxine.

Chaque flacon de Digifab® doit être reconstitué avec 4 ml d'eau pour préparation injectable et mélangé doucement. Il est possible de compléter avec du sérum physiologique jusqu'à un volume approprié pour la perfusion, et doit être utilisé dans les 4 heures.

Il peut être conservé entre 2 et 8°C et non congelé, pendant une durée de 3 ans [110].

Les fragments Fab sont ici obtenus par immunisation avec un dérivé de la digoxine, la digoxine-dicarboxyméthoxylamine (DDMA) [110], ce qui conférerait au Digifab® une affinité similaire à la digoxine par rapport aux anciennes présentations, mais supérieure pour les autres hétérosides cardiotoniques [59].

Les prix par flacon sont les suivants :

- Digidot® : 860€ au 1<sup>er</sup> janvier 1997 (une étude à l'époque retrouvant un nombre d'utilisation moyen de 4,3 flacons par patient, soit un coût de 3700€ [100])
- Digibind® : 465€ [59].
- Digifab® : 550 à 634€ [111] [112]



Figure 24 : Flacon de Digifab® [113].

### **3.2.3. Pharmacocinétique et métabolisme**

#### **3.2.3.1. Liaison**

Les anticorps antidigitaliques sont utilisés uniquement sous forme intraveineuse. Après administration, ils se lient immédiatement à la fraction circulante libre du digitalique, donnant naissance à des complexes incapables de se lier aux récepteurs tissulaires. [99]. Chaque fragment Fab fixe une molécule de digitalique [21].

#### **3.2.3.2. Distribution**

Les fragments Fab se lient d'abord en intravasculaire puis dans le secteur interstitiel [13]. La demi-vie de distribution est très rapide, de l'ordre de 30 minutes [4]. Leur volume de distribution est de 0,3 l/kg [110]. De plus, des études récentes suggèrent que les fragments Fab pourraient pénétrer dans le secteur intracellulaire, malgré un poids moléculaire relativement élevé [99].

#### **3.2.3.3. Elimination**

Les complexes formés sont éliminés par le rein. La demi-vie d'élimination est de 10 à 20 heures chez un patient avec une fonction rénale normale, jusqu'à 10 fois plus en cas d'insuffisance rénale aiguë [99].

#### **3.2.3.4. Cinétique**

De nombreuses études ont traité du délai d'action des anticorps antidigitaliques. Les chiffres sont très variés mais tous concordent en faveur d'une efficacité très rapide [107] [114].

On note en effet, parfois, une amélioration des symptômes dans les minutes suivant la perfusion, mais la majorité des patients ont une amélioration clinique dans l'heure qui suit la perfusion et une réponse complète, y compris la réduction de leur hyperkaliémie, en 4 heures [99]. Le délai médian de début de réponse est de 19 minutes, celui de réponse complète de 88 minutes [13]. Les symptômes digestifs disparaissent en premier, puis les signes électrocardiographiques et l'hyperkaliémie [80].

### **3.3. Mécanismes d'action**

Selon la classification usuelle des antidotes en toxicologie clinique, l'immunotoxicothérapie devrait être considérée comme un antidote toxicocinétique qui induit une redistribution extracellulaire des digitaliques.

Celle-ci est possible car l'affinité de la digoxine aux Fab ( $10^9$ - $10^{11}$  M<sup>-1</sup>) est plus importante que son affinité pour les pompes NaK-ATPases membranaires [99]. Cette affinité a été étudiée [115].

Chaque fragment Fab possède un site actif de l'anticorps. La zone de la molécule de digitalique sur laquelle se fixe le Fab est la fraction génine, fraction « cardio-active ». La formation d'un complexe Fab spécifique-digitalique aboutit à masquer cette région et empêche le digitalique de se fixer sur ses récepteurs NaK-ATPases. Le médicament est neutralisé [108].

Ainsi, après perfusion d'une dose équimolaire, la concentration sanguine totale de la digoxine augmente de 5 à 20 fois alors que la fraction non liée diminue à zéro en quelques minutes. Par la loi d'action de masse, résultant d'un gradient de concentration entre le tissu

cible et les espaces interstitiels et intravasculaires, les fractions libres et liées aux récepteurs digitaliques peuvent être déplacées, avec réactivation secondaire des NaK-ATPases membranaires. Enfin, l'élimination définitive de la fraction liée du digitalique dépend de la clairance rénale [99].

Au total, les Fab antidigitaliques agissent au cours de l'intoxication aux digitaliques en modifiant les paramètres cinétiques du toxique, avec [99]:

- L'induction d'une redistribution extracellulaire du toxique
- Sa séquestration dans les espaces extracellulaires
- L'élimination rénale des complexes anticorps-digitaliques

### **3.4. Apparition du traitement préventif**

La première stratégie thérapeutique proposée au cours des intoxications digitaliques favorisait le traitement curatif. Dans cette stratégie, la neutralisation était équimolaire, chaque molécule de digitalique était neutralisée par une molécule d'anticorps. Ils étaient administrés en présence de signes majeurs de gravité, notamment les troubles du rythme ventriculaire. Cette stratégie n'a pas permis d'observer une réduction de la mortalité. Les études ont rapporté la persistance d'une mortalité de l'ordre de 20% avec cette stratégie curative [80] [97]. Elles ont attribué cette mortalité à une utilisation tardive des anticorps.

En effet, les patients qui avaient présenté un trouble du rythme ventriculaire ou un trouble de conduction présentaient des complications fatales, anoxie cérébrale en particulier, liées à cet événement. Les auteurs ont donc proposé, dès le début des années 1990 [80] [97], une utilisation précoce, prophylactique des anticorps, reposant sur la présence de signes de gravité ou de mauvais pronostic en espérant ainsi prévenir l'évolution vers des complications directement ou indirectement fatales [21].

Dans cette stratégie, la neutralisation est semi-équimolaire, une molécule de digitalique sur deux étant neutralisée par les anticorps.

En utilisant ce traitement prophylactique, il a été récemment observé une mortalité de 7,5% parmi une cohorte de 141 patients pris en charge pour intoxication aux digitaliques [21], sans augmentation de la consommation de fragment Fab ni de la durée d'hospitalisation [100]. D'autres études vont, depuis, dans ce sens [112] [116].

Le coût élevé des fragments Fab a été également un argument au développement de cette stratégie.

### **3.5. Indications et critères d'utilisation**

Les indications des anticorps antidigitaliques sont donc séparées en neutralisation curative et prophylactique.

La neutralisation curative ou équimolaire s'adresse aux patients pour lesquels il existe un risque vital immédiat. Elle vise à neutraliser toutes les molécules de digitaliques présentes dans l'organisme.

La neutralisation prophylactique ou semi-équimolaire s'adresse aux patients pour lesquels il existe un risque vital potentiel, soit parce qu'il existe un facteur de risque, soit

parce qu'il existe un signe de gravité. Elle vise à neutraliser la moitié des molécules de digitaliques présentes dans l'organisme [21].

Il n'y a cependant pas de recommandation officielle sur le traitement de l'intoxication digitalique, ni en France, ni dans d'autres pays européens ou aux Etats-Unis. Différentes recommandations d'experts, en France, se sont cependant accordées sur les modalités d'utilisation des anticorps antidigitaliques, même si le nombre de critères à prendre en compte reste discuté. A l'étranger, les attitudes sont similaires, mais sans toujours distinguer les deux stratégies curatives et prophylactiques, et avec des chiffres « limites » différents pour la fréquence cardiaque ou la kaliémie. Mais l'idée générale des auteurs est de ne pas sous-estimer la gravité potentielle d'une intoxication digitalique et de ne pas retarder l'administration de l'immunothérapie [13].

L'étude de Dally *et al*, illustre bien l'implication des signes de gravité et facteurs pronostiques dans le traitement de ces intoxications [85]:

	<u>Age</u>	<u>BAV</u>	<u>K+ &gt; 4,5mmol/l</u>	<u>Probabilité de décès(%)</u>
Femme →	< 55 ans →	OUI →	OUI →	17
		NON →	NON →	4
	> 55 ans →	OUI →	OUI →	8
		NON →	NON →	2
	> 55 ans →	OUI →	OUI →	49
		NON →	NON →	18
OUI →		OUI →	29	
NON →		NON →	9	
Homme →	< 55 ans →	OUI →	OUI →	38
		NON →	NON →	11
	> 55 ans →	OUI →	OUI →	20
		NON →	NON →	6
	> 55 ans →	OUI →	OUI →	74
		NON →	NON →	35
> 55 ans →	OUI →	OUI →	50	
	NON →	NON →	23	

Figure 25 : Facteurs pronostiques et probabilité de décès des intoxications aux digitaliques (ici digitoxine) selon l'étude de Dally [85].

Les indications les plus récentes en France, retrouvées lors du congrès de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) de juin 2014, sont les suivantes [117]:

- Indications pour un traitement Fab curatif (1 critère nécessaire parmi ces signes à risque vital immédiat) :
  - o Tachycardie ou fibrillation ventriculaire
  - o Bradycardie inférieure à 40 bpm réfractaire à 1 mg d'Atropine® IVD
  - o Kaliémie supérieure à 5 mmol/l
  - o Choc cardiogénique
  - o Asystolie
- Indications pour un traitement Fab prophylactique (3 critères nécessaires parmi ces facteurs de risque ou signes à risque vital potentiel) :
  - o Sexe masculin
  - o Age supérieur à 55 ans
  - o Cardiopathie préexistante
  - o Bloc auriculo-ventriculaire de type II ou III (résistant à l'Atropine®)
  - o Bradycardie inférieure à 60 bpm après 1 mg d'Atropine® IVD
  - o Kaliémie supérieure à 4,5 mmol/l

Les fragments Fab sont efficaces lors des intoxications à tous les glucosides cardiotoniques (digitaliques mais aussi provenant des autres plantes et sécrétions cutanées de certains crapauds).

### 3.6. Posologie

Là aussi la littérature est très vaste et controversée à ce sujet. Des études très récentes, notamment en 2014, suggèrent encore des travaux sur la pharmacocinétique des Fab afin d'optimiser leur posologie [112] [116].

La quantité de Fab est calculée pour être molaire à la quantité de digoxine ou de digitoxine ingérée. La quantité de digitaliques présente dans l'organisme est calculée à partir de la dose supposée ingérée ou de la concentration sérique de digitaliques [99].

Pour la digoxine, la biodisponibilité étant de l'ordre de 80%, la quantité présente dans l'organisme est égale à 80% de la dose ingérée (ex : sur 10 mg ingérés, 8 mg sont réellement absorbés).

Pour la digitoxine, la biodisponibilité étant de presque 100%, la quantité présente dans l'organisme est égale à 100% de la dose ingérée (ex : sur 10 mg ingérés, 10 mg sont réellement absorbés) [108].

Néanmoins, la validité d'un tel calcul peut être contestée pour plusieurs raisons. En effet, une réduction de la dose de digitaliques absorbés peut résulter de vomissements ou de la décontamination digestive. De plus, la concentration plasmatique reflète la charge corporelle à l'équilibre en digitalique, ce qui requiert un délai d'au moins six heures après ingestion. Le volume de distribution des digitaliques est réduit dans certaines pathologies

(insuffisance rénale, hypothyroïdie). Il n'est donc pas évident de savoir si la dose équimolaire théorique est atteinte ou dépassée [99].

Voici les recommandations les plus récentes retrouvées lors des congrès de 2010 et 2014 de la SFMU [21] [117] (notons que ces recommandations sont applicables pour le Digibind®, celui-ci neutralisant, par flacon, 0,5 mg de digitalique également) :

**→ Calcul de la quantité de digitalique à neutraliser (Q) :**

– À partir de la quantité de digitalique supposée ingérée :

- $Q = \text{dose supposée ingérée (mg)} \times \text{biodisponibilité digoxine (80 \%)} \text{ ou digitoxine (100 \%)}$

– À partir de la concentration plasmatique en digitalique :

- $Q = \text{concentration sérique en digitalique (ng/ml)} \times \text{poids du patient (kg)} \times \text{volume de distribution}^* \times 10^{-3}$

\*{digoxine : 5,6 l/kg – digitoxine : 0,56 l/kg}.

**→ Calcul du nombre de flacons de DigiFab® à administrer :**

Chaque flacon de DigiFab® (40 mg de fragments Fab) neutralise 0,5 mg de digoxine ou de digitoxine.

– Neutralisation curative : équimolaire : nombre de flacons =  $2 \times Q$ .

– Neutralisation prophylactique : semi-équimolaire : nombre de flacons =  $Q$ .

Figure 26 : Calcul de la posologie de DigiFab® [21] [117].

De plus, pour certains auteurs, la nécessité d'administrer une dose équimolaire de Fab pour obtenir une réponse thérapeutique ne semble pas indispensable [118]. La réponse initiale est généralement favorable même avec des doses inférieures au ratio d'équimolarité. Si l'administration initiale de Fab ne permet pas de réduire l'arythmie induite par les digitaliques, alors il peut être nécessaire d'administrer une nouvelle dose [99].

Lorsque la quantité supposée ingérée ou la concentration plasmatique du digitalique sont inconnues, des doses empiriques doivent être administrées. On retrouve différentes recommandations selon les auteurs.

Dans le cadre du traitement prophylactique, on retrouve l'administration de 3 flacons de DigiFab® en 90 minutes [58].

Dans le cadre du traitement curatif, on retrouve, en cas de risque vital, l'administration de 12 [58] à 20 flacons [55] de DigiFab® immédiatement. Une alternative peut être l'administration de 10 flacons initialement, avec répétition de cette même dose en cas d'inefficacité de la dose initiale [55].

L'efficacité des anticorps a été décrite en cas d'utilisation tardive [119], ainsi que dans un cas d'intoxications suicidaires répétées chez le même patient [120].

Toutefois, la précocité du traitement est un élément important du pronostic et l'indication pré-hospitalière est justifiée.

Il convient d'administrer le Digifab® lentement par voie intraveineuse sur une durée d'au moins 30 minutes [110]. Des données récentes suggèrent que la durée de la perfusion devrait être augmentée pour optimiser la liaison de la digoxine aux Fab. Ainsi, certains recommandent une dose de charge suivie d'une perfusion sur huit heures [99].

### **3.7. Contre-indications, effets indésirables et causes d'échecs**

#### **3.7.1. Contre-indications**

Il n'existe aucune contre-indication, en dehors de l'allergie aux protéines de mouton. Aucune autre interaction n'a été rapportée avec d'autres médicaments [99].

La papaïne étant utilisée pour cliver les immunoglobulines, des traces peuvent être retrouvées dans le Digifab®. Ainsi il est déconseillé d'administrer l'immunothérapie aux patients allergiques à la papaïne mais aussi à la papaye et l'ananas [110].

#### **3.7.2. Effets indésirables**

De nombreuses études ont confirmé l'innocuité des fragments Fab [112] [118], même en cas de doses répétées [120]. Toutefois quelques effets secondaires sont à noter.

Des réactions modérées d'hypersensibilité, tel un rash prurigineux facial ou une urticaire, un œdème, des frissons ou une thrombopénie ont été rapportés chez 0,8% des patients traités. Ainsi, les fabricants recommandent des tests d'allergie percutanée et conjonctivale avant tout traitement [99].

On peut noter également une exacerbation de l'insuffisance cardiaque et une augmentation du rythme ventriculaire chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, ainsi qu'une hypokaliémie, dues à la réactivation de la pompe NaK-ATPase [110].

La récurrence des signes de toxicité est un phénomène rare et de mécanisme exact inconnu. De plus, il n'existe pas d'argument en faveur de la dissociation des complexes Fab-digoxine au cours du temps. La recrudescence des manifestations de toxicité semble donc liée à la redistribution de la digoxine libre dans le compartiment sérique. D'où la proposition de certains auteurs d'administrer une dose d'entretien de Fab après la dose de charge [99].

#### **3.7.3. Causes d'échec**

L'absence de réponse a été rapportée par les auteurs à l'administration d'une dose insuffisante de Fab, à l'état moribond préalable des patients ou à une erreur diagnostique. Dans une étude de 1991, ce taux de « non réponse » était de 12%, et aucun patient sans atteinte cardiaque sous-jacente n'a été considéré comme non répondeur [118].

## **4. Cas particuliers**

### **4.1. Gériatrie**

Il n'existe pas de particularité dans le traitement des sujets âgés. Les fragments Fab sont bien évidemment utilisables et notamment en cas de psychose aiguë induite par la digoxine (délirium digitalique) [99].

Pourtant ce traitement est clairement sous-utilisé, à fortiori chez les patients âgés qui cumulent les facteurs de risque et donc les indications de cette thérapie. On remarque que le traitement prophylactique est prédominant. Il est important de rappeler que les patients âgés sont les victimes les plus fréquentes des surdosages en digoxine [13].

## **4.2. Pédiatrie**

### **4.2.1. Traitement conventionnel**

L'Atropine® est prescrite à la posologie de 0,02 mg/kg, la Lidocaïne® en bolus de 1 à 1,5 mg/kg suivie de 30 à 50 µg/kg/minute et le sulfate de magnésium à 25-50 mg/kg (maximum 2 g) puis 25-50 mg/kg/h [16].

### **4.2.2. Traitement par anticorps antidigitaliques**

L'administration de Fab est basée sur la symptomatologie clinique et non uniquement sur la concentration des digitaliques. Les adolescents sont plus sensibles aux effets toxiques de la digoxine que ne le sont les plus jeunes enfants : ils devraient donc nécessiter l'utilisation de Fab antidigitaliques pour de plus faibles doses ingérées [99].

Les données récentes ne retrouvent pas de recommandations officielles dans les critères d'utilisation dans la population pédiatrique. La plupart des auteurs ne semblent pas distinguer de différences entre adultes et enfants. Cependant, des études anciennes ont défini des critères bien précis [49] [121].

Ainsi, l'immunothérapie serait indiquée, chez l'enfant, en cas d'ingestion de dose supérieure à 0,3 mg/kg, de cardiopathie sous-jacente, de concentration sérique de digoxine supérieure ou égale à 5 ng/ml, d'arythmie menaçante, d'instabilité hémodynamique, d'hyperkaliémie supérieure à 6 mmol/l ou de progression rapide de la toxicité [99].

Quoiqu'il en soit, la dose à administrer se calcule de la même façon que pour l'adulte (voir figure 26) et qu'il s'agisse d'adultes ou d'enfants, le traitement par les Fab est presque toujours efficace dans les quatre heures qui suivent la fin de la perfusion [94].

Enfin, il faut noter que le traitement prophylactique a de rares indications chez les enfants, les intoxications étant souvent graves, et que la quantité de Digifab® est toujours administrée totalement d'emblée et non en deux fois comme on peut le voir chez l'adulte [93].

## **4.3. Grossesse et allaitement**

Peu de données existent sur le passage transplacentaire des Fab. Les patientes enceintes victimes d'une intoxication aiguë aux digitaliques devraient donc être traitées de la même façon que les autres. Mais en cas d'exposition in utero, l'efficacité et l'innocuité des traitements par Fab antidigitaliques restent peu documentées. Le rythme cardiaque fœtal devrait donc dès lors être monitoré et, si nécessaire, le fœtus extrait et les Fab administrés au nouveau-né selon les manifestations cliniques et les concentrations sanguines [99].

On ignore si le Digifab® est excrété dans le lait maternel, il convient d'être prudent dans l'utilisation de l'anticorps au cours de l'allaitement [110].

#### 4.4. Insuffisance rénale

Les patients insuffisants rénaux ou en cours de dialyse répondent au traitement Fab de la même façon que ceux qui ont une fonction rénale normale. Néanmoins, ils peuvent présenter un risque accru de toxicité par relargage de la digoxine. Chez les patients anuriques, les Fab sont efficaces même si un risque de récurrence existe, 14 jours plus tard, avec nécessité alors d'administrer une dose additionnelle. Le rebond que l'on peut observer dans la concentration du digitalique risque d'apparaître avec délai chez les patients ayant une dysfonction rénale, en raison d'un accroissement de la phase de distribution. [99].

### 5. Autres traitements

Des alternatives thérapeutiques sont en cours d'étude.

Les émulsions lipidiques intraveineuses (ELI) ont prouvé leur efficacité lors d'intoxications à certains cardiotoxiques liposolubles. Mais elles sont inefficaces voire dangereuses lors de l'intoxication aiguë à la digoxine [122].

En revanche, l'insuline semble présenter une interaction directe avec la pompe NaK-ATPase en stimulant son activité et en levant l'inhibition provoquée par la digoxine. Cet effet direct de l'insuline concerne vraisemblablement une action sur la sous-unité  $\alpha_1$ . Ces résultats ouvrent de nouvelles portes dans les actions possibles de l'insuline, notamment dans son rôle cardioprotecteur [123] [124].

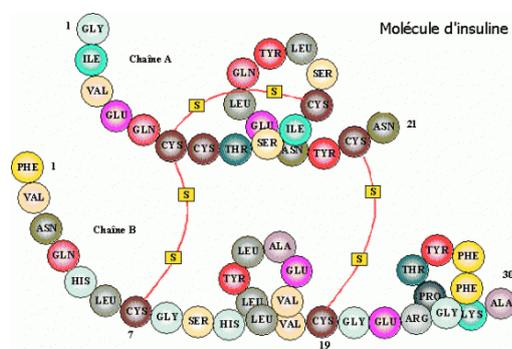


Figure 27 : Molécule d'insuline [125].

### 6. Surveillance

Elle comprend [18]:

- Une surveillance clinique : après perfusion de Fab, la disparition des vomissements est un critère simple témoignant de l'efficacité de l'antidote. A l'inverse, la réapparition des signes digestifs doit faire craindre une redigitalisation [108].

La récurrence des signes d'intoxication digitalique ou la redigitalisation spontanée est possible jusqu'à 4 jours après l'ingestion.

- Un monitoring cardiaque continu
- Une surveillance biologique : en particulier la kaliémie. Concernant le dosage des digitaliques, il ne devient interprétable que 3 à 4 jours après l'administration des Fab. En effet, le taux plasmatique de digitalique total est multiplié par 5 à 20 en fin de perfusion de Fab, comportant la forme libre et la forme complexée aux Fab. Le dosage de la fraction libre est donc un défi pour le biologiste en raison :
  - o De très faibles concentrations de digitalique libre
  - o De concentrations très élevées de digitalique total
  - o Des concentrations élevées de Fab qui peuvent interférer avec les immunodosages

La technique de référence est le dosage de la fraction libre après ultrafiltration, procédé de séparation physique utilisant une membrane semi-perméable. Après centrifugation, on obtient un ultrafiltrat exempt de fragments Fab. En pratique, peu de laboratoires disposent de la technique d'ultrafiltration qui est mal adaptée à l'urgence et dont le coût est élevé [16].

Cette surveillance s'effectue donc, dans un premier temps, en soins continus, voire en réanimation, pendant 48 heures pour une intoxication à la digoxine et 5 à 10 jours pour la digitoxine.

## 7. Limites du traitement par anticorps antidigitaliques

Malgré les recommandations décrites plus haut, force est de constater que le traitement par anticorps antidigitaliques souffre d'un problème de disponibilité.

Plusieurs raisons peuvent être évoquées :

- La rareté de l'intoxication aux digitaliques
- La méconnaissance de l'intoxication et/ou de son traitement
- L'âge élevé des patients concernés et la notion de limitation thérapeutique
- Mais surtout le coût, et particulièrement la difficulté de constituer un stock qui risque d'être perdu par dépassement de la date de péremption [126].

Dans des recommandations récentes sur les antidotes disponibles aux urgences, une classification en quatre groupes a été définie : 1) les antidotes indispensables aux urgences, 2) les antidotes utiles aux urgences, 3) les antidotes dont l'efficacité n'est pas évaluée et 4) les antidotes d'utilisation exceptionnelle. Les anticorps antidigitaliques ont été classés dans le groupe des antidotes utiles, c'est-à-dire non nécessairement présents dans tous les services d'urgences mais devant être obtenus si nécessaire dans les 2 heures [127].

Cette question fera en partie l'objet de l'étude qui suit.

# *PARTIE II*

# *ETUDE*

# INTRODUCTION ET OBJECTIFS

## ETUDE DESCRIPTIVE DES INTOXICATIONS AUX DIGITALIQUES AU CHU DE LIMOGES

L'intoxication aux digitaliques est une pathologie potentiellement grave mais peu connue. Les critères de gravité et de pronostic sont très souvent sous-évalués, posant le problème de l'indication thérapeutique par anticorps antidigitaliques. Alors que la prise en charge est aujourd'hui bien décrite et malgré l'avènement de la stratégie préventive et ses bénéfices sur la mortalité, ces intoxications sont encore largement traitées de façon symptomatique. De plus, dans une politique actuelle d'économie de santé, le traitement antidotique souffre de son coût élevé, posant la question de l'utilisation des traitements onéreux. Cela aboutit à une perte de chance pour les patients avec une stagnation de la mortalité et de la durée d'hospitalisation.

L'objectif principal de notre étude est de décrire les caractéristiques épidémiologiques (prévalence, incidence et profil socio-clinico-biologique) des intoxications aux digitaliques au CHU de Limoges.

Les objectifs secondaires seront d'évaluer :

- 1) les stratégies thérapeutiques mises en place,
- 2) l'impact de l'intoxication sur le devenir des patients,
- 3) la mortalité,
- 4) l'impact médico-économique de l'utilisation de l'antidote.

### Retombées directes :

Cette étude permettra d'établir un protocole de prise en charge standardisée des intoxications aux digitaliques afin d'améliorer les pratiques et la morbi-mortalité au niveau local.

# METHODES

## 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, de cohorte rétrospective, longitudinale et multicentrique portant sur l'ensemble des patients hospitalisés (population adulte et pédiatrique) sur 5 ans dans les 5 établissements du CHU ainsi que l'hôpital d'Esquirol de Limoges entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2014.

## 2. Cadre et contexte

Le CHU de Limoges comprend 5 établissements : l'hôpital Dupuytren, l'hôpital du Cluzeau, l'hôpital Jean Rebeyrol, l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant (HME), ainsi que l'établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes du Dr Chastaing. L'hôpital psychiatrique d'Esquirol a aussi été intégré à l'étude.

Le nombre d'admissions (hospitalisations et consultations) moyen annuel entre 2010 et 2014 au CHU est d'environ 413291, le nombre de passages moyen annuel aux urgences adultes de 40233 et pédiatriques de 22664 [128]. Le service des urgences adultes du CHU de Limoges se compose d'un circuit ambulatoire de 4 box pour les consultations d'urgences et d'un circuit long pour les éventuelles hospitalisations avec 17 box dont 3 de déchocage. Il comporte enfin 11 lits d'Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD) et 3 lits de secteur carcéral. Après passage au Poste d'Accueil et d'Orientation (PAO), les patients sont orientés soit vers le circuit ambulatoire, soit vers le circuit long. Dans le dernier cas, soit les patients rentrent à domicile, soit sont hospitalisés en UHCD ou dans un service du CHU ou dans les hôpitaux et cliniques périphériques.

## 3. Méthode de recueil

Les patients sous digoxiniques durant cette période ont été retrouvés grâce au recueil de l'ensemble des digoxinémies prélevées fournies par le laboratoire de pharmacologie.

Les données étudiées sont issues des dossiers informatisés des patients retrouvés grâce au logiciel « Urqual » du service des urgences adultes de l'hôpital Dupuytren.

Les résultats biologiques ont été relevés sur le logiciel « Cyberlab ».

Les données concernant l'activité des hôpitaux et les statistiques médico-économiques ont été recueillies sur les sites internet du CHU de Limoges et de l'Hôpital d'Esquirol ainsi qu'avec l'aide du Département d'Information Médicale. Cependant les données de 2014 n'étant pas disponibles au moment de la rédaction de cette étude, elles sont issues d'une moyenne des données des années 2010 à 2013.

## 4. Population de l'étude

### 4.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude :

- les patients ayant présenté une digoxinémie au cours de leur hospitalisation ou leur passage aux urgences supérieure ou égale à 2 ng/ml,
- les patients ayant une digoxinémie fournie par le laboratoire de pharmacologie, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2014,
- les patients dont le dossier permettait le recueil de l'ensemble des variables étudiées.

### 4.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus :

- tous les patients dont la digoxinémie était inférieure à 2 ng/ml durant la même période,
- tous les patients dont le dossier était introuvable ou ne fournissait pas l'intégralité des variables étudiées.

## 5. Critère principal de jugement

Le critère principal de jugement était l'incidence annuelle moyenne des intoxications. Le critère de jugement secondaire était la prévalence sur 5 ans.

## 6. Variables étudiées

Ces variables ont été relevées à l'aide d'un questionnaire de recueil des données (fourni en annexe). Elles seront exprimées en nombre et en pourcentage (avec parfois l'intervalle de confiance à 95%). Dans certains cas elles seront aussi exprimées en moyenne (avec les écarts-types).

### 6.1. Incidence et prévalence.

L'incidence annuelle et la prévalence sur 5 ans des intoxications aux digitaliques a été calculée dans l'effectif total et dans différents sous-groupes, durant les 5 années de l'étude.

### 6.2. Le patient

Le sexe et l'âge ont été recueillis. Différentes tranches d'âge ont été définies : les 0-25, 26-45, 46-55, 56-65, 66-75, 76-85 et plus de 85 ans. Nous avons noté quel était le service de

provenance. Nous avons également relevé et classé les motifs d'admission en 7 grands groupes : cardiologie, respiratoire, digestif, neurologie, uro-néphrologie, chirurgie et autres. Les indications au traitement par digitalique ont représenté 4 groupes : fibrillation auriculaire (FA), autres troubles du rythme, insuffisance cardiaque et non retrouvés. Nous avons noté depuis quand le traitement était pris : moins de 6 mois, plus de 6 mois à 1 an, plus d'1 an à 5 ans, plus de 5 ans à 10 ans et plus de 10 ans.

Concernant les données biologiques, nous avons recueilli les clairances de la créatinine, calculées par la formule MDRD et exprimées en ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, réparties en 4 tranches : 100 et plus, 61-99, 31-60, 16-30 et 0-15, de même que la créatininémie en µmol/l : 0-49, 50-99, 100-149, 150 et plus.

### **6.3. L'intoxication aux digitaliques**

Nous avons relevé les modes d'intoxication : unique, multiple, intoxication aiguë, surdosage chronique. Nous avons également décrit les symptômes et signes paracliniques typiques attribuables à l'intoxication : vomissements/nausées, troubles neurosensoriels, hyperkaliémie supérieure ou égale à 5 mmol/l et signes électrocardiographiques (lorsqu'une interprétation d'ECG était retrouvée), en recherchant leur présence.

Enfin, nous avons recueilli les digoxinémies, exprimées en ng/ml, à la date d'inclusion du patient et les éventuelles digoxinémies de contrôle à J1 et J2, réparties en 4 tranches : 1.5-1.99 ng/ml, 2-2.99 ng/ml, 3-4.99 ng/ml et 5 ng/ml et plus

### **6.4. La prise en charge de l'intoxication**

Nous avons, dans un premier temps noté s'il y avait présence de critères de gravité ou de neutralisation. Ces critères ont été définis selon les recommandations retrouvées lors du congrès de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) de juin 2014 [117]. Ainsi, nous avons donc noté pour chaque patient s'il présentait des critères de neutralisation équimolaire, leur nombre -de 0 à 5- et lesquels : arythmie ventriculaire, asystolie, fréquence cardiaque inférieure à 40 battements par minute réfractaire à 1 mg d'atropine, kaliémie supérieure ou égale à 5 mmol/l ou choc cardiogénique. Nous avons aussi noté s'il présentait des critères de neutralisation semi-équimolaire, leur nombre -de 0 à 6- et lesquels : sexe masculin, âge supérieur à 55 ans, bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>ième</sup> ou 3<sup>ième</sup> degré, cardiopathie préexistante, fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute réfractaire à 1 mg d'atropine et kaliémie entre 4,5 et 4,9 mmol/l.

Ensuite, si ces critères étaient présents, nous avons relevé si une neutralisation avait été réalisée, équimolaire ou semi-équimolaire, selon les recommandations retrouvées lors des congrès de 2010 et 2014 de la SFMU [21] [117].

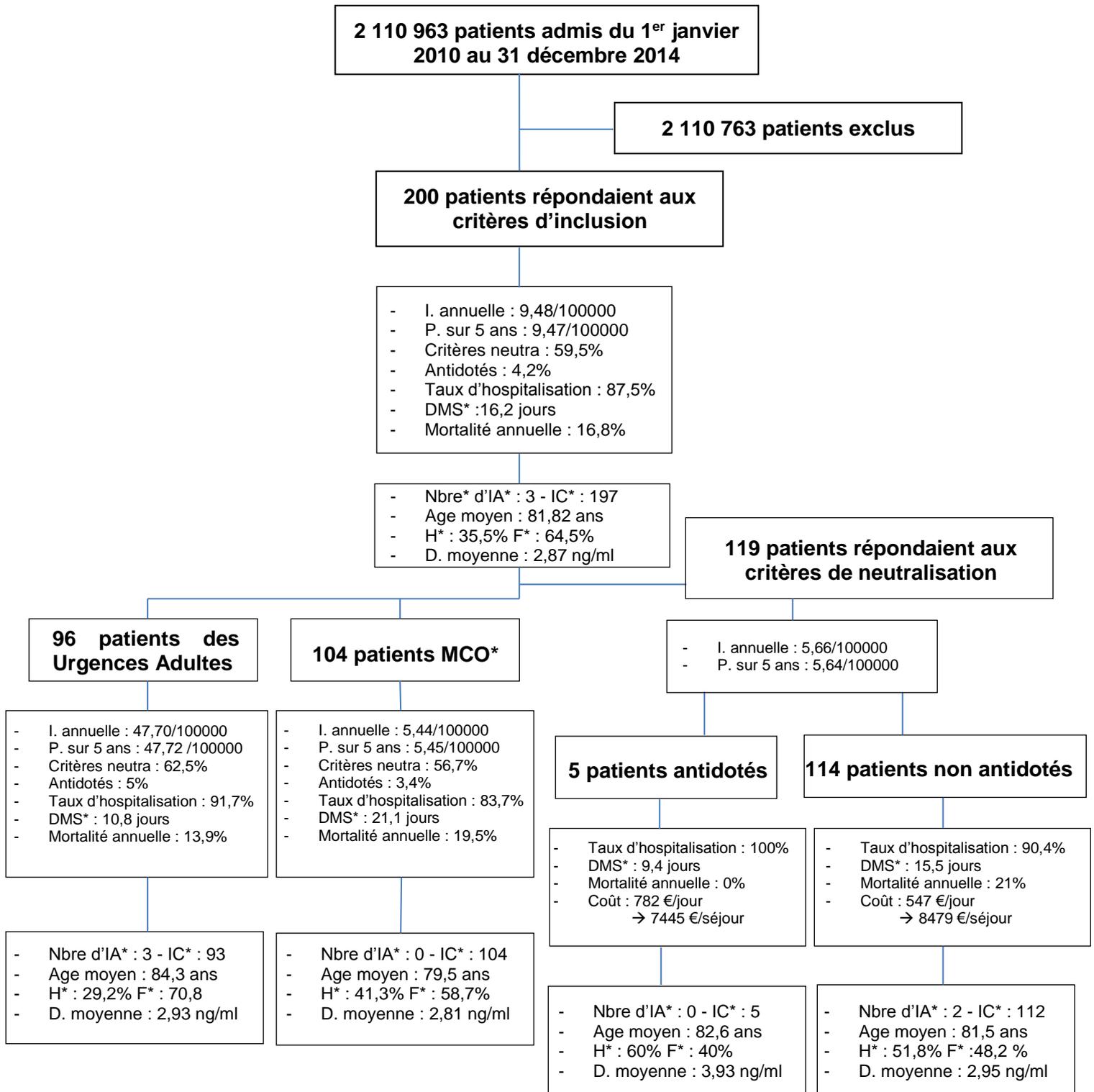
La notion de reprise ou non du traitement à la sortie a également été prise en compte.

Nous avons étudié si les patients avaient été hospitalisés ainsi que la durée d'hospitalisation qui a été classée en 6 groupes : 1, 2, 3, 4, 5 et plus de 5 jours.

Enfin, nous avons relevé si les patients étaient décédés au décours de l'admission durant laquelle une digoxinémie supérieure ou égale à 2 ng/ml avait été retrouvée.

# RESULTATS

## 1. Flow-Chart



\* : I. = incidence, P. = prévalence, DMS = durée moyenne de séjour, nbre = nombre, IA = intoxications aiguës, IC = intoxications chroniques, H = homme, F = femme, D. = digoxinémie, MCO = Médecine, Chirurgie, gynéco-Obstétrique et autres

Figure 28 : Diagramme de flux des patients admis au CHU de Limoges du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2014.

## 2. Population totale

### 2.1. Incidence et prévalence

Nous avons relevé entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2014, 222 dossiers pour lesquels une digoxinémie supérieure ou égale à 2 ng/ml avait été retrouvée. 22 dossiers ont été exclus car le dossier était incomplet. Donc au total, 200 patients ont été inclus dans l'étude.

En 2010, nous avons noté 40 intoxications aux digitaliques (20%), 42 (21%) en 2011, 46 (23%) en 2012, 39 (19.5%) en 2013 et 33 (16.5%) en 2014 soit une moyenne de  $40 \pm 8$  par an.

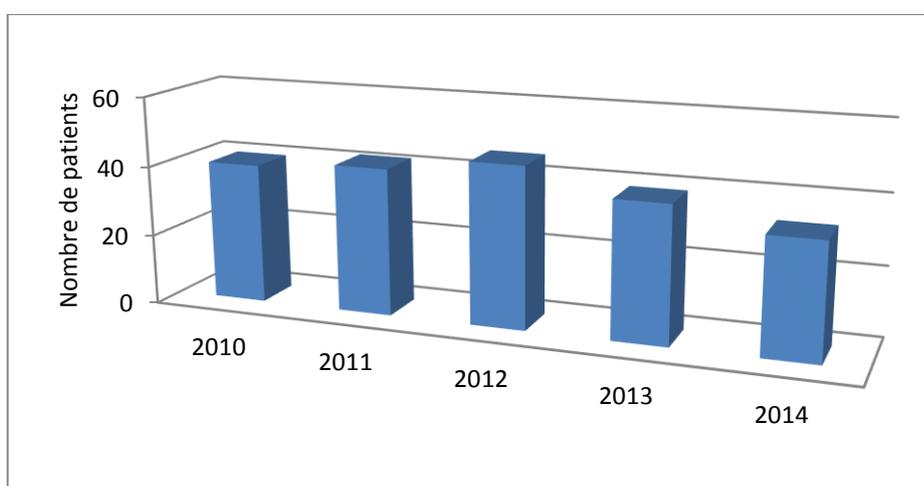


Figure 29 : Nombre d'intoxications aux digitaliques par année.

Nous avons noté 403963 admissions (consultations et hospitalisations) dans les 6 établissements en 2010, 415508 en 2011, 435343 en 2012, 433275 en 2013 et 422868 en 2014, ce qui a permis d'obtenir les incidences et prévalence suivantes :

<b><u>Incidence (/100000)</u></b>	Population totale	IC (95%)
2010	9,9	[6,8-12]
2011	10,1	[7-13,2]
2012	10,6	[7,5-13,7]
2013	9	[6,2-11,8]
2014	7,8	[5,1-10,5]
<b><u>Prévalence sur 5 ans (/100000)</u></b>	9,47	[8,2-10,8]

Tableau 2 : Incidences annuelles et prévalence des intoxications aux digitaliques.

L'incidence annuelle moyenne était donc de  $9,48 \pm 1,10/100000$  (IC(95%)[6,5-12,4]).

A noter 1 cas en pédiatrie, en 2011.

Enfin, nous avons noté, en 2010, 379 digoxinémies prélevées au total au CHU, 470 en 2011, 422 en 2012, 370 en 2013 et 286 en 2014, ce qui faisait une moyenne de  $385 \pm 68$  par an, une incidence annuelle moyenne de  $91/100000$  (IC(95%)[82-100]) et une prévalence sur 5 ans de  $91/100000$  (IC(95%)[87-95]). Il y avait donc environ 10% de digoxinémie supérieure à 2 ng/ml parmi les digoxinémies prélevées par an.

## 2.2. Données socio-démographiques

L'âge moyen était de  $81,82 \pm 12,4$  ans. Nous avons retrouvé 35,5% (n=71) d'hommes et 64,5% (n=129) de femmes. Le sex-ratio (H/F) était de 0,55.

La tranche d'âge la plus représentée était les 86 à 100 ans (46,5%, n=93) et la moins représentée les 26 à 45 ans (0,5%, n=1). 96,5% des patients avaient plus de 55 ans.

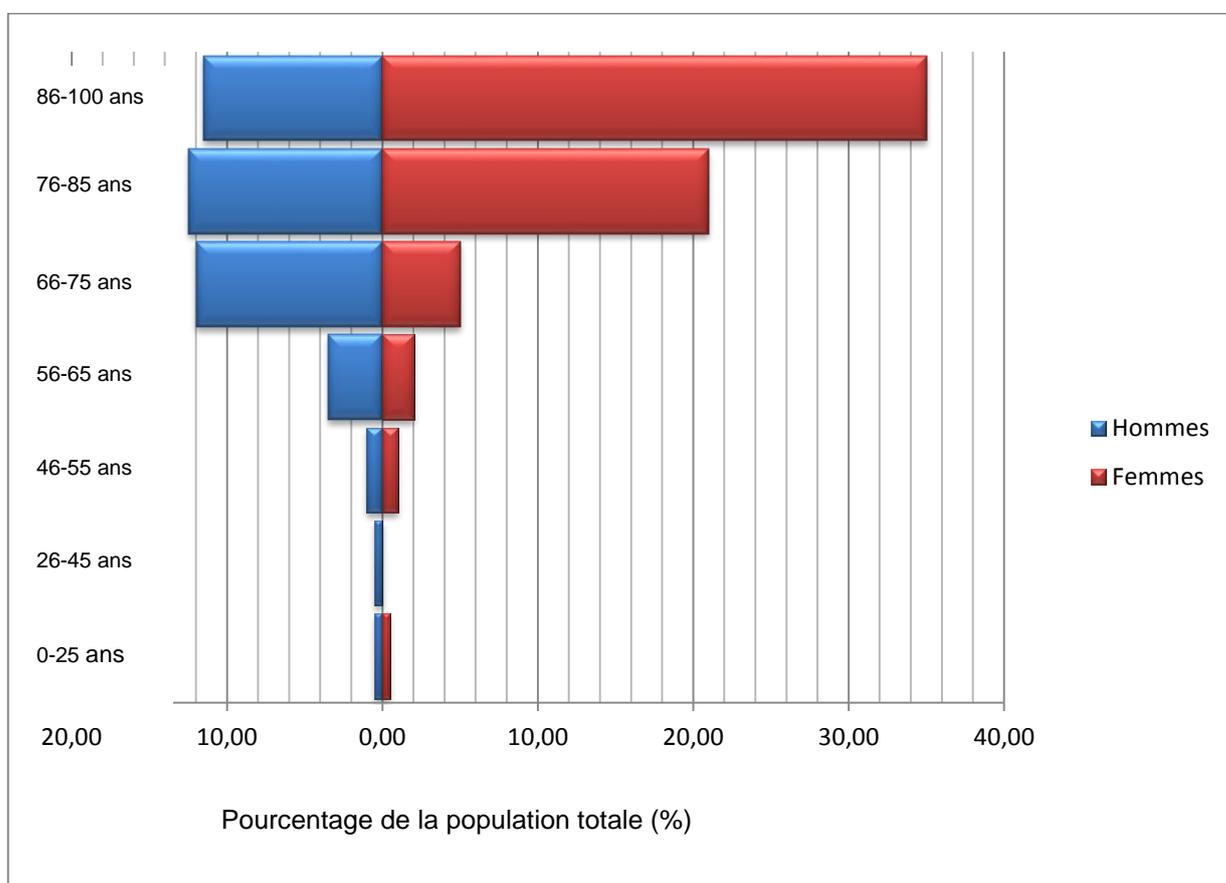


Figure 30 : Pyramide des âges.

Concernant les services de provenance, nous avons retrouvé 26 services différents, le service des urgences adultes arrivant en 1<sup>er</sup> (n=96, 48%).

<u>Service</u>	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>Service</u>	<u>n</u>	<u>%</u>
Urgences adultes	96	48,0%	Unité de soins intensifs de cardiologie	3	1,5%
Soins de suite et réadaptation	14	7,0%	Soins intensifs de neurochirurgie	3	1,5%
Médecine gériatrique	10	5,0%	Médecine physique et réadaptation	3	1,5%
Pathologie respiratoire	9	4,5%	Médecine interne	2	1,0%
Néphrologie	9	4,5%	Endocrinologie	2	1,0%
Hémodialyse	8	4,0%	Unité de soins intensifs neuro-vasculaires	2	1,0%
Cardiologie	5	2,5%	Polyclinique	2	1,0%
Psychiatrie	5	2,5%	Chirurgie viscérale	2	1,0%
Post urgence gériatrique	5	2,5%	Centre de la mémoire	2	1,0%
Hépto-gastro-entérologie	4	2,0%	Soins intensifs de néphrologie	1	0,5%
Orthopédie	4	2,0%	Soins intensifs de CTV	1	0,5%
Unité de soins de longue durée	3	1,5%	Oncologie	1	0,5%
Chirurgie thoracique et vasculaire	3	1,5%	Pédiatrie	1	0,5%

Tableau 3 : Répartition des services de provenance.

Concernant les motifs d'admission, nous avons retrouvé en 1<sup>ère</sup> place les motifs cardiologiques à 26%, suivis des motifs respiratoires (14%) et neurologiques (13,5%). Suivaient les motifs uro-néphrologiques (7%), chirurgicaux (4,5%) et digestifs (3,5%). 31,5% des patients avaient un motif d'admission autre.

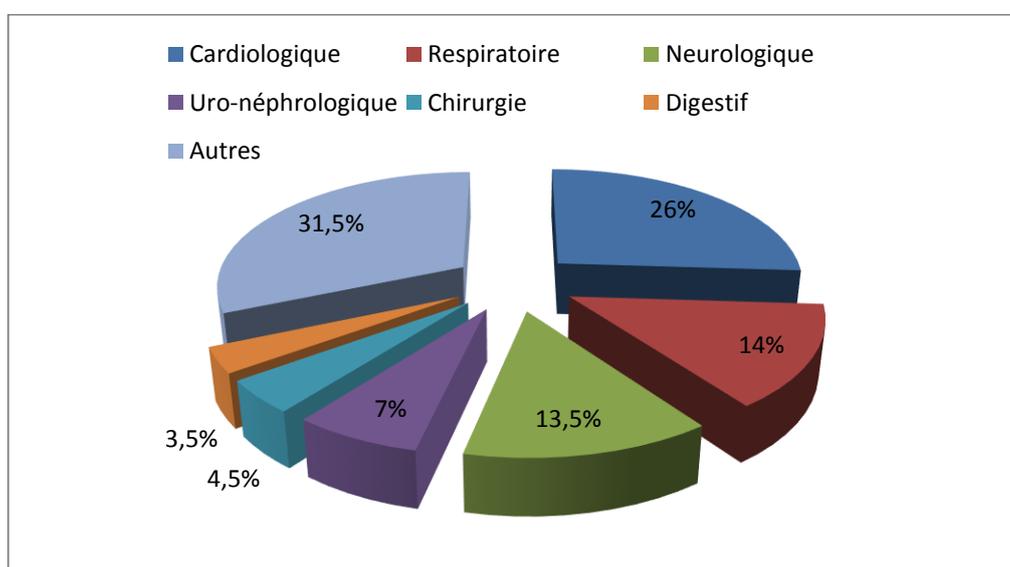


Figure 31 : Répartition des motifs d'admission.

<b>Motif</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Motif</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cardiologie</b>			<b>Respiratoire</b>		
Insuffisance cardiaque aiguë	29	14,5%	Pneumopathie	11	5,5%
Bradycardie	6	3,0%	Dyspnée	10	5,0%
Remplacement valvulaire	3	1,5%	Surinfection bronchique	3	1,5%
Oedèmes des membres inférieurs	2	1,0%	Décompensation de BPCO	2	1,0%
Arythmie	2	1,0%	Pleurésie	1	0,5%
Douleur thoracique	2	1,0%	Détresse respiratoire aiguë	1	0,5%
Palpitations	1	0,5%			
Tachycardie	1	0,5%	<b>Neurologique</b>		
Malformation cardiaque (T21)	1	0,5%	AVC ischémique	7	3,5%
Syndrome coronarien aigu	1	0,5%	Malaise (dont 4 avec PC)	7	3,5%
Découverte d'AC/FA	1	0,5%	Confusion	2	1,0%
Arrêt cardio-respiratoire	1	0,5%	Consultation mémoire	2	1,0%
Consultation CTCV	1	0,5%	Cavernome du bulbe	1	0,5%
Consultation Cardio	1	0,5%	Cavernome du tronc	1	0,5%
			Encéphalopathie	1	0,5%
<b>Uro-néphrologique</b>			Ralentissement psycho-moteur	1	0,5%
Insuffisance rénale aiguë	5	2,5%	Hématome sous-dural	1	0,5%
Dialyse	4	2,0%	Hémorragie méningée	1	0,5%
Insuffisance rénale chronique	1	0,5%	Somnolence	1	0,5%
Pyélonéphrite	1	0,5%	Rééducation post-AVC	1	0,5%
Post-néphrectomie	1	0,5%	Bilan cognitif	1	0,5%
Anasarque	1	0,5%			
Consultation néphrologie	1	0,5%	<b>Chirurgie</b>		
			Fracture du col du fémur	3	1,5%
<b>Digestif</b>			Plaie	2	1,0%
Douleur abdominale	1	0,5%	Brèche périnéale	1	0,5%
Mélena	1	0,5%	Cholécystectomie	1	0,5%
Syndrome occlusif	1	0,5%	Ulcères veineux	1	0,5%
Ulcère gastrique	1	0,5%	Sepsis articulaire	1	0,5%
Hémorragie digestive	1	0,5%			
Diarrhée	1	0,5%			
Décompensation oedémato-ascitique	1	0,5%			
<b>Autres</b>					
Altération de l'état général	20	10,0%	Néoplasie	2	1,0%
Chute/bilan de chute	14	7,0%	Anorexie	1	0,5%
Consultation psychiatrie	5	2,5%	Erysipèle	1	0,5%
Anémie	4	2,0%	Hématome du scarpa	1	0,5%
Déséquilibre de diabète	3	1,5%	Néuralgie cervico-brachiale	1	0,5%
TA médicamenteuse	3	1,5%	Algie de hanche	1	0,5%
Sepsis autre	2	1,0%	Consultation nutrition	1	0,5%
Bilan biologique perturbé	2	1,0%	Non précisé	2	1,0%

Tableau 4 : Répartition des motifs d'admission précis.

Concernant les indications au traitement digitalique, la plus fréquente était l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (n=147, 73,5%).

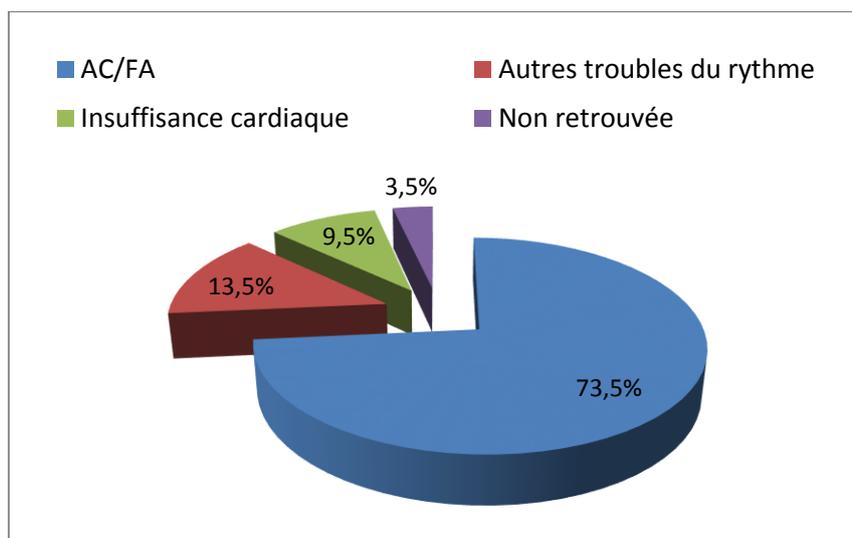


Figure 32 : Répartition des indications au traitement digitalique.

Les indications pour autres troubles du rythme étaient les suivantes :

<b>Indications</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Flutter atrial	2	7,5%
Extrasystoles auriculaires	1	3,75%
Tachycardie jonctionnelle	1	3,75%
Non précisée	23	85%

Tableau 5 : Répartition des indications pour autres troubles du rythme.

La date de début du traitement a été difficile à retrouver. Seul 32% des dossiers ont pu fournir une date précise. Pour les autres, nous avons, subjectivement, supposé une date de début en fonction de l'âge, du contexte clinique et des antécédents du patient. Ainsi pour 117 patients, il semblait probable que la date de début du traitement soit supérieure à 10 ans.

<b>Date de début</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Inférieure à 6 mois	21	10,5 %
6 mois - 1 an	4	2 %
Plus de 1 an - 5 ans	7	3,5 %
Plus de 5 ans - 10 ans	4	2 %
Supérieure à 10 ans	28	14 %
Probablement supérieure à 10 ans	117	58,5 %
Probablement plus de 1 an - 5ans	1	0,5 %
Non retrouvée	18	9 %

Tableau 6 : Répartition des dates de début du traitement.

Concernant enfin le mode d'intoxication, nous avons retrouvé 3 cas d'intoxications volontaires aiguës et 197 (98,5%) cas d'intoxications (ou surdosages) chroniques. Nous avons également relevé 6 cas d'intoxications chroniques multiples, 5 patients ayant été hospitalisés à 2 reprises et 1 patient à 3 reprises.

### 2.3. Données clinico-biologiques

La clairance de la créatinine des patients a été étudiée. Cependant, en 2010 et 2011, les clairances n'apparaissaient pas systématiquement sur le logiciel « Cyberlab ». La donnée est absente pour 74 patients. Pour les autres, la clairance moyenne était de  $40.99 \pm 22,28$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

29% (n=58) des patients avaient une clairance entre 31 et 60, 1% (n=2) avaient une clairance supérieure ou égale à 100 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

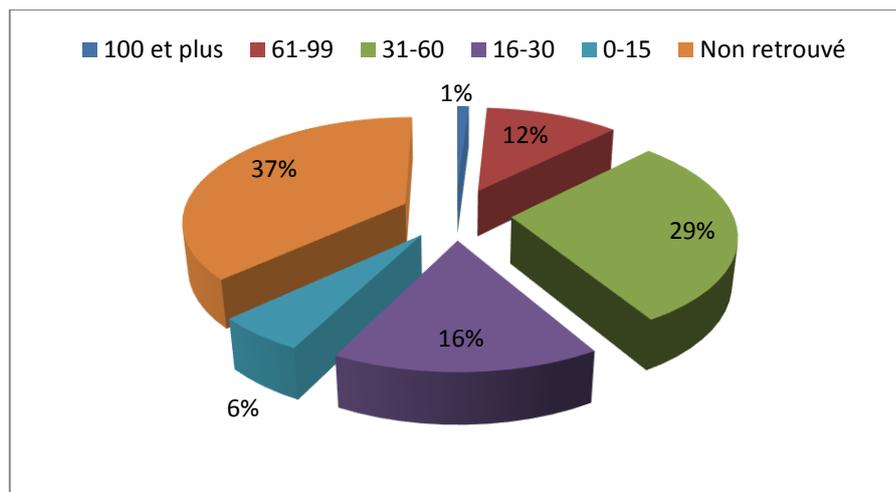


Figure 33 : Répartition des clairances de la créatinine (ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

Concernant les créatininémies, 41% (n=82) étaient supérieures à 149 µmol/l et 1.5% (n=3) entre 0 et 49. La créatininémie moyenne était de  $170,9 \pm 122,7$  µmol/l.

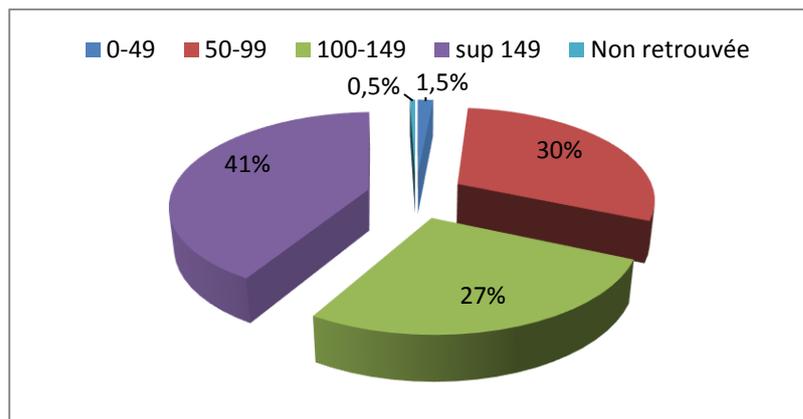


Figure 34 : Répartition des créatininémies (µmol/l).

Concernant la digoxinémie, 74,5% (n=149) des patients avaient un taux compris entre 2 et 2,9 ng/ml. 22,5% (n=45) avaient une digoxinémie entre 3 et 4,9 ng/ml et 6 patients (3%) avaient une digoxinémie supérieure à 5 ng/ml (précisément 5,30 ; 5,58 ; 5,60 ; 10,27 ; 11,58 et 16,82 ng/ml). La digoxinémie moyenne était de  $2,87 \pm 1,49$  ng/ml.

30 patients (15%) ont eu une digoxinémie de contrôle à J1 et 37 (18,5%) ont eu une digoxinémie de contrôle à J2. Parmi eux, dans 7% des cas la digoxinémie à J1 était entre 2 et 2,9 ng/ml et dans 10% des cas, elle était à J2 entre 1,5 et 1,9 ng/ml.

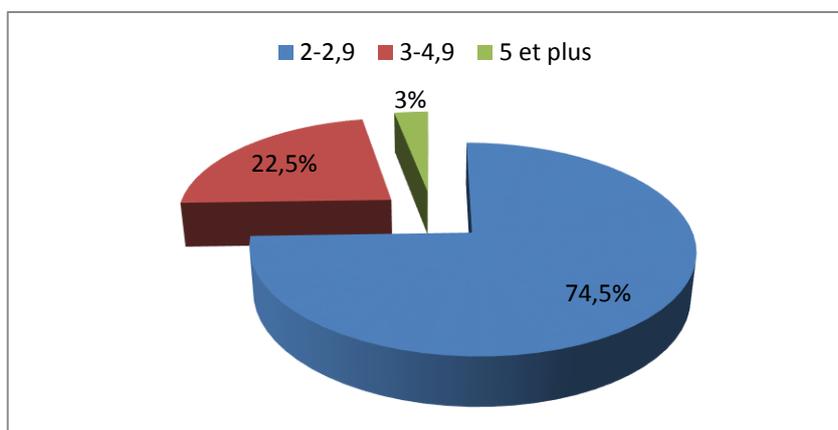


Figure 35 : Répartition des digoxinémies (ng/ml).

<u>Digoxinémie</u>	<u>n</u>	<u>%</u>
1,5-1,9	9	4,5%
2-2,9	14	7%
3-4,9	6	3%
5 et plus	1	0,5%
non faite	170	85%

Tableau 7 : Répartition des digoxinémies de contrôle à J1 (ng/ml).

<b>Digoxinémie</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
1,5-1,9	20	10%
2-2,9	14	7%
3-4,9	3	1,5%
5 et plus	0	0%
non faite	163	81,5%

Tableau 8 : Répartition des digoxinémies de contrôle à J2 (ng/ml).

Enfin, concernant les symptômes et signes paracliniques typiques attribuables à l'intoxication, nous avons retrouvé en premier l'hyperkaliémie supérieure à 5 mmol/l (33,5%, n=67) puis les signes électrocardiographiques (16,5%, n=33), les troubles neurosensoriels (13%, n=26) et les nausées/vomissements (10%, n=20).

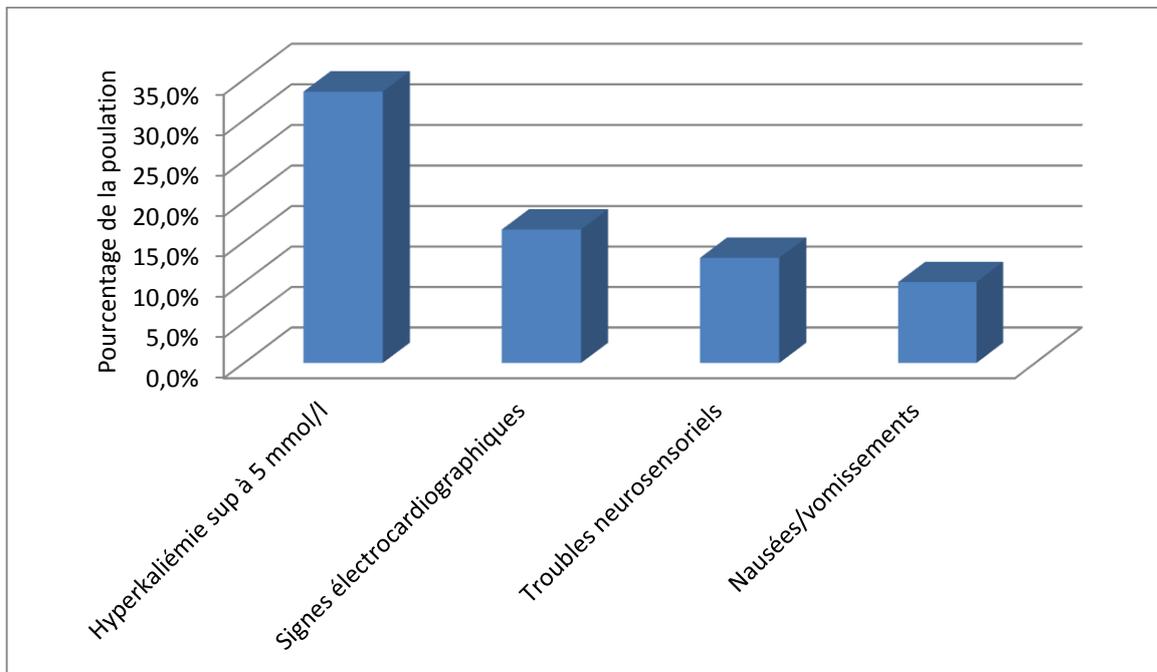


Figure 36 : Présence des symptômes et signes paracliniques.

Les signes électrocardiographiques étaient représentés essentiellement par la bradycardie (n=14, 7%) et les extrasystoles ventriculaires (n=4, 2%).

<b>Signe électrocardiographique</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Signe électrocardiographique</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Bradycardie	14	7,0%	AC/FA	1	0,5%
Extrasystoles ventriculaires	4	2,0%	Tachycardie ventriculaire	1	0,5%
Tachycardie atriale	3	1,5%	Fibrillation ventriculaire ou asytolie	1	0,5%
Asystolie	1	0,5%	Arythmie ventriculaire autre	1	0,5%
Bloc auriculo-ventriculaire de type 2	2	1,0%	Flutter atrial	1	0,5%
Bloc auriculo-ventriculaire de type 1	1	0,5%	Extrasystole auriculaire	1	0,5%
Bloc auriculo-ventriculaire de type 3	1	0,5%	Non précisé	1	0,5%

Tableau 9 : Répartition des signes électrocardiographiques.

Quant aux troubles neurosensoriels, ils étaient représentés essentiellement par la confusion (n=20, 10%). A noter 1 cas de dyschromatopsie.

<b>Trouble neurosensoriel</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Confusion	20	10,0%
Malaise	2	1,0%
Désorientation	2	1,0%
Ralentissement psycho-moteur	1	0,5%
Dyschromatopsie	1	0,5%

Tableau 10 : Répartition des troubles neurosensoriels.

## 2.4. Stratégie thérapeutique

199 patients présentaient au moins 1 critère de gravité ou de neutralisation antidotique, soit 99,5% de la population totale.

Concernant les critères de neutralisation équimolaire, 32,5% (n=65) des patients avaient 1 critère et 1 (0,5%) patient avait 2 critères. A ceux-là, il fallait ajouter des patients pour lesquels le nombre de critères n'était pas définissable de façon précise. En effet pour 16 patients, nous avons relevé une bradycardie inférieure à 40 battements par minute mais aucune information n'était retrouvée concernant l'utilisation d'Atropine®. Ainsi, 9 patients avaient potentiellement 1 critère, 5 avaient potentiellement 2 critères et 1 avait potentiellement 3 critères. Enfin, 1 patient, en plus du problème que nous venons d'exposer, a présenté un choc dont l'étiologie n'était pas précisée. Il avait potentiellement 2 voire 3 critères. Donc 36,5% (n=73) des patients répondaient de façon certaine aux critères de neutralisation équimolaire.

Parmi les 73 patients répondant aux critères de neutralisation équimolaire, 59 répondaient aussi aux critères de neutralisation semi-équimolaire.

Nombre de critères	n	%
1	65	32,5%
2	1	0,5%
3	0	0%
4	0	0%
5	0	0%
0	118	59%
Potentiellement 1 (pas d'Atropine®)	9	4,5%
1 ou 2 (pas d'Atropine®)	5	2,5%
2 ou 3 (pas d'Atropine®)	1	0,5%
1 ou 2 ou 3 (pas d'Atropine® et ± choc)	1	0,5%
TOTAL	200	100%

Tableau 11 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire.

Nous avons retrouvé parmi ces critères essentiellement l'hyperkaliémie supérieure ou égale à 5 mmol/l qui représentait 34,5% (n=69) des cas. A noter un patient qui a présenté un arrêt cardio-respiratoire mais dont l'origine (asystolie ou arythmie ventriculaire) n'a pas pu être précisée. Nous retrouvions également les cas de bradycardie mais sans utilisation d'Atropine® et le cas du choc d'étiologie non précisée.

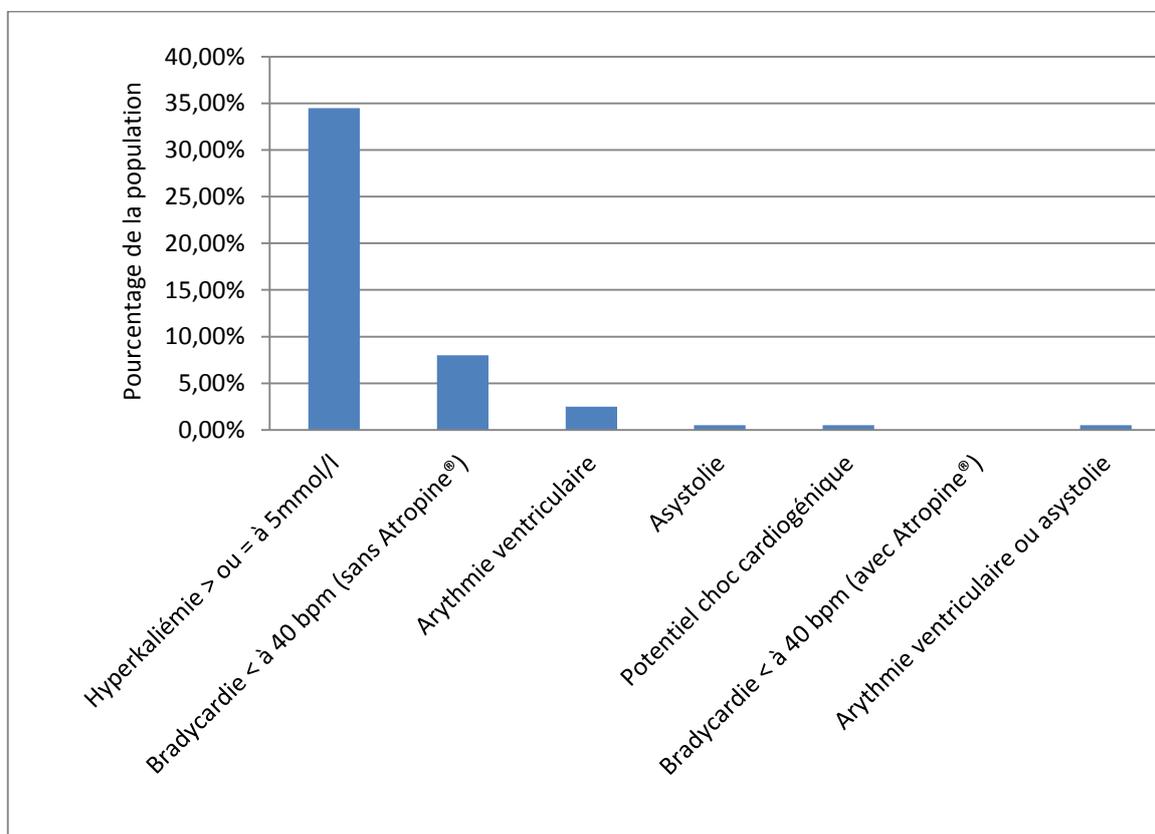


Figure 37 : Présence des critères de neutralisation équimolaire.

Concernant les critères de neutralisation semi-équimolaire, 34% (n=68) des patients avaient 3 critères, 9,5% (n=19) 4 critères et 1 (0,5%) patient avait 5 critères. Nous retrouvons là aussi 29 patients présentant une bradycardie inférieure à 60 battements par minute mais sans précision sur l'utilisation d'Atropine®. Ainsi, 4 patients avaient potentiellement 3 critères, 13 avaient potentiellement 4 critères et 4 potentiellement 5 critères. Donc 52,5% (n=105) des patients répondaient de façon certaine aux critères de neutralisation semi-équimolaire.

Nombre de critères	n	%
1	30	15%
2	52	26%
3	68	34%
4	19	9,5%
5	1	0,5%
6	0	0%
0	1	0,5%
1 ou 2 (pas d'Atropine®)	8	4%
2 ou 3 (pas d'Atropine®)	4	2%
3 ou 4 (pas d'Atropine®)	13	6,5%
4 ou 5 (pas d'Atropine®)	4	2%
TOTAL	200	100%

Tableau 12 : Répartition du nombre de critères de neutralisation semi-équimolaire.

L'âge supérieur à 55 ans était le critère le plus fréquemment retrouvé (n=196, 96,5%) suivi de la cardiopathie préexistante (n=118, 59%) et de l'hyperkaliémie entre 4,5 et 4,9 mmol/l (n=106, 53%). Nous retrouvons les cas de bradycardie mais sans utilisation d'Atropine®.

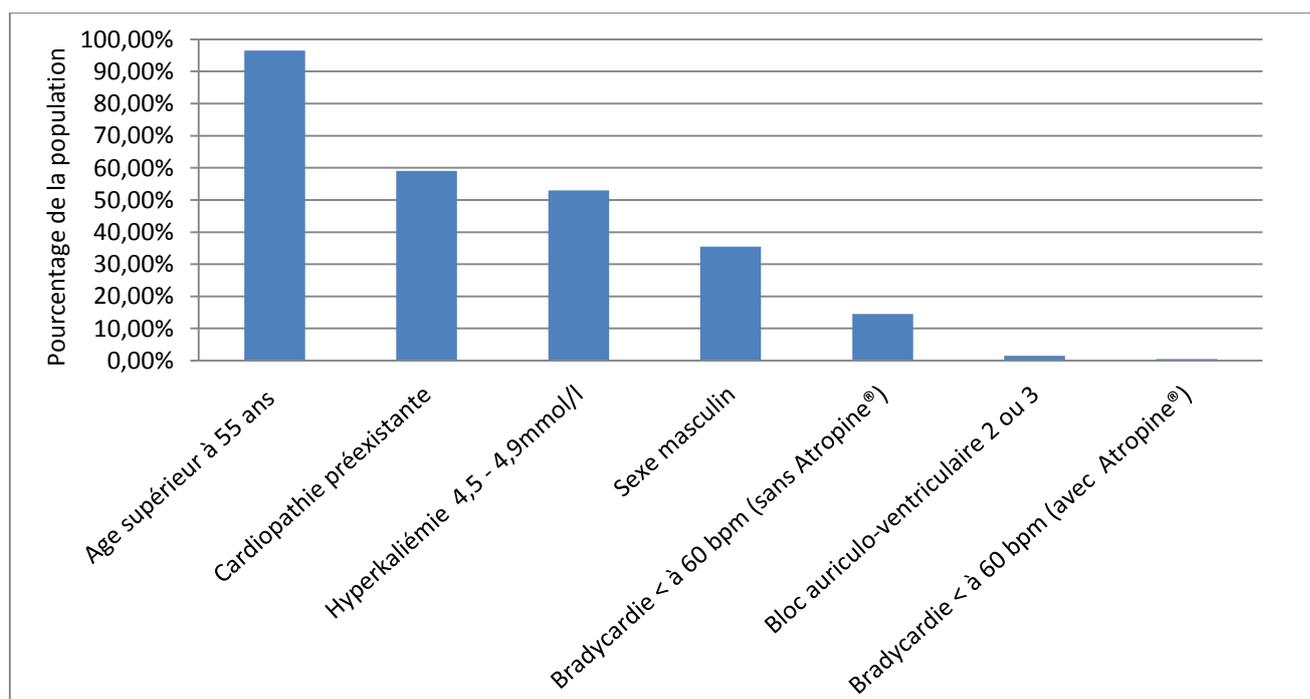


Figure 38 : Présence des critères de neutralisation semi-équimolaire.

Aucun des patients ayant les critères de neutralisation équimolaire n'a reçu l'immunothérapie antidigitalique à dose équimolaire. En revanche 3 d'entre eux ont reçu le traitement à dose semi-équimolaire (ils avaient également les critères de neutralisation semi-équimolaire).

Parmi les 105 (52,5%) patients ayant les critères de neutralisation semi-équimolaire, (en excluant les 4 patients ayant potentiellement 3 critères) 5 ont reçu l'immunothérapie antidigitalique à dose semi-équimolaire, soit 4,8%.

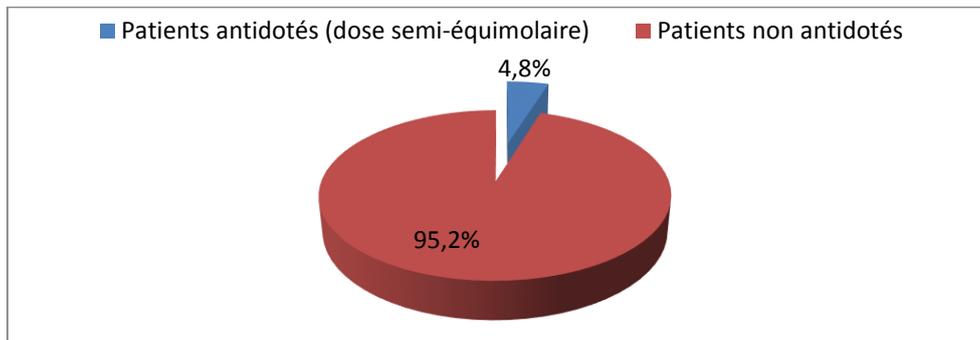


Figure 39 : Répartition de l'immunothérapie semi-équimolaire chez les patients ayant les critères.

Au total, nous avons donc 59,5% (n=119) des patients qui répondaient aux critères de neutralisation (équimolaire ou semi-équimolaire) et 5 d'entre eux (4,2%) ont reçu l'immunothérapie antidigitalique semi-équimolaire, avec précisément l'administration de 2 flacons de Digifab® pour 3 patients (parmi eux, 1 patient a reçu 1 autre flacon 8 jours plus tard) et 1 flacon pour 2 patients, soit une moyenne de 1,6 flacons.

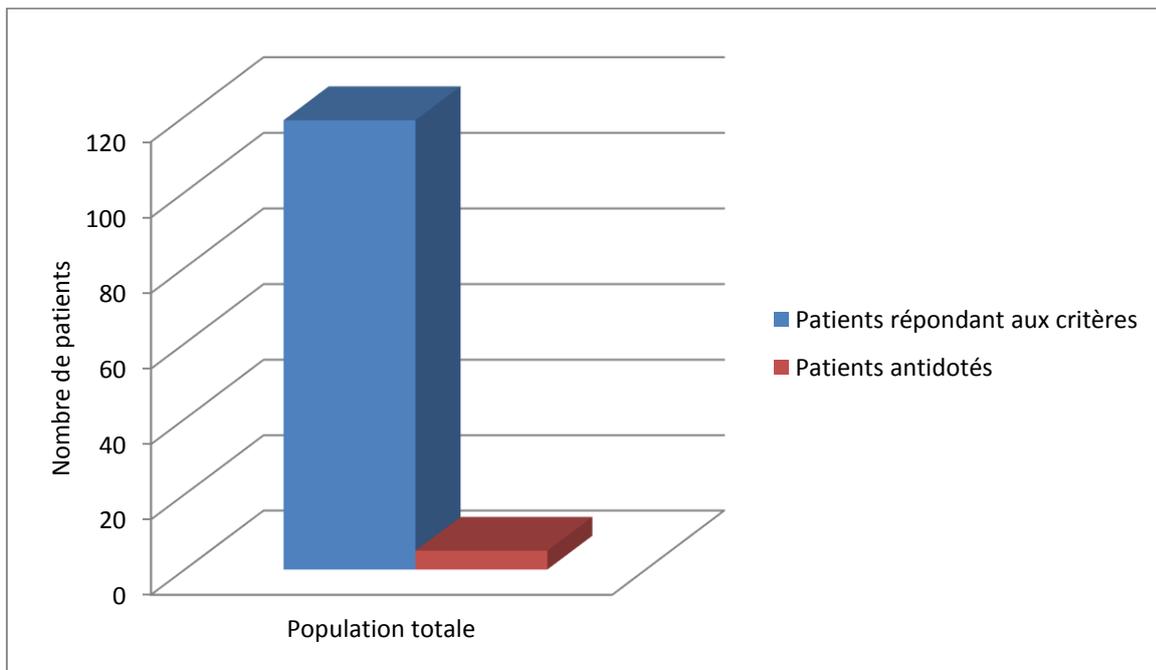


Figure 40 : Réalisation de l'immunothérapie semi-équimolaire chez les patients répondant aux critères (équimolaire ou semi-équimolaire).

Enfin, 48,5% (n=97) des patients ont repris le traitement à leur sortie, 34% (n=68) l'ont arrêté et 17,5% (n=35) ne l'ont pas repris car sont décédés.

## 2.5. Devenir des patients

175 patients ont été hospitalisés soit un taux d'hospitalisation de 87,5%. Parmi eux, 43,5% (n=87) étaient des patients déjà hospitalisés dans un service et 44% (n=88) ont été hospitalisés après passage aux urgences. 17% (n=34) des patients ont été hospitalisés puis sont décédés en hospitalisation.

24 patients n'ont pas été hospitalisés et 1 est décédé en moins de 24 h :

Motif d'admission	n	%
Consultation aux urgences	7	28%
Séance d'hémodialyse	5	20%
Consultation psychiatrique	5	20%
Consultation cardiologie	2	8%
Consultation mémoire	2	8%
Consultation CTCV	1	4%
Consultation nutrition	1	4%
Hôpital de jour gériatrie	1	4%
Décès en moins de 24h	1	4%

Tableau 13 : Répartition des patients non hospitalisés selon le motif d'admission.

La durée moyenne d'hospitalisation a été de 16,2±18,2 jours. 144 patients (72%) ont été hospitalisés plus de 5 jours.

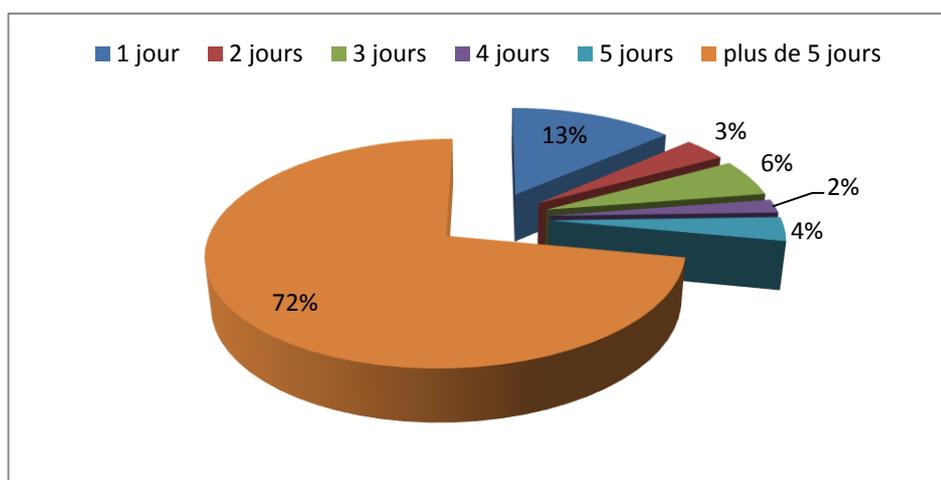


Figure 41 : Répartition des durées d'hospitalisation.

## 2.6. Mortalité

Nous avons relevé sur les 5 années de l'étude, 35 décès au décours d'une admission durant laquelle une digoxinémie supérieure ou égale à 2 ng/ml avait été constatée, soit un taux de mortalité de 17,5%. En 2010, nous avons relevé 7 décès (17,5%), 8 en 2011 (19%),

14 en 2012 (30,5%), 2 en 2013 (5%) et 4 en 2014 (12%) soit un taux moyen de mortalité annuelle de 16,8% (IC(95%)[5,4-28,2]).

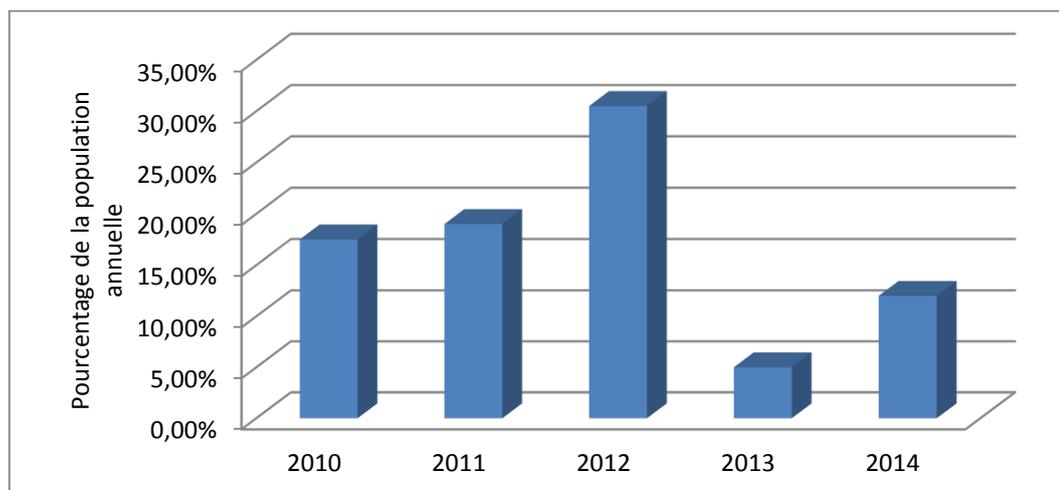


Figure 42 : Taux de mortalité annuelle.

### 3. Population selon le contexte de diagnostic

#### 3.1. Population des urgences adultes

##### 3.1.1. Incidence et prévalence

Parmi les 200 patients inclus, 96 patients provenaient des urgences adultes.

Nous avons relevé 18 intoxications en 2010 (18,5%), 23 en 2011 (24%), 20 (21%) en 2012, 21 (22%) en 2013 et 14 (14,5%) en 2014, soit une moyenne de  $19,2 \pm 3,4$  par an.

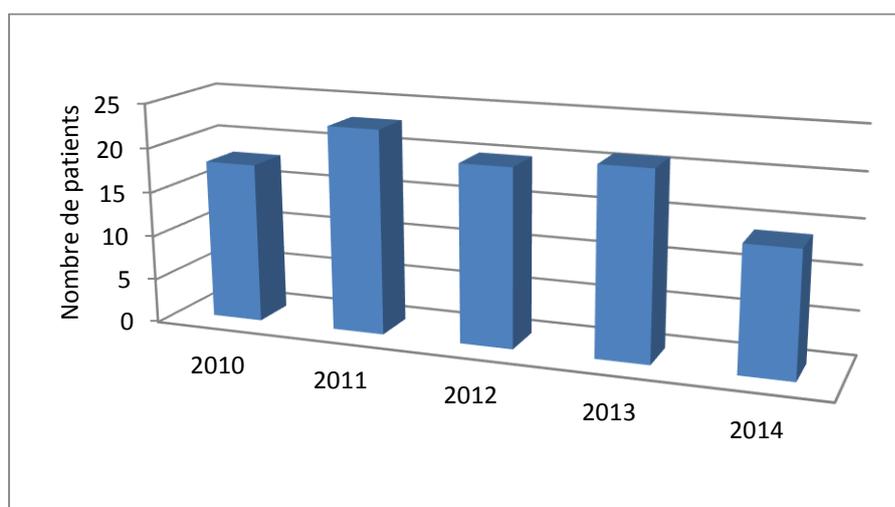


Figure 43 : Nombre d'intoxications aux digitaliques par année aux urgences adultes.

Nous avons noté 38750 passages aux urgences adultes en 2010, 40357 en 2011, 40550 en 2012, 41275 en 2013 et 40233 en 2014, ce qui a permis d'obtenir les incidences et prévalence suivantes :

<u>Incidence (/100000)</u>	Population des urgences adultes	IC (95%)
2010	46,5	[25-68]
2011	57	[33,7-80,3]
2012	49,3	[27,7-70,9]
2013	50,9	[29,1-72,7]
2014	34,8	[16,6-53]
<b><u>Prévalence sur 5 ans (/100000)</u></b>	<b>47,72</b>	<b>[38,2-57,3]</b>

Tableau 14 : Incidences annuelles et prévalence des intoxications aux digitaliques chez les patients des urgences adultes.

L'incidence annuelle moyenne était donc de  $47,70 \pm 8,17/100000$  (IC(95%)[26,4-69]).

### 3.1.2. Données socio-démographiques

L'âge moyen était de  $84,3 \pm 8,4$  ans. La tranche d'âge la plus représentée était les 86 à 100 ans (50%, n=48) et la moins représentée les 0 à 45 ans (n=0).

Il y avait 29,2 % (n=28) d'hommes et 70,8% (n=68) de femmes. Le sex-ratio (H/F) était de 0,41.

Nous avons retrouvé 3 intoxications aiguës volontaires et 93 intoxications (ou surdosages) chroniques.

Nous avons retrouvé également 2 cas d'intoxications chroniques multiples, 2 patients ayant été hospitalisés à 2 reprises.

Enfin, 4 patients ont été pris en charge au déchocage des urgences.

### 3.1.3. Données clinico-biologiques

La digoxinémie moyenne était de  $2,93 \pm 1,88$  ng/ml. 75% (n=72) des patients avaient une digoxinémie entre 2 et 2,9 ng/ml, 20,8% (n=20) avaient une digoxinémie entre 3 et 4,9 ng/ml et 4,2% (n= 4) avaient une digoxinémie supérieure ou égale à 5 ng/ml.

20 patients (20,7%) ont eu une digoxinémie de contrôle à J1 et 19 (19,8%) ont eu une digoxinémie de contrôle à J2.

### 3.1.4. Stratégie thérapeutique

95 patients présentaient au moins 1 critère de gravité ou de neutralisation antidotique, soit 99% de la population des urgences adultes.

Concernant les critères de neutralisation équimolaire, 38,5% (n=37) des patients avaient 1 critère et 1 (1%) patient avait 2 critères. Comme nous l'avons vu précédemment, 8 patients présentaient une bradycardie inférieure à 40 battements par minute mais aucune information n'était retrouvée concernant l'utilisation d'Atropine®. Ainsi, 5 patients avaient potentiellement 1 critère, 2 avaient potentiellement 2 critères et 1 avait potentiellement 3 critères. Donc 42,6% (n=41) des patients répondaient de façon certaine aux critères de neutralisation équimolaire.

Parmi les 41 patients répondant aux critères de neutralisation équimolaire, 32 répondaient aussi aux critères de neutralisation semi-équimolaire.

<b>Nombre de critères</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
1	37	38,5%
2	1	1,05%
3	0	0,0%
4	0	0,0%
5	0	0,0%
0	50	52,1%
Potentiellement 1 (Atropine®)	5	5,2%
1 ou 2 (pas d'Atropine®)	2	2,1%
2 ou 3 (pas d'Atropine®)	1	1,05%
TOTAL	96	100%

Tableau 15 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients des urgences adultes.

Concernant les critères de neutralisation semi-équimolaire, 33,3% (n=32) des patients avaient 3 critères, 9% (n=9) 4 critères. Nous retrouvons là aussi 19 patients présentant une bradycardie inférieure à 60 battements par minute mais sans précision sur l'utilisation d'Atropine®. Ainsi, 3 patients avaient potentiellement 3 critères, 8 avaient potentiellement 4 critères et 2 potentiellement 5 critères. Donc 53,1% (n=51) des patients répondaient de façon certaine aux critères de neutralisation semi-équimolaire.

<b>Nombre de critères</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
1	10	10,4%
2	25	26,0%
3	32	33,3%
4	9	9,4%
5	0	0,0%
6	0	0,0%
0	1	1,05%
1 ou 2 (pas d'Atropine®)	6	6,3%
2 ou 3 (pas d'Atropine®)	3	3,15%
3 ou 4 (pas d'Atropine®)	8	8,3%
4 ou 5 (pas d'Atropine®)	2	2,1%
TOTAL	96	100%

Tableau 16 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients des urgences adultes.

Aucun des patients ayant les critères de neutralisation équimolaire n'a reçu l'immunothérapie antidigitalique à dose équimolaire.

Parmi les 51 (53,1%) patients ayant les critères de neutralisation semi-équimolaire, (en excluant les 3 patients ayant potentiellement 3 critères) 3 ont reçu l'immunothérapie antidigitalique à dose semi-équimolaire, soit 5,9%.

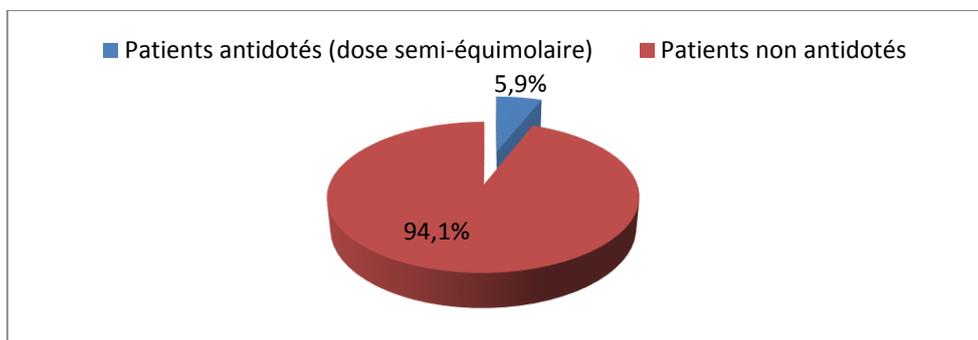


Figure 44 : Répartition de l'immunothérapie semi-équimolaire chez les patients ayant les critères, chez les patients des urgences adultes.

Au total, nous avons donc 62,5% (n=60) des patients qui répondaient aux critères de neutralisation (équimolaire ou semi-équimolaire) et 3 d'entre eux (5%) ont reçu l'immunothérapie antidigitalique semi-équimolaire.

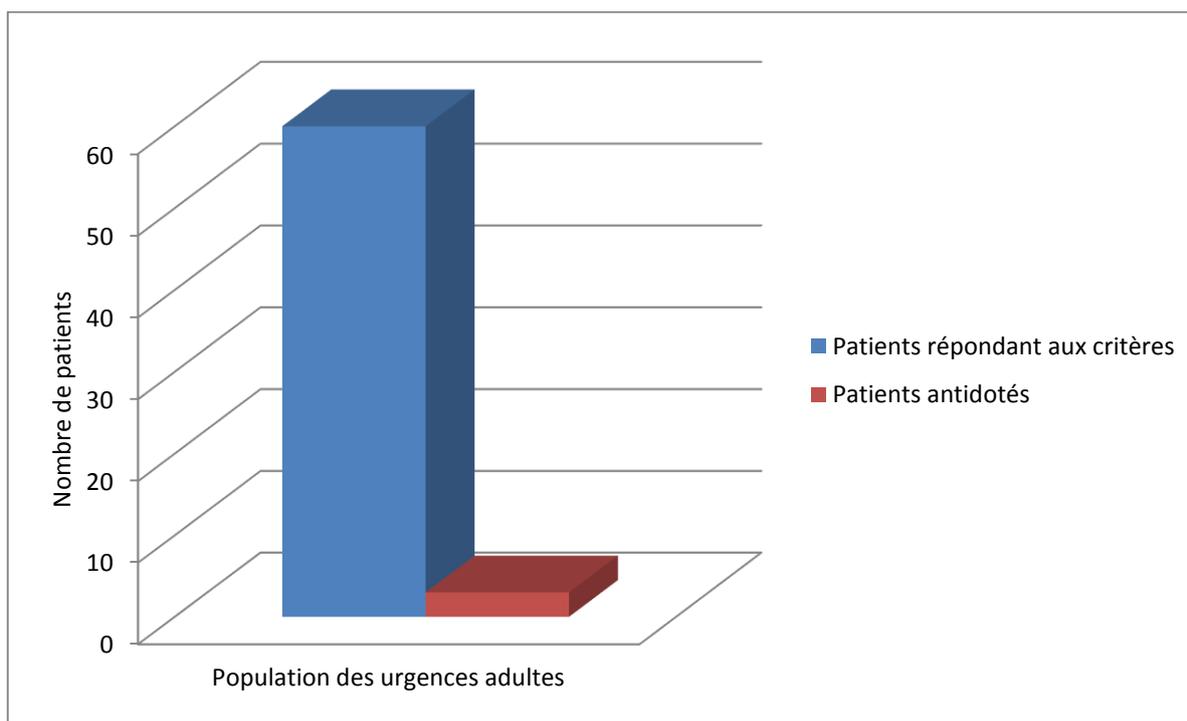


Figure 45 : Réalisation de l'immunothérapie semi-équimolaire chez les patients répondant aux critères (équimolaire ou semi-équimolaire) chez les patients des urgences adultes.

### 3.1.5. Devenir des patients

88 patients ont été hospitalisés après passage aux urgences adultes soit un taux d'hospitalisation de 91,7%.

La durée moyenne d'hospitalisation a été de  $10,8 \pm 12,9$  jours. 64 patients (66,7%) ont été hospitalisés plus de 5 jours.

### 3.1.6. Mortalité

Nous avons relevé sur les 5 années de l'étude, 14 décès au décours d'une admission durant laquelle une digoxinémie supérieure ou égale à 2 ng/ml avait été constatée, soit un taux de mortalité de 14,6%. En 2010, nous avons relevé 4 décès (22,2%), 4 en 2011 (17,4%), 6 en 2012 (30%), 0 en 2013 et 0 en 2014 soit un taux moyen de mortalité annuelle de 13,9% (IC(95%)[0-29,5]).

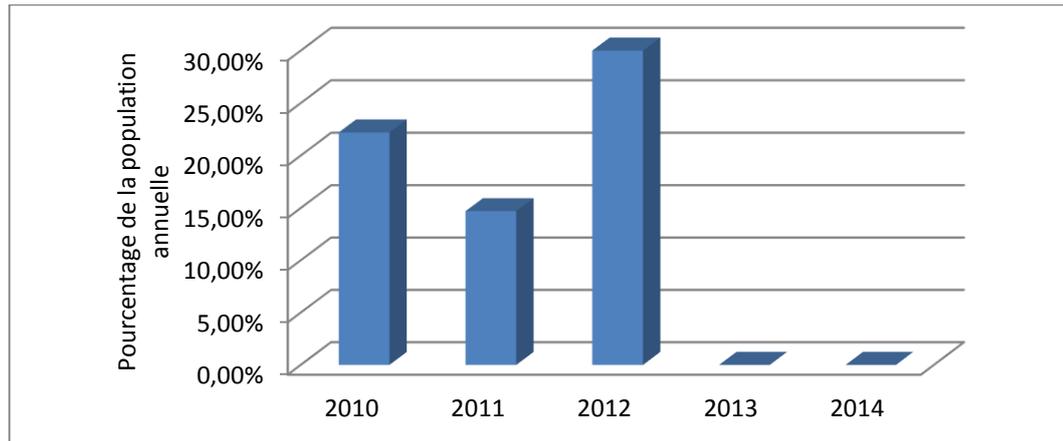


Figure 46 : Taux de mortalité annuelle chez les patients des urgences adultes.

## 3.2. Population de MCO (Médecine, Chirurgie, gynéco-Obstétrique et autres)

### 3.2.1. Incidence et prévalence

Parmi les 200 patients inclus, 104 patients provenaient de MCO.

Nous avons relevé 22 intoxications en 2010 (21%), 19 en 2011 (18%), 26 (25%) en 2012, 18 (17,5%) en 2013 et 19 (18,5%) en 2014, soit une moyenne de  $20,8 \pm 3,3$  par an.

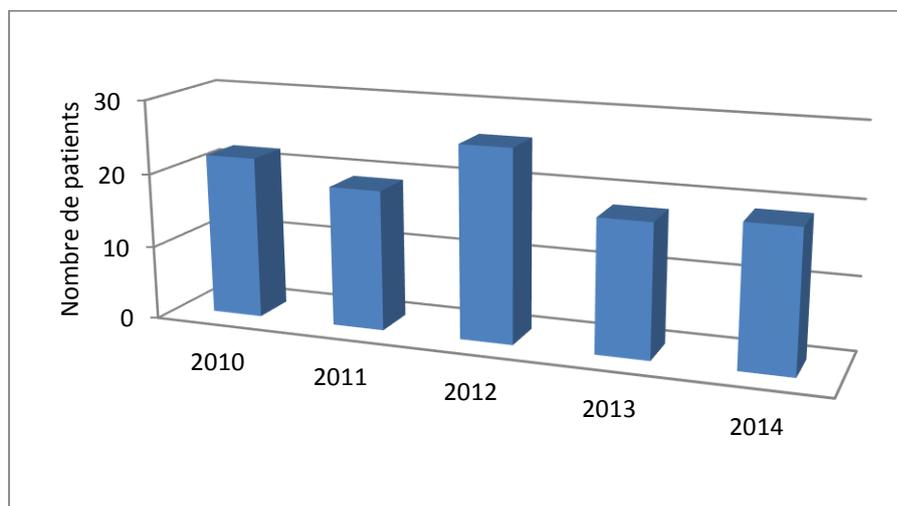


Figure 47 : Nombre d'intoxications aux digitaliques par année en MCO.

Nous avons noté 365213 admissions en MCO en 2010, 375151 en 2011, 394799 en 2012, 392000 en 2013 et 382635 en 2014, ce qui a permis d'obtenir les incidences et prévalence suivantes :

<u>Incidence (/100000)</u>	Population de MCO	IC (95%)
2010	6	[3,5-8,5]
2011	5	[2,7-7,3]
2012	6,6	[4,1-9,1]
2013	4,6	[2,5-6,7]
2014	5	[2,6-7,2]
<u>Prévalence sur 5 ans (/100000)</u>	5,45	[4,4-6,5]

Tableau 17 : Incidences annuelles et prévalence des intoxications aux digitaliques chez les patients de MCO.

L'incidence annuelle moyenne était donc de  $5,44 \pm 0,83/100000$  (IC(95%)[3,10-7,78]).

### 3.2.2. Données socio-démographiques

L'âge moyen était de  $79,5 \pm 14,9$  ans. La tranche d'âge la plus représentée était les 86 à 100 ans (43,3%, n=45) et la moins représentée les 26 à 45 ans (1%, n=1).

Il y avait 41,3 % (n=43) d'hommes et 58,7% (n=61) de femmes. Le sexe-ratio (H/F) était de 0,70.

Nous avons retrouvé 104 intoxications (ou surdosages) chroniques.

Nous avons retrouvé également 4 cas d'intoxications chroniques multiples, 3 patients ayant été hospitalisés à 2 reprises et 1 à 3 reprises.

### 3.2.3. Données clinico-biologiques

La digoxinémie moyenne était de  $2,81 \pm 1,00$  ng/ml. 74% (n=77) des patients avaient une digoxinémie entre 2 et 2,9 ng/ml, 24% (n=25) avaient une digoxinémie entre 3 et 4,9 ng/ml et 1,9% (n=2) avaient une digoxinémie supérieure ou égale à 5 ng/ml.

10 patients (9,6%) ont eu une digoxinémie de contrôle à J1 et 18 (17,3%) ont eu une digoxinémie de contrôle à J2.

### 3.2.4. Stratégie thérapeutique

104 patients présentaient au moins 1 critère de gravité ou de neutralisation antidotique, soit 100% de la population de MCO.

Concernant les critères de neutralisation équimolaire, 26,9% (n=28) des patients avaient 1 critère. Comme nous l'avons vu précédemment, 8 patients présentaient une bradycardie inférieure à 40 battements par minute mais aucune information n'a été retrouvée concernant l'utilisation d'Atropine®. Ainsi, 4 patients ont potentiellement 1 critère et 3 ont potentiellement 2 critères. Enfin, 1 patient, en plus du problème que nous venons d'exposer, a présenté un choc dont l'étiologie n'était pas précisée. Il avait potentiellement 2 voire 3 critères.

Donc 30,8% (n=32) des patients répondaient de façon certaine aux critères de neutralisation équimolaire.

Parmi les 32 patients répondant aux critères de neutralisation équimolaire, 27 répondaient aussi aux critères de neutralisation semi-équimolaire.

<b>Nombre de critères</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
1	28	26,9%
2	0	0,0%
3	0	0,0%
4	0	0,0%
5	0	0,0%
0	68	65,4%
Potentiellement 1 (pas d'Atropine®)	4	3,8%
1 ou 2 (pas d'Atropine®)	3	2,9%
1 ou 2 ou 3 (pas d'Atropine® et ± choc)	1	1,0%
<b>TOTAL</b>	<b>104</b>	<b>100%</b>

Tableau 18 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients de MCO.

Concernant les critères de neutralisation semi-équimolaire, 34,6% (n=36) des patients avaient 3 critères, 9,6% (n=10) 4 critères et 1 (1%) patient avait 5 critères. Nous retrouvions là aussi 10 patients présentant une bradycardie inférieure à 60 battements par minute mais sans précision sur l'utilisation d'Atropine®. Ainsi, 1 patient avait potentiellement 3 critères, 5 potentiellement 4 critères et 2 potentiellement 5 critères. Donc 51,9% (n=54) des patients répondaient de façon certaine aux critères de neutralisation semi-équimolaire.

<b>Nombre de critères</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
1	20	19,2%
2	27	26,0%
3	36	34,6%
4	10	9,6%
5	1	1,0%
6	0	0,0%
0	0	0,0%
1 ou 2 (pas d'Atropine®)	2	1,9%
2 ou 3 (pas d'Atropine®)	1	1,0%
3 ou 4 (pas d'Atropine®)	5	4,8%
4 ou 5 (pas d'Atropine®)	2	1,9%
<b>TOTAL</b>	<b>104</b>	<b>100%</b>

Tableau 19 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients de MCO.

Aucun des patients ayant les critères de neutralisation équimolaire n'a reçu l'immunothérapie antidigitalique à dose équimolaire.

Parmi les 54 (51,9%) patients ayant les critères de neutralisation semi-équimolaire, (en excluant le patient ayant potentiellement 3 critères) 2 ont reçu l'immunothérapie antidigitalique à dose semi-équimolaire, soit 3,7%.

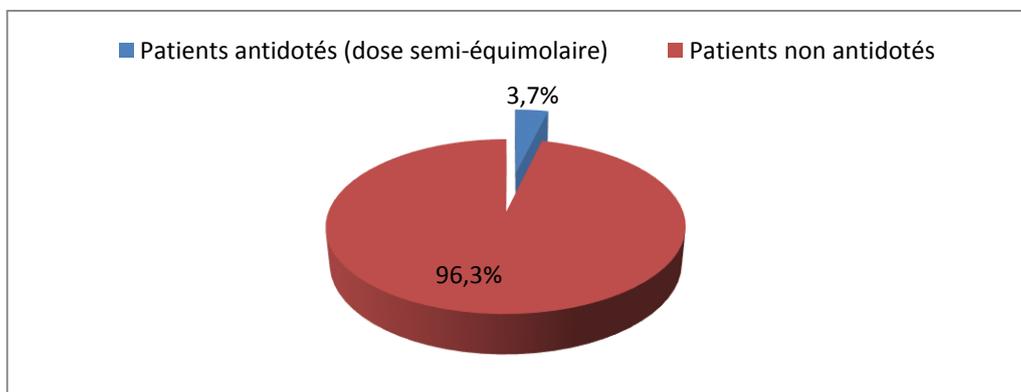


Figure 48 : Répartition de l'immunothérapie semi-équimolaire chez les patients ayant les critères, chez les patients de MCO.

Au total, nous avons donc 56,7% (n=59) des patients qui répondaient aux critères de neutralisation (équimolaire ou semi-équimolaire) et 2 d'entre eux (3,4%) ont reçu l'immunothérapie antidigitalique semi-équimolaire.

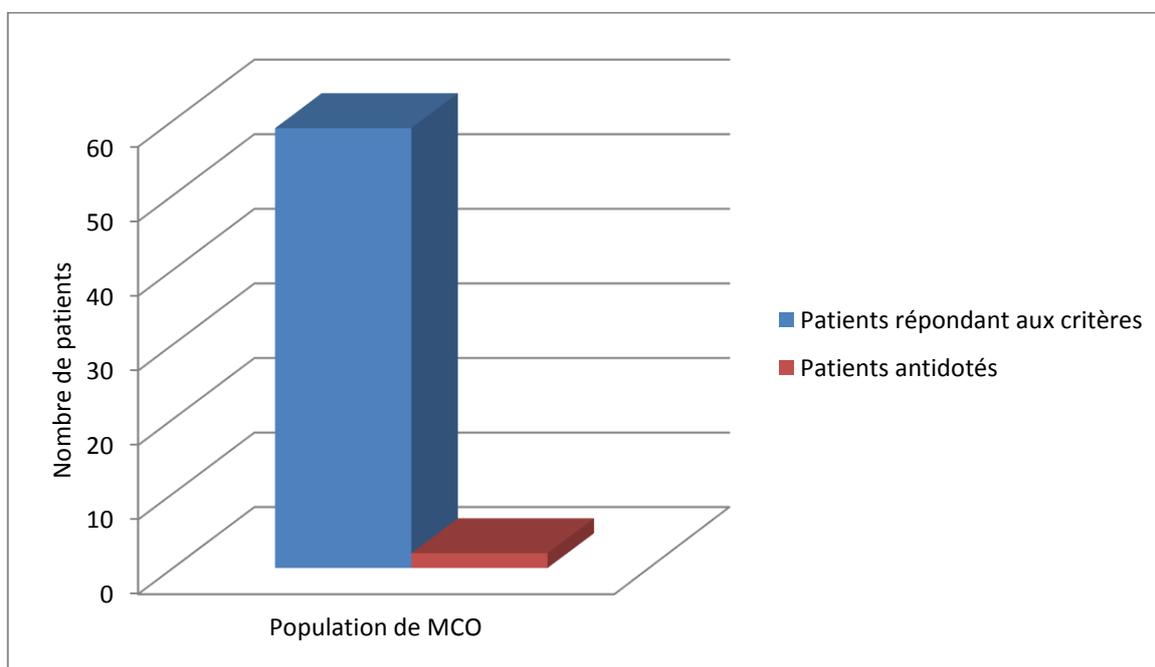


Figure 49 : Réalisation de l'immunothérapie semi-équimolaire chez les patients répondant aux critères (équimolaire ou semi-équimolaire) chez les patients de MCO.

### 3.2.5. Devenir des patients

87 patients ont été hospitalisés après admission en MCO soit un taux d'hospitalisation de 83,7%.

La durée moyenne d'hospitalisation a été de 21,1±20,8 jours. 80 patients (76,9%) ont été hospitalisés plus de 5 jours.

### 3.2.6. Mortalité

Nous avons relevé sur les 5 années de l'étude, 21 décès au décours d'une admission durant laquelle une digoxinémie supérieure ou égale à 2 ng/ml avait été constatée, soit un taux de mortalité de 20,2%. En 2010, nous avons relevé 3 décès (13,6%), 5 en 2011 (26,3%), 8 en 2012 (30,8%), 1 en 2013 (5,6%) et 4 en 2014 (21,1%) soit un taux moyen de mortalité annuelle de 19,5% (IC(95%)[2,6-36,4]).

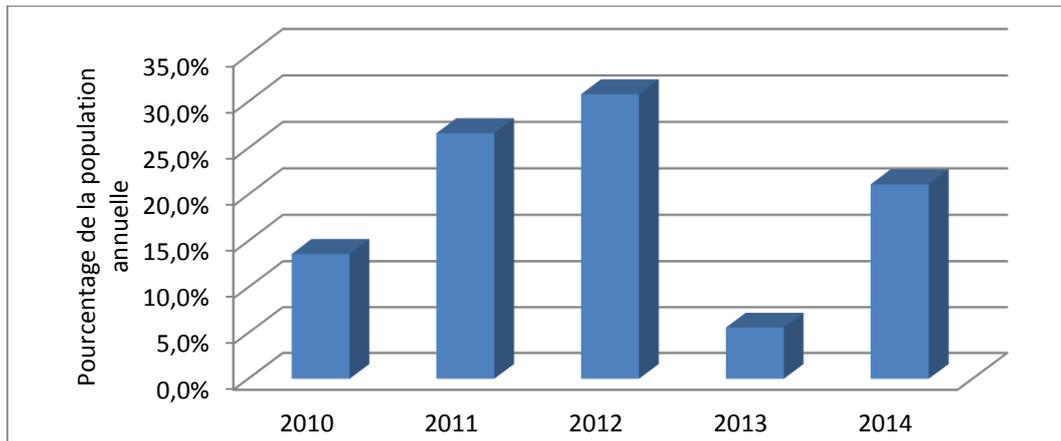


Figure 50 : Taux de mortalité annuelle chez les patients de MCO.

## 4. Population selon la stratégie de prise en charge

### 4.1. Incidence et prévalence

119 patients répondaient donc aux critères de neutralisation (équimolaire ou semi-équimolaire), 25 en 2010 (21%), 21 en 2011 (17,6%), 29 en 2012 (24,4%), 25 en 2013 (21%) et 19 en 2014 (16%), soit une moyenne de 23,8 par an.

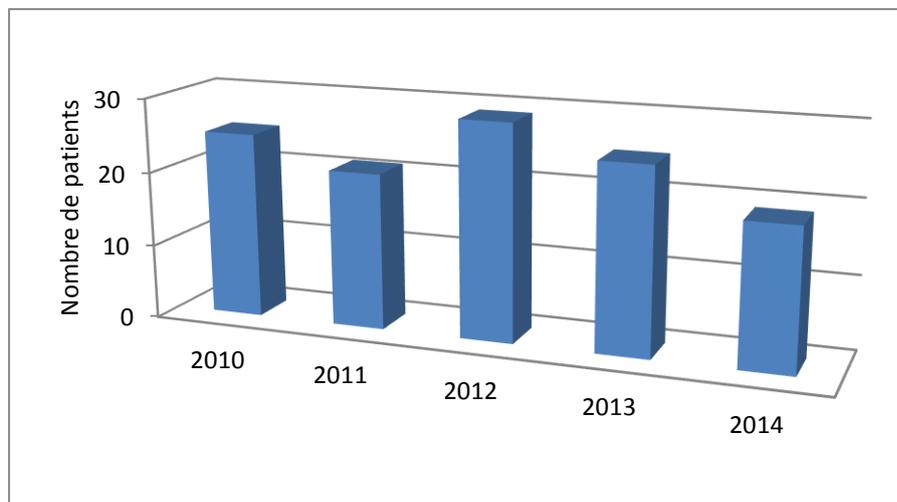


Figure 51 : Nombre de patients répondant aux critères de neutralisation par année.

En reprenant le nombre d'admissions par année vu plus-haut, nous avons obtenu les incidences et prévalence suivantes :

<u><b>Incidence (/100000)</b></u>	Patients répondant aux critères	IC (95%)
2010	6,2	[3,8-8,6]
2011	5,1	[2,9-7,3]
2012	6,7	[4,3-9,1]
2013	5,8	[3,5-8,1]
2014	4,5	[2,5-6,5]
<u><b>Prévalence sur 5 ans (/100000)</b></u>	5,64	[4,6-6,7]

Tableau 20 : Incidences annuelles et prévalence des intoxications aux digitaliques répondant aux critères de neutralisation.

L'incidence annuelle moyenne était donc de  $5,66 \pm 0,87 / 100000$  (IC(95%)[3,4-7,9]).

## 4.2. Patients antidotés

Parmi les 119 patients répondant aux critères de neutralisation (équimolaire ou semi-équimolaire), 5 patients ont reçu l'immunothérapie antidigitalique, à dose semi-équimolaire.

### 4.2.1. Données socio-démographiques

L'âge moyen était de  $82,6 \pm 5,3$  ans. La tranche d'âge la plus représentée était les 76 à 85 ans (60%, n=3) et la moins représentée les 0 à 75 ans (n=0).

Il y avait 60% (n=3) d'hommes et 40% (n=2) de femmes, avec un sexe-ratio (H/F) qui était de 1,5.

Nous avons retrouvé 5 intoxications (ou surdosages) chroniques.

Nous n'avons pas retrouvé de cas d'intoxications chroniques multiples.

Enfin, 1 patient a été pris en charge au déchocage des urgences.

### 4.2.2. Données clinico-biologiques

La digoxinémie moyenne était de  $3,93 \pm 1,16$  ng/ml. 20% (n=1) des patients avaient une digoxinémie entre 2 et 2,9 ng/ml, 60% (n=3) avaient une digoxinémie entre 3 et 4,9 ng/ml et 20% (n= 1) avaient une digoxinémie supérieure ou égale à 5 ng/ml.

5 patients (100%) ont eu une digoxinémie de contrôle à J1 et 5 (100%) ont eu une digoxinémie de contrôle à J2.

### 4.2.3. Stratégie thérapeutique

Concernant les critères de neutralisation équimolaire, 40% (n=2) des patients avaient 1 critère. Comme nous l'avons vu précédemment, 1 patient présentait une bradycardie inférieure à 40 battements par minute mais aucune information n'a été retrouvée concernant l'utilisation d'Atropine®. Ainsi 1 patient avait potentiellement 3 critères.

Donc 60% (n=3) des patients répondaient de façon certaine aux critères de neutralisation équimolaire.

Parmi les 3 patients répondant aux critères de neutralisation équimolaire, 2 répondaient aussi aux critères de neutralisation semi-équimolaire.

<b>Nombre de critères</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
1	2	40,0%
2	0	0,0%
3	0	0,0%
4	0	0,0%
5	0	0,0%
0	2	40%
2 ou 3 (pas d'Atropine®)	1	20%
TOTAL	5	100%

Tableau 21 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients antidotés.

Concernant les critères de neutralisation semi-équimolaire, 40% (n=2) des patients avaient 3 critères, 20% (n=1) 4 critères. Nous retrouvons là aussi 1 patient présentant une bradycardie inférieure à 60 battements par minute mais sans précision sur l'utilisation d'Atropine®. Ainsi, 1 patient avait potentiellement 4 critères. Donc 80% (n=4) des patients répondaient de façon certaine aux critères de neutralisation semi-équimolaire.

<b>Nombre de critères</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
2	1	20,0%
3	2	40,0%
4	1	20,0%
5	0	0,0%
6	0	0,0%
0	0	0,0%
3 ou 4 (pas d'Atropine®)	1	20,0%
TOTAL	5	100%

Tableau 22 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients antidotés.

#### 4.2.4. Devenir des patients

Les 5 patients ont été hospitalisés soit un taux d'hospitalisation de 100%.

La durée moyenne d'hospitalisation a été de 9,4±3,6 jours. 4 patients (88%) ont été hospitalisés plus de 5 jours.

#### 4.2.5. Mortalité

Nous n'avons relevé aucun décès sur les 5 années de l'étude, au décours d'une admission durant laquelle une digoxinémie supérieure ou égale à 2 ng/ml avait été constatée, chez les patients répondant aux critères de neutralisation et ayant été antidotés.

#### 4.2.6. Impact médico-économique

Le coût journalier d'hospitalisation des patients antidotés était de 792 €/jour, soit un coût moyen de séjour de 7445 €.

#### 4.3. Patients non antidotés

Parmi les 119 patients répondant aux critères de neutralisation (équimolaire ou semi-équimolaire), 114 patients n'ont pas reçu l'immunothérapie antidigitalique.

##### 4.3.1. Données socio-démographiques

L'âge moyen était de  $81,5 \pm 13,2$  ans. La tranche d'âge la plus représentée était les 86 à 100 ans (47,4%, n=54) et la moins représentée les 0 à 55 ans (n=3).

Il y avait 51,8% (n=59) d'hommes et 48,2% (n=55) de femmes. Le sexe-ratio (H/F) est de 1,07.

Nous avons retrouvé 2 intoxications aiguës volontaires et 112 intoxications (ou surdosages) chroniques.

Nous avons retrouvé également 1 cas d'intoxication chronique multiple, 1 patient ayant été hospitalisé à 2 reprises.

Enfin, 3 patients ont été pris en charge au déchocage des urgences.

##### 4.3.2. Données clinico-biologiques

La digoxinémie moyenne était de  $2,95 \pm 1,66$  ng/ml. 71,1% (n=81) des patients avaient une digoxinémie entre 2 et 2,9 ng/ml, 26,3% (n=30) avaient une digoxinémie entre 3 et 4,9 ng/ml et 2,6% (n= 3) avaient une digoxinémie supérieure ou égale à 5 ng/ml.

20 patients (17,5%) ont eu une digoxinémie de contrôle à J1 et 25 (21,9%) ont eu une digoxinémie de contrôle à J2.

##### 4.3.3. Stratégie thérapeutique

Concernant les critères de neutralisation équimolaire, 55,3% (n=63) des patients avaient 1 critère et 1 (0,9%) patient avait 2 critères. Comme nous l'avons vu précédemment, 9 patients présentaient une bradycardie inférieure à 40 battements par minute mais aucune information n'était retrouvée concernant l'utilisation d'Atropine®. Ainsi, 5 patients avaient potentiellement 1 critère. Enfin, 1 patient, en plus du problème que nous venons d'exposer, a présenté un choc dont l'étiologie n'était pas précisée. Il avait potentiellement 2 voire 3 critères.

Donc 61,5% (n=70) des patients répondaient de façon certaine aux critères de neutralisation équimolaire.

Parmi les 70 patients répondant aux critères de neutralisation équimolaire, 57 répondaient aussi aux critères de neutralisation semi-équimolaire.

<b>Nombre de critères</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
1	63	55,25%
2	1	0,9%
3	0	0,0%
4	0	0,0%
5	0	0,0%
0	41	35,95%
Potentiellement 1 (pas d'Atropine®)	3	2,6%
1 ou 2 (pas d'Atropine®)	5	4,4%
1 ou 2 ou 3 (pas d'Atropine® et ± choc)	1	0,9%
<b>TOTAL</b>	<b>114</b>	<b>100%</b>

Tableau 23 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients non antidotés.

Concernant les critères de neutralisation semi-équimolaire, 57,9% (n=66) des patients avaient 3 critères, 15,8% (n=18) 4 critères et 1 (0,9%) patient avait 5 critères. Nous retrouvons là aussi 16 patients présentant une bradycardie inférieure à 60 battements par minute mais sans précision sur l'utilisation d'Atropine®. Ainsi, 12 patients avaient potentiellement 4 critères et 4 avaient potentiellement 5 critères. Donc 88,6% (n=101) des patients répondaient de façon certaine aux critères de neutralisation semi-équimolaire.

<b>Nombre de critères</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
2	13	11,4%
3	66	57,9%
4	18	15,8%
5	1	0,9%
6	0	0,0%
0	0	0,0%
3 ou 4 (pas d'Atropine®)	12	10,5%
4 ou 5 (pas d'Atropine®)	4	3,5%
<b>TOTAL</b>	<b>114</b>	<b>100%</b>

Tableau 24 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients non antidotés.

#### 4.3.4. Devenir des patients

103 patients ont été hospitalisés soit un taux d'hospitalisation de 90,4%.

La durée moyenne d'hospitalisation a été de 15,5±14,1 jours. 87 patients (76,3%) ont été hospitalisés plus de 5 jours.

#### 4.3.5. Mortalité

Nous avons relevé sur les 5 années de l'étude, 25 décès au décours d'une admission durant laquelle une digoxinémie supérieure ou égale à 2 ng/ml avait été constatée, chez les patients répondant aux critères de neutralisation et n'ayant pas été antidotés, soit un taux de mortalité de 21,9%. En 2010, nous avons relevé 5 décès (20,8%), 7 en 2011 (33,3%), 10 en 2012 (37%), 2 en 2013 (8,7%) et 1 en 2014 (5,3%) soit un taux moyen de mortalité annuelle de 21% (IC(95%)[4,4-37,6]).

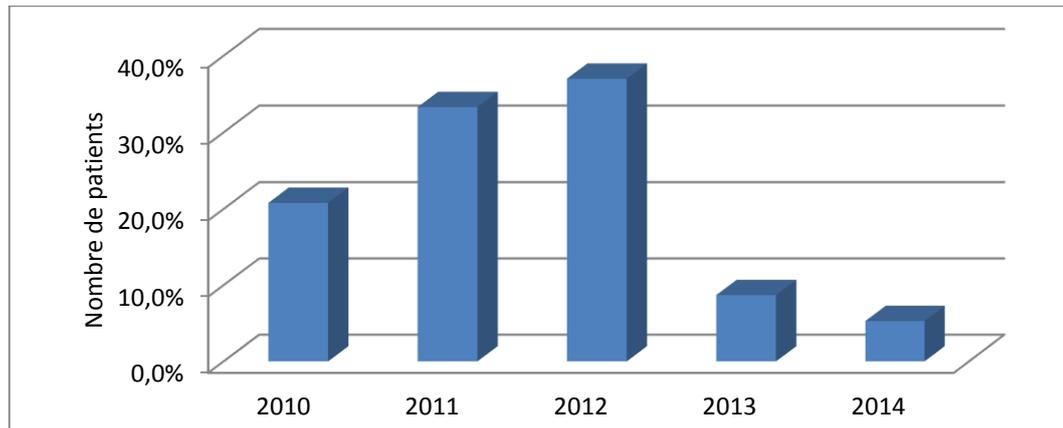


Figure 52 : Taux de mortalité annuelle chez les patients non antidotés.

#### 4.3.6. Impact médico-économique

Les données fournies par le département d'information médicale concernaient seulement les patients de MCO. Les séjours en SSR (soins de suite et réadaptation) n'ont donc pas été comptabilisés. Le coût journalier d'hospitalisation des patients non antidotés était de 547 €/j, soit un coût moyen de séjour de 8479 €.

## 5. Autres populations

Voici certains résultats concernant d'autres sous-groupes :

	Effectif	Age (ans)	Sexe	Digoxinémie (ng/ml)	IA/IC	Critères + (%)	Antidotés (%)	DMS (jours)	Mortalité globale (%)
<b>DMS &gt; 5 jours</b>	144	82,1 ±12,7		2,92 ±1,53	2/142			21,8 ±18,8	18,8
<b>Décédés</b>	35	85,1 ±8,4		3 ±1,49	0/35	71	0	7,7 ±16,6	
<b>Digo &gt; 5 ng/ml</b>	6	79 ±15,3		9,37 ±4,46	1/5	67	25	16 ±17,4	16,7
<b>Déchocages</b>	4	85,6 ±8,1		3,23 ±0,85	1/3	100	25	10,3 ±1,5	0
<b>Intox. aiguës</b>	3	71,7 ±16,3	1H/2F	10,67 ±6,66		67	0	7,3 ±4,5	0
<b>Non hospitalisés</b>	24	77,5 ±14,3		2,57 ±0,52		42	0		

Tableau 25 : Principaux résultats des autres sous-groupes.

## 6. Statistiques comparatives

### 6.1. Incidences et prévalence

<u>Incidence (/100000)</u>	P.T.*	U.A.*	M.C.O.	P.R.C.*
2010	9,9	46,5	6	6,2
2011	10,1	57	5	5,1
2012	10,6	49,3	6,6	6,7
2013	9	50,9	4,6	5,8
2014	7,8	34,8	5	4,5
<b>Moyenne</b>	<b>9,48</b>	<b>47,70</b>	<b>5,44</b>	<b>5,66</b>
<u>Prévalence sur 5 ans(/100000)</u>	9,47	47,72	5,45	5,64

Tableau 26 : Incidences et prévalence selon les populations.

\* : P.T. : Population Totale – U.A. : Urgences Adultes – P.R.C. : Patients Répondant aux Critères

## 6.2. Stratégie thérapeutique

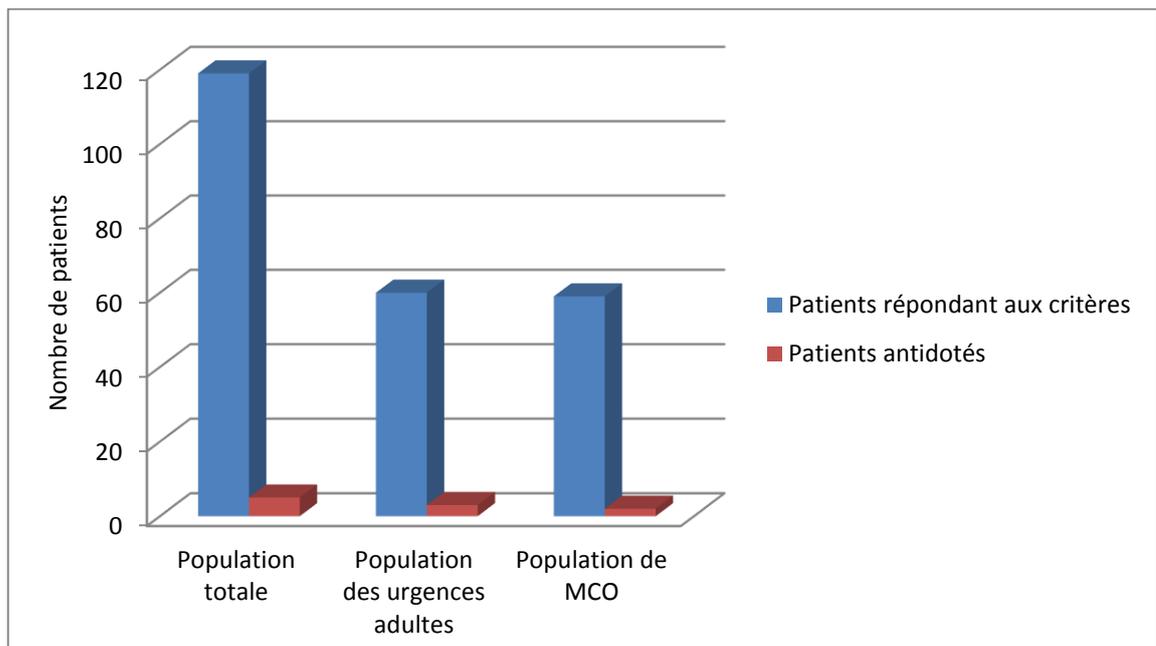


Figure 53 : Réalisation de l'immunothérapie semi-équimolaire chez tous les patients répondant aux critères (équimolaire ou semi-équimolaire) selon les populations.

## 6.3. Durée moyenne de séjour

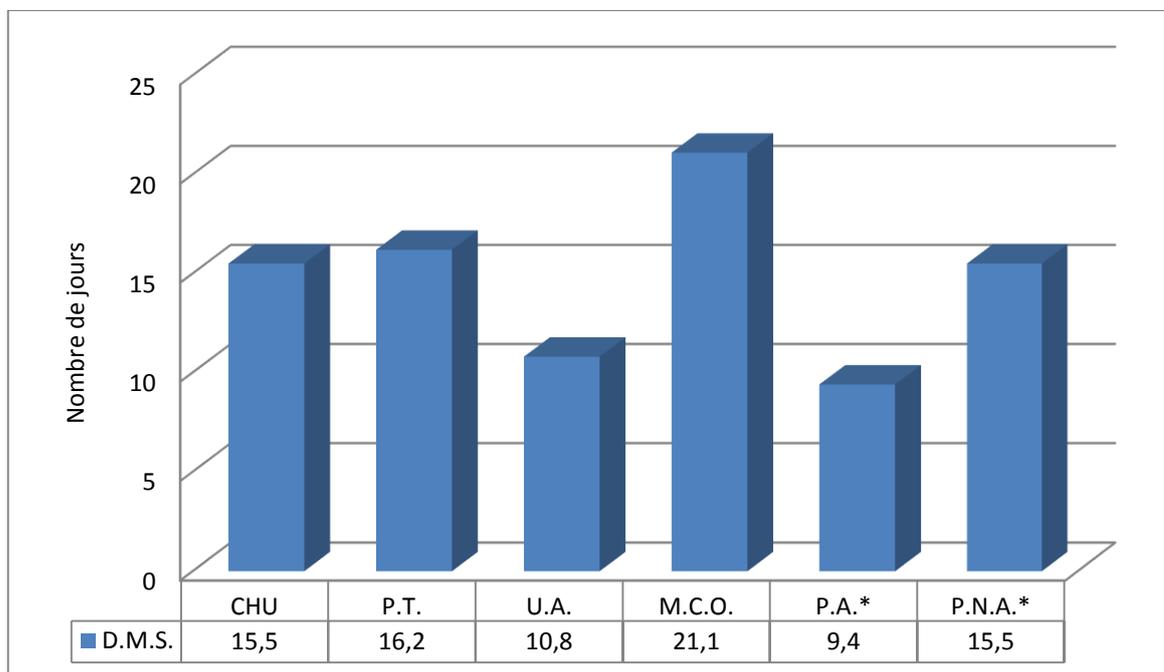


Figure 54 : Durées moyennes de séjour selon les populations (en jour).

\* : P.A. : Patients Antidotés – P.N.A. : Patients Non Antidotés

## 6.4. Mortalité

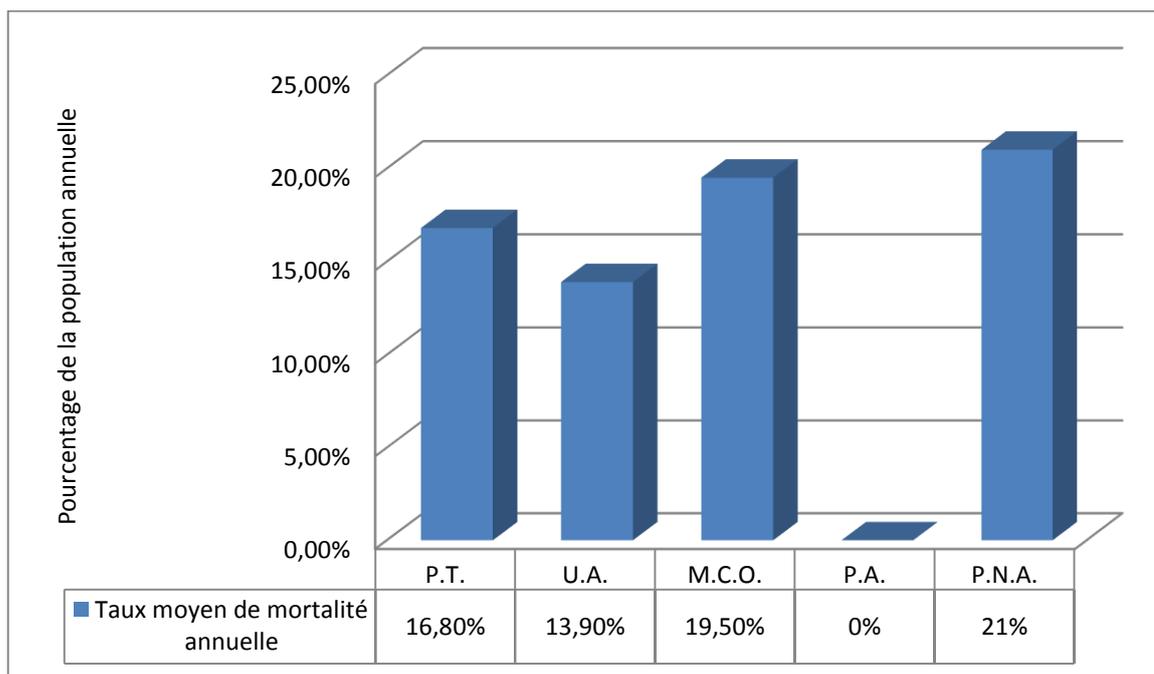


Figure 55 : Taux moyens de mortalité annuelle selon les populations.

# DISCUSSION

## 1. Principaux résultats

### 1.1. Incidence et prévalence

Nous avons relevé une incidence annuelle moyenne de digoxinémies prélevées de 91/100000 (IC95% [82-100]) (385 par an) avec un taux annuel de 10% de digoxinémies supérieures à 2 ng/ml. Nous avons inclus 200 patients et obtenu une moyenne de 40±8 intoxications par an.

Concernant notre critère de jugement principal, l'incidence annuelle moyenne était de 9,48±1,10/100000(IC95%[6,2-12,4]), la prévalence sur 5 ans de 9,47/100000(IC95% [8,2-10,8]). Cela démontre donc que l'intoxication aux digitaliques reste peu fréquente mais toujours présente et que le nombre de patients encore sous digitaliques n'est pas négligeable.

### 1.2. Données socio-démographiques

L'âge moyen des patients inclus était de 81,82±12,4 ans et 64,5% (n=129) étaient des femmes. 95,5% des patients avaient plus de 55 ans. Globalement nous retrouvons donc une population féminine âgée.

Bien que le service des urgences concentre la majorité des cas (48%, n=96), les intoxications aux digitaliques concernent de nombreux secteurs (26 services différents impliqués).

Concernant les motifs d'admissions au cours desquelles on retrouve une digoxinémie supérieure à 2 ng/ml, les motifs cardiologiques arrivent en premier (26%) avec plus précisément l'insuffisance cardiaque aiguë comme premier motif (14,5%). Le tableau 4 démontre que les motifs sont extrêmement divers. Cela conforte la notion qu'il faut rechercher systématiquement une intoxication chez tout patient admis et traité par digitaliques quel que soit son motif d'admission.

Sans surprise, l'indication principale du traitement digitalique était l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (73,5%, n=147). Celui-ci était à priori utilisé en 2<sup>ème</sup> ligne après les β-bloquants. Ce résultat est cohérent avec les recommandations actuelles de 2012 de l'ESC.

La majorité des patients étaient traités depuis plus de 10 ans (14% voire 72%) et la quasi-totalité des intoxications étaient chroniques (n=197, 98,5%). Nous constatons donc la disparition progressive des intoxications aiguës et que l'essentiel de la prise en charge des intoxications aux digitaliques concerne maintenant des patients traités depuis longtemps et qui vont présenter un surdosage au décours d'un problème aigu.

A noter 6 cas d'intoxications chroniques multiples, pouvant laisser supposer que la prise en charge au décours d'un premier épisode n'améliore pas forcément le suivi et n'empêche pas la survenue de récurrences.

### 1.3. Données clinico-biologiques

Cette étude a mis également en avant le rôle de l'insuffisance rénale dans cette pathologie. La clairance de la créatinine moyenne était de  $40,99 \pm 22,28$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> et la créatininémie moyenne de  $170,9 \pm 122,7$  µmol/l. Cela souligne le fait que la plupart des patients chez lesquels on rencontre un surdosage en digoxine sont insuffisants rénaux, facteur de gravité maintenant connu des intoxications, notamment dans l'élévation de la kaliémie.

La digoxinémie moyenne était de  $2,87 \pm 1,49$  ng/ml et 74,5% des patients avaient un taux compris entre 2 et 2,9 ng/ml. Seul 5 patients avaient une digoxinémie supérieure à 5 ng/ml. La gravité des intoxications n'est donc pas liée directement au taux de digoxinémie, qui est peu élevé la plupart du temps.

Parallèlement à ces derniers chiffres, nous avons décrit un taux de contrôle des digoxinémies très bas à J1 et J2, paradoxalement moins élevé à J1 (15%) qu'à J2 (18,5%). Le suivi n'est donc pas optimal et les praticiens se contentent souvent d'une seule mesure.

Enfin, concernant les symptômes et signes paracliniques attribuables à l'intoxication, on retrouve essentiellement l'hyperkaliémie supérieure à 5 mmol/l (33,5%, n=33), signe objectif, facilement mesurable, ne prêtant pas à confusion. Le diagnostic d'intoxication ne devrait donc pas à priori être source de difficulté. Puis, viennent les signes électrocardiographiques (avec la bradycardie pour 14% des cas), les troubles neurosensoriels et les nausées/vomissements, signes plus subjectifs.

### 1.4. Stratégie thérapeutique

36,5% (n=73) des patients, soit plus d'un tiers, répondaient aux critères de neutralisation équimolaire. Là encore, nous retrouvons l'hyperkaliémie supérieure ou égale à 5 mmol/l comme premier critère (34,5%, n=69), facilement mesurable et sans ambiguïté. Puis vient potentiellement la bradycardie inférieure à 40 bpm, mais nous avons vu que nous n'avons jamais retrouvé de trace de l'utilisation de l'Atropine®, lacune importante de la prise en charge, et nous ne pouvons donc pas réellement le considérer comme un critère rentrant en compte.

Parallèlement, 52,5% (n=105) des patients, soit plus de la moitié, répondaient aux critères de neutralisation semi-équimolaire, ce qui va dans le sens d'une indication large à l'immunothérapie antidigitalique à visée prophylactique. Cette fois-ci nous retrouvons l'âge supérieur à 55 ans (n=196, 96,5%) comme principal critère. Il s'agit d'un critère que l'on pourrait qualifier de «quasi-systématique» compte tenu de l'âge élevé des patients concernés et qui participe donc grandement à l'indication fréquente de l'immunothérapie.

Mais principalement, notre étude a montré que parmi les 59,5% (n=119) de patients au total, répondant aux critères de neutralisation, seulement 5 d'entre eux (4,2%) ont reçu l'immunothérapie, à dose semi-équimolaire, sachant que 3 d'entre eux répondaient aux critères de neutralisation équimolaire. A noter une moyenne de 1,6 flacon utilisé. Aucun traitement équimolaire n'a été délivré. Ce résultat, qui se passe de commentaire, met en exergue l'importante lacune dans la prise en charge des intoxications aux digitaliques en intra-hospitalier, pour laquelle une amélioration des pratiques semble primordiale. Nous n'avons pas retrouvé d'explication objective pour expliquer ces chiffres.

Enfin, environ la moitié des patients ont repris le traitement à leur sortie (48,5%, n=68), probablement faute d'alternative thérapeutique.

## 1.5. Devenir des patients

La grande majorité des patients ont été hospitalisés (87,5%) mais surtout 24 patients n'ont pas été hospitalisés, ce qui soulève un grand nombre d'interrogations devant la gravité et l'évolution potentielles d'une intoxication digitale.

La DMS a été de 16,2 jours et 72% des patients ont été hospitalisés plus de 5 jours, ce qui montre que les séjours des patients concernés sont globalement longs.

## 1.6. Mortalité

Le taux de mortalité global était de 17,5% et le taux moyen de mortalité annuelle de 16,8% (IC95%[5,4-28,2]). L'intoxication aux digitales reste donc une pathologie grave, potentiellement mortelle et dont le taux de mortalité n'est pas négligeable. Donc, même si les cas sont rares, la prise en charge mérite d'être améliorée.

A noter l'évolution de ce taux moyen de mortalité annuelle qui connaît une nette ascension en 2012 (de 19 à 30,5%) avant de chuter en 2013 (5%), sans que l'on puisse donner d'explication précise. En effet, durant cette période, il y a eu sensiblement le même nombre de digoxinémies prélevées, à priori pas de changement de fonctionnement des laboratoires, pas de modification de disponibilité de l'antidote et pas non plus de nouvelles recommandations pouvant expliquer une modification des pratiques.

## 1.7. Sous-groupes

Voici les résultats les plus intéressants, de façon très descriptive. En effet, aucun test statistique n'a été effectué et donc aucun résultat ne peut apporter de conclusion significative.

### 1.7.1. Population selon le contexte de diagnostic

Nous retrouvons l'incidence moyenne annuelle des intoxications la plus élevée chez les patients des urgences ( $47,70 \pm 8,17/100000$  (IC95%[26,4-69])). Il y avait également légèrement plus de contrôle de digoxinémie à J1 et J2 (20,7 et 19,8%) dans cette population. En revanche la DMS était inférieure (10,8 jours) ainsi que le taux moyen de mortalité annuelle ( $13,9 \pm 13,5\%$  (IC(95%)[0-29,5])).

Parmi les patients de MCO, en revanche, l'incidence des intoxications était la plus faible ( $5,44 \pm 0,83/100000$  (IC(95%)[3,10-7,78])). Très peu de contrôles de digoxinémie étaient effectués (9,6% à J1). Nous observons également le taux le plus faible de patients répondant aux critères d'immunothérapie et ayant été traités (3,4%). La DMS y était la plus longue (21,1 jours) et le taux moyen de mortalité annuel plus élevé ( $19,5 \pm 10,1\%$  (IC(95%)[2,6-36,4])).

### 1.7.2. Population selon la stratégie de prise en charge

Dans la population des patients antidotés nous observons une majorité d'hommes (60%) et exclusivement des intoxications chroniques. La digoxinémie moyenne était élevée

(3,93±1,16 ng/ml) et la totalité des patients avaient un contrôle de digoxinémie à J1 et J2. Mais surtout la DMS y était la plus faible (9,4 jours) et la mortalité inexistante.

Dans la population des patients non antidotés, en revanche, le taux moyen annuel de mortalité était le plus élevé (21±14,2% (IC(95%)[4,4-37,6])) et le coût moyen de séjour plus élevé que celui des patients traités.

### 1.7.3. Autres populations

Parmi les patients décédés, aucun des 71% de patients répondant aux critères de neutralisation n'a été traité. Parmi ceux ayant eu une digoxinémie supérieure à 5 ng/mml, le taux de mortalité globale était sensiblement le même que celui de la population totale. Parmi les 3 intoxications aiguës volontaires, 2 répondaient aux critères de neutralisation et aucun décès n'a été recensé. Enfin, parmi les patients non hospitalisés, 44% d'entre eux répondaient aux critères de neutralisation.

## 2. Validité interne et externe

### 2.1. Limites de l'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive, de cohorte, rétrospective, qui par définition est une étude de faible niveau de preuve scientifique (niveau de preuve 4) et de grade C des recommandations HAS.

De plus, nous avons exclus à postériori 22 dossiers, ce qui peut diminuer la puissance de l'étude.

Le nombre de patients antidotés était très faible, ne permettant pas d'envisager une comparaison des groupes, même si le nombre de sujet nécessaire n'a pas été calculé à priori. Nous ne pouvons donc pas conclure sur des différences significatives retrouvées entre les groupes, les tests statistiques n'ayant pas été réalisés.

En outre, il est très probable que des intoxications aient été négligées car la digoxinémie n'a pas été réalisée. L'inclusion des patients, basée sur la découverte d'une digoxinémie supérieure à 2 ng/ml peut donc contribuer à sous-estimer l'incidence réelle des intoxications aux digitaliques.

Ces deux derniers points altèrent également la puissance de notre étude.

Nous retrouvons aussi plusieurs biais.

Tout d'abord, un biais de sélection et en particuliers un biais d'admission. En effet, l'inclusion s'est faite au sein d'une population de patients en intra-hospitalier. Il s'agissait donc de cas prévalents, déjà malades, donc potentiellement déjà sévères. Cela a pu influencer le devenir des patients et leur mortalité.

Enfin, nous pouvons évoquer un biais de confusion dans la prise en charge des patients présentant une intoxication aux digitaliques. En effet, la plupart du temps, l'intoxication se déroulait dans le même temps qu'une autre pathologie intercurrente. Nous pouvons supposer que les praticiens se sont attachés à prendre en charge la pathologie d'admission et ont considéré l'intoxication comme un épiphénomène. Cela pourrait être une des explications de la sous-utilisation de l'immunothérapie. Il aurait été intéressant d'évaluer

la prise en charge lors d'intoxications aux digitaliques isolées, sans autre pathologie intercurrente.

Nous pouvons également nous poser la question du rapport de causalité entre la découverte d'une digoxinémie supérieure à 2 ng/ml et les signes retrouvés potentiellement attribuables à une intoxication aux digitaliques. En effet, une interférence peut avoir lieu avec les signes propres de la pathologie d'admission du patient.

Enfin, nous pouvons relever que nous avons utilisé des moyennes pour les effectifs inférieurs à 30, par souci de reproductibilité, alors que selon la loi des grands nombres, nous aurions dû utiliser des médianes. De plus, dans certains cas, nous pouvons observer que les moyennes ont probablement été influencées par les extrêmes, les écart-types étant très larges.

## 2.2. Forces de l'étude

Une des forces de l'étude est la méthodologie employée. En effet, l'étude descriptive, de cohorte, rétrospective, est un schéma parfaitement adapté pour répondre à la question posée : le calcul d'incidence et de prévalence.

L'étude a été menée sur une période relativement longue. La population incluse représente un effectif conséquent. De plus, cette inclusion a été réalisée parmi l'ensemble des admissions annuelles du CHU. Le recueil de patients a donc été très exhaustif. Tous ces éléments renforcent la puissance de notre étude.

La méthodologie utilisée est valide et bien menée.

L'incidence calculée s'est basée sur une pathologie objective, facilement mesurable et un échantillon de population représentatif, le recueil de patients ayant été exhaustif et les critères d'inclusion larges. L'incidence, critère principal de jugement de notre étude, est donc elle-même représentative, fiable et valide.

Nous n'avons pas retrouvé de biais d'information, le recueil d'informations ayant été réalisé à partir de données objectives, reproductibles, facilement mesurables, quantitatives ou qualitatives ne représentant pas d'ambiguïté (digoxinémie, âge, durée moyenne de séjour...).

La largeur des intervalles de confiance mesurés est relativement faible témoignant de la précision des résultats principaux.

Enfin, les différences observées parmi les sous-groupes, même si aucun degré de significativité n'a été calculé, sont cliniquement pertinentes. Elles font appel à des notions fortes qui renseignent énormément sur les intoxications aux digitaliques et leur prise en charge (durée moyenne de séjour, mortalité, impact médico-économique...)

## 3. Cohérence externe

### 3.1. Caractéristiques épidémiologiques

Concernant la méthodologie, tout d'abord, la plupart des études possédaient des effectifs sensiblement similaires au notre. Antman *et al* en 1990 regroupaient 150 patients

[105], Lapostolle *et al* en 2008 141 [63] et Sanaei *et al* en 2011 147 patients [129]. En revanche la quasi-totalité utilisaient comme seuil d'inclusion une digoxinémie supérieure ou égale à 1,95 ng/ml [63] [72] [130]. Ce seuil ne correspond pas à l'heure actuelle à celui permettant de définir une intoxication aux digitaliques et les auteurs n'expliquent pas leur choix. De ce fait, nous avons dans notre étude volontairement réduit le recrutement potentiel, en gardant le seuil de 2 ng/ml, afin de mieux adhérer aux recommandations.

Concernant l'incidence des intoxications aux digitaliques, la littérature est quasi-inexistante et peu de chiffres sont retrouvés. En revanche, Marik *et al* en 1998 trouvaient parmi toutes les digoxinémies prélevées sur une période de 6 mois, 8% de digoxinémies supérieures à 2,4 ng/ml, ce qui est très proche de nos chiffres. Verdier *et al*, en 2003, retrouvent eux une moyenne de 41 intoxications sur 2 ans dans chaque centre inclus dans l'étude, ce qui est presque la moitié de celle du CHU de Limoges. Pierrard *et al* en 2007 concluent dans leur étude que la digoxinémie est le 2<sup>ème</sup> dosage de médicaments le plus réalisé en France (après la paracétamolémie) [131]. Notre étude paraît donc originale dans le sens où aucun chiffre d'incidence ou de prévalence n'a été décrit auparavant dans la littérature.

La grande majorité des études retrouvent également une population féminine âgée. L'âge varie de 65 à 84 ans et la proportion de femmes de 65,5 à 74,5% [71] [63] [130]. Lapostolle *et al* en 2008 retrouvent 96% de patients de plus de 55 ans [132] et Hauptman *et al* 31% de plus de 85 ans [133].

Une seule étude a étudié les différences entre intoxications chroniques et aiguës, celle de Verdier *et al* en 2003 qui retrouvent 85% de surdosages chroniques [71]. Hauptman *et al* eux en retrouvent 88% [133]. Bosse *et al* en 1994 font état d'un cas d'intoxications récidivantes, à trois reprises [120].

Concernant les données clinico-biologiques, la plupart des études retrouvent des valeurs de créatininémie semblables aux nôtres allant de 101-118  $\mu\text{mol/l}$  pour Lapostolle *et al* [132] à 221-292  $\mu\text{mol/l}$  pour Marik *et al* [134]. Ce dernier retrouve également une clairance de la créatininémie de 28,6 à 34  $\text{ml/min/1,73m}^2$ . Verdier *et al* retrouvent en 2004 62% de patients ayant une créatininémie supérieure à 100  $\mu\text{mol/l}$  [72]. Il paraît donc incontestable que les patients concernés par les intoxications aux digitaliques sont plus fréquemment atteints d'insuffisance rénale, facteur de gravité participant à l'hyperkaliémie.

Verdier toujours, en 2003 retrouve dans son travail une digoxinémie moyenne chez les patients atteints d'intoxication chronique de 2,9 ng/ml, quasi similaire à la nôtre. Lapostolle *et al* en 2008 retrouvent presque 30% de patients ayant une digoxinémie entre 2,5 et 2,99 ng/ml [132]. Encore une fois, ces chiffres révèlent bien que le taux de digoxinémie n'est pas nécessairement élevé et en tout cas n'est pas en lui-même un signe de gravité de l'intoxication.

Concernant les signes et symptômes attribuables à l'intoxication digitalique, seul le travail de Sanaei *et al* en 2011 rapporte des chiffres précis [129]. Il s'agissait uniquement de cas d'intoxications aiguës. On retrouve en premier lieu les nausées et vomissements (69,4%) puis les signes électrocardiographiques (52,38%) avec le changement d'onde T et du segment ST pour 29%, le BAV 3 pour 11% et la bradycardie sinusale pour 9,5%, et enfin les troubles neurosensoriels avec les vertiges pour 13,5%, les céphalées pour 8% et l'asthénie pour 8% (à noter 3,4% de dyschromatopsies). Ces données diffèrent énormément des nôtres dans le sens où les nausées/vomissements arrivent en dernier. Mais il faut

rappeler que 98,5% de notre population était composée d'intoxications chroniques pour lesquelles les signes digestifs sont beaucoup plus rares. De plus, Sanaei ne rapporte pas d'information concernant l'hyperkaliémie supérieure à 5 mmol/l, signe le plus fréquemment retrouvé dans notre étude. Verdier *et al* en 2004 rapportent une kaliémie médiane de 4,5 mmol/l [72]. Lapostolle *et al* rapportent également des données sur l'hyperkaliémie, que nous verrons dans le paragraphe suivant, signe qui depuis longtemps, est considéré comme un des meilleurs facteurs pronostiques de mortalité [69] [105] [135].

### 3.2. Stratégie thérapeutique

Deux études de Lapostolle *et al* en 2008 [63] [132] rapportent des données sur les critères de neutralisation rencontrés lors des intoxications aux digitaliques. Dans sa première étude, chez les patients présentant une intoxication chronique, celui-ci a retrouvé, pour les critères de neutralisation prophylactique, 96% de patients âgés de plus de 55 ans, 17% de bradycardies inférieures à 60 bpm, 11% de BAV 2 ou 3 et 51% d'hyperkaliémies supérieures à 4,5 mmol/l. Pour les critères de neutralisation curative, il a retrouvé 1% de fibrillations ou tachycardies ventriculaires, 7% de chocs cardiogéniques, 3% de bradycardies inférieures à 40 bpm et 23% d'hyperkaliémies supérieures à 5mmol/l. On note seulement 4,8% de traitements par Atropine®. Ces chiffres sont très proches des nôtres, en particulier la nette prédominance de l'âge supérieur à 55 ans comme critère « quasi-systématique » en stratégie prophylactique, ainsi que l'hyperkaliémie en général. Nous retrouvons également la faible proportion d'utilisation de l'Atropine® en cas de bradycardie, ce qui renforce la constatation de l'inadéquation de la prise en charge avec les recommandations.

Dans sa seconde étude, portant sur les intoxications aiguës cette fois-ci, donc moins proche de notre étude, Lapostolle retrouve des chiffres plutôt en faveur des signes de « sévérité » : fibrillation ventriculaire, asystolie, choc cardiogénique...

A propos du nombre de patients antidotés, Boiffier *et al* dans leur étude de 2010 [130] décrivent 55,5% de leur population ayant les critères de neutralisation semi-équimolaire et 30,5% les critères de neutralisation équimolaire. Parmi le premier groupe, aucun n'a eu le traitement prophylactique. Parmi le second groupe, seul 5,6% ont eu le traitement à dose curative. On note également 41% de reprise du traitement digitalique. Ses chiffres confortent les résultats éloquentes de notre étude, principal lacune mise en avant, même si l'objectif principal n'était pas l'évaluation de la prise en charge. Ils révèlent un réel dysfonctionnement à l'heure actuelle dans la stratégie thérapeutique des intoxications aux digitaliques, auquel il faut apporter des solutions. Les chiffres de Lapostolle en 2008 [63] vont dans le même sens : 8% seulement de patients antidotés dont 2,6% parmi les intoxications chroniques. L'auteur indique également une médiane de 2 flacons de Digidot® utilisés en stratégie prophylactique.

### 3.3. Devenir des patients et mortalité

Au CHU de Limoges, durant la période de l'étude, la DMS moyenne a été de 15,5 jours toute admission confondue. Marik *et al* en 1998 [134] trouvaient une DMS de 8 à 12 jours, et Verdier *et al* en 2003 [71] 4 jours pour les intoxications aiguës et 9 jours pour les intoxications chroniques. Notre étude retrouve une DMS légèrement plus élevée, mais globalement on constate que les hospitalisations sont relativement longues.

Concernant la mortalité, Marik retrouve un taux global de 28%, et Boiffier [130] de 18%. Verdier décrit une mortalité de 5,2% pour les intoxications aiguës et 15,5% pour les intoxications chroniques. Lapostolle lui retrouve en 2008 une mortalité de 6 à 7,6% [63] [132] parmi les patients antidotés alors qu'elle est de 15% chez les patients non antidotés [132]. Ces données sont en accords avec celles de notre étude, démontrant que l'intoxication aux digitaliques reste une pathologie sévère dont la mortalité est toujours importante, qu'il ne faut pas « ou plus » négliger. Elles montrent aussi, une fois de plus, l'intérêt de l'immunothérapie antidigitalique qui joue un rôle indéniable dans la baisse de la mortalité.

### 3.4. Impact médico-économique

Concernant le coût associé à la stratégie thérapeutique par immunothérapie, peu d'auteurs se sont penchés sur la question. Lapostolle et al en 2010 [21] soulignent l'impact sur la morbi-mortalité d'une utilisation précoce de l'antidote avec un coût moyen comparable. Mais surtout Mauskopf *et al* en 1991 [136], ont étudié le paramètre coût-efficacité de l'utilisation du Digibind®. Il en ressort un résultat positif avec des coûts, pour différentes situations, nettement inférieurs en cas d'utilisation d'antidote, par la diminution de la durée de séjour et le moindre recours à des traitements agressifs, comme la pose d'un pacemaker. Il décrit surtout un coût par année de vie gagnée entre 1912 et 5400 \$, beaucoup moins onéreux que d'autres situations courantes, comme par exemple l'introduction de Simvastatine® chez un homme de 60 ans, qui coûte 49000 \$ par année de vie gagnée. Ces résultats sont en accords avec les données de notre étude.

## 4. Synthèse et perspectives

L'intoxication aux digitaliques est donc une pathologie peu fréquente mais non négligeable. Elle touche principalement des femmes âgées, traitées pour AC/FA depuis longtemps. Elle concerne tous les secteurs hospitaliers et les motifs d'admission, au cours de laquelle on rencontre un surdosage, sont très variés. Les patients sont généralement insuffisants rénaux, donc encore plus à risque, et la digoxinémie relevée est souvent faible. L'hyperkaliémie est au premier plan des signes rencontrés, meilleur marqueur pronostique de la mortalité. Plus de la moitié des patients répondent aux critères d'immunothérapie antidigitalique et pourtant on constate une nette sous-utilisation de l'antidote. La mortalité reste élevée et dans tous les cas la durée d'hospitalisation est longue, sauf chez les patients ayant été traités par Digifab®, qui, de plus, ont un coût moyen de séjour plus rentable.

Se pose alors une question : pourquoi cette sous-utilisation ?

2 axes doivent être explorés pour répondre à cette interrogation : s'agit-il d'un manque de compétences des praticiens ou s'agit-il d'un problème concernant directement l'immunothérapie antidigitalique ?

Premièrement donc, on pourrait penser que les praticiens manquent de connaissances concernant le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie. En effet, du fait de sa rareté, le manque d'expérience peut se faire ressentir, qui plus est dans l'utilisation de l'antidote. On constate, en questionnant dans les services, que les symptômes et les critères de gravité sont méconnus, encore moins les critères de neutralisation et la

connaissance de l'existence d'un antidote. En tout cas, on peut craindre que la fréquence et la gravité de ces intoxications soient sous-estimées. Très peu d'études ont étudié ce versant de l'intoxication aux digitaliques. Dans notre mémoire de Médecine Générale, l'objectif principal était d'évaluer l'expérience des médecins généralistes de la région Limousin face aux intoxications aux digitaliques. En effet, 56,5% (n=113) des patients provenaient des urgences (donc adressés par le médecin traitant ou venant d'eux-mêmes) ou venant en consultation programmée. Cela signifie donc que plus de la moitié des patients intoxiqués aux digitaliques le sont déjà au domicile. Les médecins généralistes sont donc les plus exposés et ont un grand rôle à jouer. Ils sont les premiers acteurs, agissant en amont de la prise en charge et permettent la mise en relation directe avec le secteur hospitalier pour une éventuelle immunothérapie antidigitalique, préventive ou curative.

Nous retrouvons un taux de prise en charge des intoxications aux digitaliques de 37% (IC95%[22-52]), ce qui montre que les médecins généralistes n'ont pas une expérience importante de ce genre de pathologie. En revanche, le taux de praticiens connaissant les signes d'intoxication aux digitaliques est de 83% (IC95%[72-94]). Mais seul 27% des praticiens connaissaient l'existence d'un antidote et 2 praticiens (sur 41) seulement connaissaient l'existence de la stratégie prophylactique de l'immunothérapie et les critères d'utilisation de cette stratégie. Cela témoigne du manque certain d'informations sur la stratégie de prise en charge.

Nous sommes donc bien loin d'un objectif idéal d'immunothérapie la plus précoce possible, encore moins en pré-hospitalier.

Deuxièmement, le problème pourrait provenir de l'immunothérapie elle-même. Cette fois-ci, de nombreuses études ont tenté de mettre en avant des explications au délaissement et au manque flagrant de disponibilité de cette thérapeutique. Plusieurs hypothèses ont été avancées [126].

Tout d'abord, la rareté de l'intoxication est évoquée. Or de nombreuses études déjà citées ainsi que la nôtre ont prouvé le contraire.

Ensuite, certains remettent en question l'efficacité et l'utilité de cette thérapeutique qui fait clairement aujourd'hui référence. Celle-ci ne semble plus à démontrer aux vues de la multitude d'études depuis les années 80 qui ont prouvé ses bénéfices en terme de morbi-mortalité [104] [107] [114] [105] [118] [97] [80] [132] [63] [119]. Pourtant Tournoud *et al* en 2006 [127] [137] ont classé les anticorps antidigitaliques comme « utiles » (2<sup>ème</sup> niveau de nécessité sur 3), ne devant pas être nécessairement disponibles dans tous les services d'urgences mais devant être obtenus dans les 2 heures si nécessaire auprès des centres antipoison ou des pharmacies. Ils considèrent également que le traitement symptomatique devrait être réalisé en première intention. Dans le Limousin, le Digifab® est disponible aux pharmacies centrales du CHU de Limoges (16 flacons) et du CH de Brive (10 flacons) et le centre antipoison le plus proche est à Bordeaux, soit 4 heures de route aller-retour avec un moyen SMUR.

Ruscev *et al* en 2009 [138] [139] ont mis en avant une amélioration de la disponibilité des anticorps-antidigitaliques qui reste cependant insuffisante. De 2000 à 2009 les anticorps étaient disponibles dans 3 puis 7 SAMU sur 107 en France et dans 23 puis 70 hôpitaux. Ils étaient non disponibles dans 33 hôpitaux. Nous retrouvons les mêmes motifs que nous décrivons pour expliquer cette indisponibilité. A noter tout de même que 18 centres ont répondu qu'ils ne savaient pas pourquoi l'anticorps n'était pas disponible.

Puis, sont également évoqués la bénignité de la pathologie et l'âge élevé des patients concernés dans un contexte de limitation des soins. Or, une fois de plus, nous connaissons la mortalité de cette pathologie et la balance bénéfique/risque/coût du traitement est nettement en sa faveur en particulier chez la personne âgée.

Enfin, l'un des arguments les plus forts pourrait être économique. Il ne s'agit pas forcément du prix du flacon en lui-même, qui comme nous avons pu le voir dans notre étude n'influe pas sur le coût du séjour. D'ailleurs le Digifab® n'est pas aujourd'hui classé parmi les médicaments onéreux. Pourtant Chen *et al* dans une étude très récente de 2014 considèrent qu'une diminution de la posologie est possible pour une même efficacité dans un but de réduction des coûts [112].

Il s'agit surtout d'un problème de stockage des flacons et de péremption avec la crainte de ne pas utiliser à temps tout le stock. A ce sujet de nombreux auteurs s'accordent pour dire qu'une gestion départementale par les SAMU est la solution la plus fiable et la plus économiquement viable. A l'heure actuelle il est recommandé d'avoir à disposition au moins 10 flacons de Digifab® pour faire face à une éventuelle neutralisation curative, pour une intoxication à risque vital immédiat et dont la digoxinémie n'est pas connue. Nous constatons déjà que cette recommandation est appliquée au sein des pharmacies centrales au CHU de Limoges pour la Haute-Vienne (16 flacons) et au CH de Brive pour la Corrèze (10 flacons). Seul le département de la Creuse ne dispose pas d'antidote et dépend du CHU. La région Limousin est donc plutôt bonne élève, paradoxalement, dans cette gestion des stocks.

De plus, Lapostolle *et al* en 2004 et 2010 [140] [21] et Delgado *et al* en 2009 [141] ont démontré que cette gestion par les SAMU portait ses fruits, en décrivant sur 10 ans d'expérience au SAMU 93, 9 cas d'immunothérapie en pré-hospitalier (l'intoxication était dans tous les cas confirmée à l'hôpital et sinon en faisant appel à la biologie délocalisée pour une kaliémie) et 23 cas en tout. Il s'agissait de patients âgés, ayant reçu une dose médiane de 1 flacon, qui ont quitté l'hôpital avec une médiane de séjour de 3 jours et une survie de 87%. En 10 ans, aucun flacon n'a dû être jeté en raison d'une arrivée à péremption.

La gestion des stocks d'anticorps antidigitaliques par les SAMU répond aux principaux objectifs suivants [126] : réactivité (facile à contacter, réponse immédiate), rentabilité (atteindre une masse critique de patients), transport, expertise médicale et évaluation stratégique (assistance à la décision, suivi du patient, adaptation de la stratégie).

Il est probable que le développement d'une telle stratégie, en améliorant les connaissances, participe à augmenter les indications thérapeutiques et donc la consommation d'antidote, ce qui améliorerait sa rentabilité.

Une telle stratégie peut d'ailleurs s'appliquer à d'autres domaines de la médecine d'urgence et d'autres thérapeutiques d'exception.

Notre étude, purement descriptive, pourrait être le pilote d'une étude prospective afin de confirmer de manière significative les résultats mis en avant.

Enfin, comme nous l'évoquions, un protocole standardisé de prise en charge des intoxications digitaliques au niveau local, peut d'ores et déjà permettre une amélioration des connaissances et des pratiques. Une réévaluation à distance, après mise en place de ce protocole, permettra de connaître les retombées sur la réduction de la morbi-mortalité.

Voici le protocole proposé :

# Protocole de prise en charge standardisée des intoxications aux digitaliques

(Protocole local au CHU de Limoges)

## **Pour tout patient sous digitaliques à son admission :**

- digoxinémie
- Ionogramme sanguin (kaliémie, calcémie, magnésémie, urémie, créatininémie)
- ECG

**→ Si digoxinémie supérieure à 2 ng/ml et :**

### 1 critère parmi ces signes à risque vital immédiat :

- Tachycardie ou fibrillation ventriculaire
- Bradycardie inférieure à 40 bpm réfractaire à 1 mg d'Atropine® IVD
- Kaliémie supérieure à 5 mmol/l
- Choc cardiogénique
- Asystolie

1

### **ET/OU** 3 critères parmi ces facteurs de risque ou signes à risque vital potentiel :

- Sexe masculin
- Age supérieur à 55 ans
- Cardiopathie préexistante
- Bloc auriculo-ventriculaire de type II ou III (résistant à l'Atropine®)
- Bradycardie inférieure à 60 bpm après 1 mg d'Atropine® IVD
- Kaliémie supérieure à 4,5 mmol/l

2

## **Indication à une neutralisation par immunothérapie antidigitalique : Digifab® :**

- Curative (équimolaire) si situation 1
- + admission en déchochage et appel du réanimateur de garde (☎ 13 358)
- Prophylactique (semi-équimolaire) si situation 2

**Calculer la posologie de Digifab® à administrer**

## Calcul de la posologie de Digifab® à administrer

### 1 → Calcul de la quantité de digitalique à neutraliser (Q) en mg :

– À partir de la quantité de digitalique supposée ingérée :

-  $Q = \text{dose supposée ingérée (mg)} \times \text{biodisponibilité digoxine (80 \%)}$

– À partir de la digoxinémie :

-  $Q = \text{digoxinémie (ng/ml)} \times \text{poids du patient (kg)} \times \text{volume de distribution}^* \times 10^{-3}$

\*digoxine : 5,6 l/kg

### 2 → Calcul du nombre de flacons de Digifab® à administrer :

Chaque flacon de Digifab® (40 mg de fragments Fab) neutralise 0,5 mg de digoxine

– Neutralisation curative (équimolaire) **1** : nombre de flacons =  $2 \times Q$

– Neutralisation prophylactique : semi-équimolaire **2** : nombre de flacons =  $Q$

### Cas particuliers :

→ **dose ingérée ou digoxinémie inconnue :**

- **Situation 1** : neutralisation curative avec **10 flacons** de Digifab® (à renouveler si besoin selon évolution clinique)

- **Situation 2** : neutralisation prophylactique avec **3 flacons** de Digifab®

### Surveillance : (après administration de Digifab®)

→ Dans tous les cas : **ionogramme sanguin** (kaliémie, calcémie, magnésémie, urémie, créatininémie) + **ECG** à **H+4** puis **quotidien** / **digoxinémie** à **J+4** / **clinique quotidienne**

- **Situation 1** : surveillance soins continus ou réanimation **48h**

→ Dans tous les cas : **retour à domicile envisageable à J+4** si clinique et bio normale

### Dans tous les cas :

→ conseil téléphonique possible si besoin auprès du centre antipoison de Bordeaux : ☎ **05 56 96 40 80**

### Disponibilité du Digifab® :

- Pharmacie centrale du CHU de Limoges (16 flacons) : ☎ **51 012**

- Pharmacie centrale du centre hospitalier de Brive (10 flacons) : ☎ **05 55 92 60 00**

- Centre antipoison de Bordeaux : ☎ **05 56 96 40 80**



# *CONCLUSION*

# CONCLUSION

Ce travail conforte le fait que les intoxications aux digitaliques ne sont pas si rares en terme d'incidence, et que par conséquent, la fréquence ne devrait pas être une raison à la sous-évaluation de leur gravité et de leur prise en charge.

Ces intoxications sont donc toujours une pathologie que l'urgentiste, pour l'essentiel, mais aussi les autres spécialistes, peuvent rencontrer dans leur pratique et surtout avoir à prendre en charge.

D'autant plus que leur pronostic reste sévère dans certains cas et que la morbi-mortalité ne connaît pas de nette diminution.

En outre, la plupart des patients concernés sont âgés et insuffisants rénaux, donc encore plus fragiles, souffrant d'intoxications chroniques.

La digoxinémie ne constitue pas le meilleur marqueur de gravité qui reste l'hyperkalémie, aggravée elle-même par l'insuffisance rénale.

Malgré tout cela, la stratégie thérapeutique est clairement établie par les recommandations d'experts et l'avènement de la stratégie prophylactique est censé réduire cette morbi-mortalité.

Pourtant ce travail a également mis en avant la flagrante sous-utilisation de l'antidote alors que plus de la moitié des patients répondent aux critères de neutralisation.

La littérature va dans ce sens.

Plusieurs arguments sont avancés, dont le principal semble être économique, mais qui ne sont pas recevables en regard des bénéfices que l'on peut espérer de cette thérapeutique qui, depuis longtemps, a fait ses preuves sur la mortalité et la durée d'hospitalisation.

La gestion des stocks par les SAMU semble être la solution idéale.

La mise en place d'un protocole local de prise en charge pourra également être un outil permettant de faire évoluer les mentalités et de réduire la morbi-mortalité.

Quoi qu'il en soit, l'effort de perfectionnement des pratiques doit être poursuivi et réévalué à distance, au terme de ces pistes d'amélioration.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] WILKINS M. R., KENDALL M. J., WADE O. L. « William Withering and digitalis, 1785 to 1985. » *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* 5 janvier 1985. Vol. 290, n°6461, p. 7-8.
- [2] WHITERING W. « An account of the foxglove and of its medical uses : with practical remarks on dropsy, and other diseases ». 1785. Disponible sur : < [gutenberg.org](http://gutenberg.org) >
- [3] BESSEN H. A. « Therapeutic and toxic effects of digitalis: William Withering, 1785 ». *J. Emerg. Med.* [En ligne]. 1986. Vol. 4, n°3, p. 243-248. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0736-4679\(86\)90048-X](http://dx.doi.org/10.1016/0736-4679(86)90048-X) >
- [4] HAÏAT R., BERDEAUX A., GESLIN P., LECHAT P. *Digitaliques: l'ère de la digoxine*. Paris : Frison-Roche, 1995. ISBN : 2876711699 9782876711693.
- [5] BRUNETON J. *Plantes toxiques: végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux*. Paris : Cachan : Éditions Tec & Doc ; Éditions médicales internationales, 2005. ISBN : 2743008067 9782743008062.
- [6] BURCHELL H. B. « Digitalis poisoning: Historical and forensic aspects ». *J. Am. Coll. Cardiol.* [En ligne]. février 1983. Vol. 1, n°2, Part 1, p. 506-516. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(83\)80080-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(83)80080-1) >
- [7] « Le docteur Paul Gachet, Vincent van Gogh, 1890, Musée d'Orsay, Paris ». Disponible sur : < [musee-orsay.fr](http://musee-orsay.fr) >
- [8] FLESCHE F. « Intoxications d'origine végétale ». *EMC - Médecine* [En ligne]. octobre 2005. Vol. 2, n°5, p. 532-546. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.emcmed.2005.08.001> >
- [9] BOTINEAU M. *Guide des plantes toxiques et allergisantes*. [Paris] : Belin, 2011. ISBN : 9782701156026 2701156025.
- [10] WARREN B. « Digitalis purpurea ». *Am. J. Cardiol.* [En ligne]. février 2005. Vol. 95, n°4, p. 544. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.09.063> >
- [11] BAYER M. J. « Recognition and management of digitalis intoxication: Implications for emergency medicine ». *Am. J. Emerg. Med.* [En ligne]. mars 1991. Vol. 9, n°2, Supplement 1, p. 29-32. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757\(91\)90165-G](http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757(91)90165-G) >
- [12] DI CASTRI A. « Intoxication SA. Personne âgée et médicament : constats ». *FMC Montp.* 2013.
- [13] PAUTAS É., LOPEZ C., GOURONNEC A., GRAVELAINE S., PEYRON I., LAPOSTOLLE F. « Mise au point sur la prise en charge des intoxications digitaliques chez le sujet âgé - A propos d'un cas traité par anticorps antidigitalique ». *Gériatrie Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* [En ligne]. décembre 2012. Vol. 10, n°4, p. 355-363. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1684/pnv.2012.0382> >

- [14] ALLAIN P. « Inhibiteurs de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase : glucosides cardiotoniques (Digoxine) - Structure chimique et pharmacocinétique ». *Médicam*. [En ligne]. 2006. Disponible sur : < pharmacorama.com >
- [15] « Monographies ». *Vidal*. 2014.
- [16] DUCLUZEAU R., PARANT F. « Intoxications digitaliques ». *SFMU - Urgences 2003 - Enseign. Supér. Médecins*. 2003.
- [17] « Le rituel et le matériel ». Disponible sur : < antropologieenligne.com >
- [18] GALLARD JC. « Intoxication aux digitaliques ». *Cours Toxicol. Toulouse*. 2006.
- [19] SMITH T. W. « Digitalis ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. février 1988. Vol. 318, n°6, p. 358-365. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198802113180606> >
- [20] LEHOUELLEUR J. « Cours de neurobiologie cellulaire ». Disponible sur : < schwann.free.fr >
- [21] LAPOSTOLLE F., DELGADO D., BELAHCENE L., RUSCEV M., AGOSTINUCCI J., ADNET F. « Le traitement antidotique précoce des surdosages digitaliques: un projet et un devoir républicain ». *SFMU - Urgences 2010* [En ligne]. 2010. Disponible sur : < [http://www.sfm.org/urgences2013/urgences2010/donnees/pdf/021\\_lapostolle.pdf](http://www.sfm.org/urgences2013/urgences2010/donnees/pdf/021_lapostolle.pdf) >
- [22] TABOULET P. « L'ECG de A à Z ». Disponible sur : < e-cardiogram.com >
- [23] « Effets digitaliques au niveau de l'ECG ». Disponible sur : < mcgill.ca >
- [24] MÉGARBANE B., BAUD F. « Intoxications aiguës médicamenteuses ». *EMC - Toxicol. - Pathol. Prof.* 2002. p. 1-31.
- [25] WEBER S. « Les digitaliques font-ils encore partie intégrante du traitement de l'insuffisance cardiaque? ». *Rev. Médecine Interne*. 1997. Vol. 18, p. 408s–409s.
- [26] KONGKAEW C., SAKUNRAG I., JIANMONGKOL P. « Non-compliance with digoxin in patients with heart failure and/or atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of observational studies ». *Arch. Cardiovasc. Dis.* [En ligne]. octobre 2012. Vol. 105, n°10, p. 507-516. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2012.06.004> >
- [27] JUILLIÈRE Y., SELTON-SUTY C. « Digoxin therapy: A persisting interest despite contrary winds ». *Arch. Cardiovasc. Dis.* [En ligne]. mai 2010. Vol. 103, n°5, p. 281-284. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2010.04.001> >
- [28] DIGITALIS INVESTIGATION GROUP. « The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. février 1997. Vol. 336, n°8, p. 525-533. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199702203360801> > (consulté le 27 novembre 2014)
- [29] GHEORGHIADÉ M., VELDHUISEN D. J. VAN, COLUCCI W. S. « Contemporary Use of Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders ». *Circulation* [En ligne]. 30 mai 2006. Vol. 113, n°21, p. 2556-2564. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.560110> >

- [30]MCMURRAY J.J.V., ADAMOPOULOS S, ANKER S.D., AURICCHIO A., BÔHM M. « ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure ». *Eur. Heart J.* 2012. n°33, p. 1787-847.
- [31]ADAMS JR K. F., PATTERSON J. H., GATTIS W. A., O'CONNOR C. M., LEE C. R., SCHWARTZ T. A., GHEORGHIADE M. « Relationship of Serum Digoxin Concentration to Mortality and Morbidity in Women in the Digitalis Investigation Group Trial: A Retrospective Analysis ». *J. Am. Coll. Cardiol.* [En ligne]. août 2005. Vol. 46, n°3, p. 497-504. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.091> >
- [32]ADAMS JR K. F., GHEORGHIADE M., URETSKY B. F., PATTERSON J. H., SCHWARTZ T. A., YOUNG J. B. « Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure ». *J. Am. Coll. Cardiol.* [En ligne]. 20 mars 2002. Vol. 39, n°6, p. 946-953. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01708-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01708-4) >
- [33]BARTOLI M., BERNY C., CAPOLAGHI B., DANEL V., DELAHAYE A., DESCH G., GUITTON J., LACARELLE B., LAPOSTOLLE F., MATHIEU D., MÉGARBANE B., NISSE P., SZYMANOWICZ A. « Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves ». *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* [En ligne]. août 2013. Vol. 28, n°4, p. 251-273. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.immbio.2013.01.003> >
- [34]SZYMANOWICZ A., DANEL V. « Bio marqueurs de toxicité dans les principales intoxications graves ». *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* [En ligne]. juin 2005. Vol. 20, n°3, p. 144-160. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.immbio.2005.04.002> >
- [35]DELOBBE-FORTNER I., SAIVIN S., SOUM M.-J., LAUMOND V., BARDET-NEYRIN M., BERNARD O., HOUIN G. « Emit@2000 Digoxine: validation du kit sur automate Solaris, comparaison avec les résultats obtenus sur Cobas-Mira ». *Rev. Francaise Lab.* 1997. Vol. 1997, n°297, p. 35-42.
- [36]« Appareil d'immunoanalyse automatique ». Disponible sur : < [medicalexpofr.com](http://medicalexpofr.com) >
- [37]VIALA A., BOTTA A. *Toxicologie*. Paris; Cachan : Éd. Tec & Doc Lavoisier ; Éd. médicales internationales, 2005. ISBN : 2743006781 9782743006785.
- [38]LAVIT M., HOUIN G. « Suivi thérapeutique des digitaliques ». *Rev. Francaise Lab.* 1998. Vol. 1998, n°304, p. 69-74.
- [39]MARCUS F. I. « Pharmacokinetic interactions between digoxin and other drugs ». *J. Am. Coll. Cardiol.* [En ligne]. mai 1985. Vol. 5, n°5, Supplement 1, p. 82A-90A. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80466-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80466-6) >
- [40]ÉMILE C. « Comment doser les digitaliques (digoxine, digitoxine) dans le sang ». *Option Bio.* décembre 2004. Vol. 2004, n°0337, p. 16-17.
- [41]CAMBONIE G., SABATIER E., GUILLAUMONT S., MASSON F., CHARBIT J., PIDOUX O., HILLAIRE-BUYS D., PICAUD J.-C. « Digoxine-Josamycine : une interaction dangereuse chez l'enfant ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. août 2006. Vol. 13, n°8, p. 1118-1120. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2006.04.021> >
- [42]NADEMANEE K., KANNAN R., HENDRICKSON J., OOKHTENS M., KAY I., SINGH B. N. « Amiodarone-digoxin interaction: Clinical significance, time course of development, potential pharmacokinetic mechanisms and therapeutic implications ». *J. Am. Coll.*

- Cardiol.* [En ligne]. juillet 1984. Vol. 4, n°1, p.111-116. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(84\)80327-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(84)80327-7) >
- [43] CAMELENA F., DESCOUT J., CORLOUER C., ÉDOUARD B. « Analyse du respect de la contre-indication digoxine-calcium i.v. » *Pharm. Hosp. Clin.* [En ligne]. décembre 2012. Vol. 47, n°4, p. 276. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.phclin.2012.10.041> >
- [44] « Millepertuis ». Disponible sur : < [vital.com](http://vital.com) >
- [45] JELINEK H. F., WARNER P. « Digoxin Therapy in the Elderly: Pharmacokinetic Considerations in Nursing ». *Geriatr. Nur. (Lond.)* [En ligne]. juillet 2011. Vol. 32, n°4, p. 263-269. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.gerinurse.2011.03.004> >
- [46] LAROCHE M.-L., BOUTHIER F., MERLE L., CHARMES J.-P. « Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française ». *Rev. Médecine Interne* [En ligne]. juillet 2009. Vol. 30, n°7, p. 592-601. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2008.08.010> >
- [47] MAHEUT-BOSSER A., BREMBILLA-PERROT B., HANESSE B., PIFFER I., PAILLE F. « Troubles cognitifs chez les sujets de plus de 65 ans induits par la prise de digoxine ». *Ann. Cardiol. Angéiologie* [En ligne]. octobre 2006. Vol. 55, n°5, p. 246-248. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2006.01.001> >
- [48] *Personnes âgées et digitaliques (digoxine)* [En ligne]. 2007. Disponible sur : < [medqual.fr](http://medqual.fr) >
- [49] WOOLF A. D., WENGER T. L., SMITH T. W., LOVEJOY JR F. H. « Results of multicenter studies of digoxin-specific antibody fragments in managing digitalis intoxication in the pediatric population ». *Am. J. Emerg. Med.* [En ligne]. mars 1991. Vol. 9, n°2, Supplement 1, p. 16-20. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757\(91\)90162-D](http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757(91)90162-D) >
- [50] CAMBONIE G., HAACK K. AN, GUYON G., BADR M., FOURNIER-FAVRE S., SOUKSI I., GUILLAUMONT S. « Intoxication digitalique en période néonatale: rôle de la déshydratation ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. juin 2000. Vol. 7, n°6, p. 633-636. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(00\)80131-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(00)80131-1) >
- [51] « Agatha Christie ». Disponible sur : < [agathachristie.unblog.fr](http://agathachristie.unblog.fr) >
- [52] JONES A. L., DARGAN P. I. *Toxicologie d'urgence*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008. ISBN : 9782842998493 2842998499.
- [53] BOURGEOIS B., INCAGNOLI P., HANNA J., TIRARD V. « Traitement par anticorps antidigitalique d'une intoxication volontaire par laurier rose ». *Ann. Fr. Anesth. Réanimation* [En ligne]. juin 2005. Vol. 24, n°6, p. 640-642. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2005.04.010> >
- [54] « Laurier rose ». Disponible sur : < [plantes-et-jardins.com](http://plantes-et-jardins.com) >
- [55] DANIEL V., MÉGARBANE B. *Urgences toxicologiques de l'adulte: guide pratique à l'usage des services d'urgence et de réanimation*. Rueil-Malmaison : Arnette, 2008. ISBN : 9782718411934 2718411937.
- [56] CARLI P., RIOU B., TÉLION C. *Urgences médico-chirurgicales de l'adulte*. Rueil-Malmaison : Arnette, 2004. ISBN : 2718410264 9782718410265.

- [57]MAZY V., ROUSSEAU L., GLORIEUX D., DUEZ P. « Manger de la salade n'est pas sans risque : une cause rare d'intoxication digitalique familiale ». *J. Eur. Urgences Réanimation* [En ligne]. octobre 2012. Vol. 24, n°3, p. 187-190. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jeurea.2012.08.002> >
- [58]BAUD F., HANTSON P., THABET H. *Intoxications aiguës* [En ligne]. Paris; New York : Springer, 2013. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/978-2-8178-0301-2> > ISBN : 9782817803012 2817803019.
- [59]JOLY A. « Intoxication digitalique non médicamenteuse : un risque non négligeable, Thèse d'exercice, Nantes ». juin 2011.
- [60]DELAHAYE A. *Intoxications par les digitaliques*. 2011.
- [61]STAIKOWSKY F., THEIL F., CANDELLA S. « Évolution des médicaments utilisés dans les intoxications médicamenteuses volontaires examinées aux urgences ». *Presse Médicale* [En ligne]. juillet 2005. Vol. 34, n°12, p. 842-846. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982\(05\)84060-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982(05)84060-6) >
- [62]HINOJOSA R., BAUD F., MARQUE S., BARRETEAU H. « Intoxications graves en réanimation : étude des substances annoncées en 2011 ». *Ann. Pharm. Fr.* [En ligne]. mai 2013. Vol. 71, n°3, p. 174-185. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2013.02.002> >
- [63]LAPOSTOLLE F., BORRON S. W., VERDIER C., TABOULET P., GUERRIER G., ADNET F., CLEMESY J.-L., BISMUTH C., BAUD F. J. « Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning ». *Crit. Care Med.* [En ligne]. novembre 2008. Vol. 36, n°11, p. 3014-3018. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31818b341c> >
- [64]CHAFIQ F., RHALEM N., SOULAYMANI R. « Intoxication par la digoxine ». *Espérance Médicale*. 2004. Vol. 11, n°109, p. 465–468.
- [65]MÉGARBANE B., FORTIN J.-L., HACHELAF M. *Manuel de toxicologie en réanimation*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2011. ISBN : 9782294713415 2294713419.
- [66]DECOUCHON C. *Intoxication aux digitaliques* [En ligne]. 2006. Disponible sur : < [reamed.ujf-grenoble.fr](http://reamed.ujf-grenoble.fr) >
- [67]REICHL F.-X., PERRAUD R. *Guide pratique de toxicologie*. Bruxelles : De Boeck, 2010. ISBN : 9782804135201 2804135209.
- [68]DUBUC A. « Intoxication à la digoxine ». *Pharmactuel*. janvier 2000. Vol. 33, n°1,.
- [69]KELLY R. A., SMITH T. W. « Recognition and management of digitalis toxicity ». *Am. J. Cardiol.* [En ligne]. juin 1992. Vol. 69, n°18, p. 108-119. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91259-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(92)91259-7) >
- [70]SAMII K., FOURCADE O., GEERAERTS T., MINVILLE V. *Traité d'anesthésie et de réanimation*. Paris : Médecine Sciences, 2014. ISBN : 9782257205605 225720560X.
- [71]VERDIER C., COUVREUR C., DECROUY D. « Comparaisons entre intoxications digitaliques aiguës et surdosages ». *Reanimation*. janvier 2003. Vol. 11, n°S3, p. SP139.

- [72]VERDIER C., CATINEAU J., FABRICE A., MÉGARBANE B., SEBBAH J. L., ADNET F., COUVREURE J., LAPOSTOLLE F. « 326 Relation entre la créatininémie et la kaliémie au cours des intoxications digitaliques ». *J. Eur. Urgences*. 2004. Vol. 17, p. 123.
- [73]LAPOSTOLLE F., DEVALLIÈRE E., ALHÉRITIÈRE A., ADNET F. « Interaction entre créatininémie et kaliémie chez les patients atteints d'une intoxication digitalique ». *Presse Médicale* [En ligne]. décembre 2012. Vol. 41, n°12, Part 1, p. 1297-1299. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.02.009> >
- [74]MÉGARBANE B., AOUT M. « Correspondance à propos de l'article "Interaction entre créatininémie et kaliémie chez les patients atteints d'une intoxication digitalique". » *Presse Médicale* [En ligne]. janvier 2013. Vol. 42, n°1, p. 120-122. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.07.003> >
- [75]BISMUTH C., BAUD F., CONSO F. *Toxicologie clinique*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000. ISBN : 2257143809 9782257143808.
- [76]KOUGIAS P., LAU D., EL SAYED H. F., ZHOU W., HUYNH T. T., LIN P. H. « Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia ». *J. Vasc. Surg.* [En ligne]. septembre 2007. Vol. 46, n°3, p. 467-474. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2007.04.045> >
- [77]ALHAN E., USTA A., ÇEKIÇ A., SAGLAM K., TÜRKYILMAZ S., CINEL A. « A study on 107 patients with acute mesenteric ischemia over 30 years ». *Int. J. Surg.* [En ligne]. 2012. Vol. 10, n°9, p. 510-513. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijso.2012.07.011> >
- [78]SONG Y. H., TERAO T., SHIRAISHI Y., NAKAMURA J. « Digitalis Intoxication Misdiagnosed as Depression—Revisited ». *Psychosomatics* [En ligne]. juillet 2001. Vol. 42, n°4, p. 369-370. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1176/appi.psy.42.4.369> >
- [79]« La nuit étoilée, Vincent van Gogh, 1889, MOMA, New York ». Disponible sur : < [wikipedia.org](http://wikipedia.org) >
- [80]TABOULET P., BAUD F. J., BISMUTH C. « Clinical features and management of digitalis poisoning--rationale for immunotherapy ». *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1993. Vol. 31, n°2, p. 247-260.
- [81]OISHI A., MIYAMOTO K., KASHII S., YOSHIMURA N. « Photopsia as a manifestation of digitalis toxicity ». *Can. J. Ophthalmol. J. Can. Ophthalmol.* [En ligne]. octobre 2006. Vol. 41, n°5, p. 603-604. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0008-4182\(06\)80031-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0008-4182(06)80031-1) >
- [82]RENARD D., RUBLI E., VOIDE N., BORRUAT F.-X., ROTHUIZEN L. « PP017—Spectrum of ocular digoxin toxicity in the elderly: A case report ». *Clin. Ther.* [En ligne]. août 2013. Vol. 35, n°8, Supplement, p. e22-e23. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.07.054> >
- [83]FISCH C., KNOEBEL S. B. « Digitalis cardiotoxicity ». *J. Am. Coll. Cardiol.* [En ligne]. mai 1985. Vol. 5, n°5, Supplement 1, p. 91A-98A. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80467-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80467-8) >
- [84]MA G., BRADY W. J., POLLACK M., CHAN T. C. « Electrocardiographic manifestations: Digitalis toxicity ». *J. Emerg. Med.* [En ligne]. février 2001. Vol. 20, n°2, p. 145-152. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0736-4679\(00\)00312-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0736-4679(00)00312-7) >

- [85] DALLY S., ALPETROVITCH A., LAGIER G., BISMUTH C., FOURNIER E. « Prognostic factors in acute digitalis poisoning (author's translate) ». *Nouv. Presse Médicale*. 1981. n°10, p. 2257-60.
- [86] CURATOLO N., CUDENNEC T. « 5/10 Les médicaments nécessitant une surveillance particulière chez le sujet âgé ». *Soins Gériatrie* [En ligne]. septembre 2013. Vol. 18, n°103, p. 45-46. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.sger.2013.06.004> >
- [87] LAROCHE M.-L., BOQUEHO S., VALLEJO C., NOUAILLE Y., GODARD S., MERLE L. « Effets indésirables médicamenteux aux urgences : une étude prospective au CHU de Limoges ». *J. Eur. Urgences* [En ligne]. juin 2008. Vol. 21, n°2, p. 64-69. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jeur.2008.06.001> >
- [88] FAUCHAIS A.-L., PLOQUIN I., LY K., RHAÏEM K., BEZANAHARY H., TARNAUD T., SORIA P., LIOZON E., LOUSTAUD-RATTI V., VIDAL E. « Iatrogénie chez le sujet âgé de plus de 75 ans dans un service de posturgences. Étude prospective de cohorte avec suivi à six mois ». *Rev. Médecine Interne* [En ligne]. mai 2006. Vol. 27, n°5, p. 375-381. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2006.01.017> >
- [89] LAPOSTOLLE F., HAOUACHE H., ALHERITIÈRE A., VERDIER C., ARNAUD F., COUVREUR J. « Surdosages et intoxications aiguës digitaliques dans la "vraie vie". Déterminants du recours au traitement par anticorps antidigitaliques. » *Rev. SAMU*. 2010. Vol. 11, n°5,.
- [90] PITA-FERNÁNDEZ S., LOMBARDÍA-CORTIÑA M., OROZCO-VELTRAN D., GIL-GUILLÉN V. « Clinical manifestations of elderly patients with digitalis intoxication in the emergency department ». *Arch. Gerontol. Geriatr.* [En ligne]. septembre 2011. Vol. 53, n°2, p. e106-e110. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2010.07.003> >
- [91] « Syndromes d'intoxication en gériatrie : la digoxine ». *Bull. Inf. Contact Avis Pharmacol. Pharm.* janvier 2007. n°43,.
- [92] BÉDRY R. *Guide pratique de toxicologie pédiatrique*. Rueil-Malmaison : Arnette, 2007. ISBN : 9782718411552 2718411554.
- [93] BRISSAUD O., NAUD J., VILLEGA F. « Intoxications médicamenteuses de l'enfant ». *EMC - Médecine Urgence* [En ligne]. janvier 2011. Vol. 6, n°1, p. 1-18. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1959-5182\(11\)43645-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1959-5182(11)43645-X) >
- [94] LAURENT G., POULET B., FALCON-EICHER S., PETIT A., BALLOUT J., IOVESCU D., GOUYON J. B., LOUIS P. « Anticorps antidigoxine au cours d'une intoxication digitalique sévère chez un nouveau-né de 11 jours. Revue de la littérature ». *Ann. Cardiol. Angéiologie* [En ligne]. septembre 2001. Vol. 50, n°5, p. 274-278. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-3928\(01\)00033-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-3928(01)00033-6) >
- [95] NEAGOE E. *Intoxication digitalique* [En ligne]. février 2009. Disponible sur : < [sante.ujf-grenoble.fr](http://sante.ujf-grenoble.fr) >
- [96] REISDORFF E. J., CLARK M. R., WALTERS B. L. « Acute digitalis poisoning: The role of intravenous magnesium sulfate ». *J. Emerg. Med.* [En ligne]. 1986. Vol. 4, n°6, p. 463-469. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0736-4679\(86\)90176-9](http://dx.doi.org/10.1016/0736-4679(86)90176-9) >
- [97] TABOULET P., BAUD F. J., BISMUTH C., VICAUT E. « Acute digitalis intoxication--is pacing still appropriate? ». *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1993. Vol. 31, n°2, p. 261-273.

- [98] « Sonde d'entraînement électrosystolique externe ». Disponible sur : < moroccanjournalofcardiology.org >
- [99] MÉGARBANE B., BENYAMINA M., BAUD F. « Immunothérapie spécifique antidigitalique ». *Reanimation* [En ligne]. 2002. Vol. 11, n°7, p. 540-547. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1624-0693\(02\)00291-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1624-0693(02)00291-8) >
- [100] LAPOSTOLLE F., ADNET F., BAUD F., LAPANDRY C. « Intoxications digitaliques : l'antidote existe ». *Rev. Prat. Médecine Générale*. 2000. Vol. 14, p. 345-347.
- [101] HABER E. « Antibodies and digitalis: The modern revolution in the use of an ancient drug ». *J. Am. Coll. Cardiol.* [En ligne]. mai 1985. Vol. 5, n°5, Supplement 1, p. 111A-117A. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80470-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80470-8) >
- [102] BERNER J. « Treatment of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments: Smith TW, Butler VP, Haber E, et al N Engl J Med 307:1357–1362 Nov 1982 ». *Ann. Emerg. Med.* [En ligne]. juillet 1983. Vol. 12, n°7, p. 461. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644\(83\)80360-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644(83)80360-6) >
- [103] LEIKIN J., VOGEL S., GRAFF J., GOLDMAN-LEIKIN R., BUTLER V. P., HABER E., SMITH T. W. « Use of Fab fragments of digoxin-specific antibodies in the therapy of massive digoxin poisoning ». *Ann. Emerg. Med.* [En ligne]. février 1985. Vol. 14, n°2, p. 175-178. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644\(85\)81085-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644(85)81085-4) >
- [104] WENGER T. L., BUTLER JR. V. P., HABER E., SMITH T. W. « Treatment of 63 severely digitalis-toxic patients with digoxin-specific antibody fragments ». *J. Am. Coll. Cardiol.* [En ligne]. mai 1985. Vol. 5, n°5, Supplement 1, p. 118A-123A. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80471-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80471-X) >
- [105] ANTMAN E. M., WENGER T. L., BUTLER V. P., HABER E., SMITH T. W. « Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. » *Circulation* [En ligne]. 1 juin 1990. Vol. 81, n°6, p. 1744-1752. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.81.6.1744> >
- [106] SMITH T. W. « Review of clinical experience with digoxin immune Fab (ovine) ». *Am. J. Emerg. Med.* [En ligne]. mars 1991. Vol. 9, n°2, Supplement 1, p. 1-6. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757\(91\)90159-H](http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757(91)90159-H) >
- [107] SPIEGEL A., MARCHLINSKI F. E. « Time course for reversal of digoxin toxicity with digoxin-specific antibody fragments ». *Am. Heart J.* [En ligne]. juin 1985. Vol. 109, n°6, p. 1397-1399. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(85\)90376-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(85)90376-X) >
- [108] BAUD F., BARRIOT P., RIOU B. *Les antidotes*. Paris : Masson, 1992. ISBN : 222582049X 9782225820496.
- [109] « Clivage de l'IgG par la papaïne ». Disponible sur : < monde.ccdmd.qc.ca >
- [110] URBAIN M. « Lettre d'information de Serb du 31/03/2011 destinée aux professionnels de santé ». 31 mars 2011. Disponible sur : < [ansm.santé.fr](http://ansm.santé.fr) >
- [111] DUBÉ P.-A. « Fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine: le Canada passe du Digibind au DigiFab ». *Bull. D'information Toxicol.* 2012. p. 01–20.

- [112] CHAN B. S. H., BUCKLEY N. A. « Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity ». *Clin. Toxicol. Phila. Pa* [En ligne]. octobre 2014. Vol. 52, n°8, p. 824-836. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2014.943907> >
- [113] « Flacon de Digifab® ». Disponible sur : < [healthy.kaeserpermanente.org](http://healthy.kaeserpermanente.org) >
- [114] CLARKE W., RAMOSKA E. A. « Acute digoxin overdose: Use of digoxin-specific antibody fragments ». *Am. J. Emerg. Med.* [En ligne]. septembre 1988. Vol. 6, n°5, p. 465-470. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757\(88\)90248-3](http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757(88)90248-3) >
- [115] CANO N. J., NAVARRO-TEULON I., DEBRAY M., PIECHACZYK M., SCHERRMANN J.-M. « Affinity and dose-dependent digoxin Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase dissociation by monoclonal digoxin-specific antibodies ». *Biochem. Pharmacol.* [En ligne]. 27 novembre 1995. Vol. 50, n°11, p. 1867-1872. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)02080-2](http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952(95)02080-2) >
- [116] MÉGARBANE B., BAUD F. J. « Early digoxin-specific antibody fragments for treating patients at risk of life-threatening digoxin toxicity ». *Clin. Toxicol. Phila. Pa* [En ligne]. novembre 2014. Vol. 52, n°9, p. 985-986. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2014.968252> >
- [117] LAPOSTOLLE F. « Antidotes et intoxications aux cardiotropes ». *SFMU - Urgences 2014*. 2014.
- [118] HICKEY A. R., WENGER T. L., CARPENTER V. P., TILSON H. H., HLATKY M. A., FURBERG C. D., KIRKPATRICK C. H., STRAUSS H. C., SMITH T. W. « Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: Safety and efficacy results of an observational surveillance study ». *J. Am. Coll. Cardiol.* [En ligne]. 1 mars 1991. Vol. 17, n°3, p. 590-598. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(10\)80170-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(10)80170-6) >
- [119] ASSEZ N., DELANGUE C., DHERBECOURT V. « Efficacité des anticorps FAB (Digitot®) lors d'une intoxication à la digoxine de diagnostic tardif ». *Ann. Fr. Anesth. Réanimation* [En ligne]. février 2009. Vol. 28, n°2, p. 178-179. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2008.12.025> >
- [120] BOSSE G. M., POPE T. M. « Recurrent digoxin overdose and treatment with digoxin-specific Fab antibody fragments ». *J. Emerg. Med.* [En ligne]. mars 1994. Vol. 12, n°2, p. 179-185. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0736-4679\(94\)90696-3](http://dx.doi.org/10.1016/0736-4679(94)90696-3) >
- [121] WOOLF A. D., WENGER T., SMITH T. W., LOVEJOY F. H. « The Use of Digoxin-Specific Fab Fragments for Severe Digitalis Intoxication in Children ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. juin 1992. Vol. 326, n°26, p. 1739-1744. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199206253262604> >
- [122] BAZIN Y., BRESSON D., MONTHARU J., FUSCIARDI J., LAFFON M. « Intérêt d'une perfusion d'émulsion lipidique lors d'une intoxication aiguë à la digoxine chez le rat ». *Ann. Fr. Anesth. Réanimation* [En ligne]. septembre 2013. Vol. 32, Supplement 1, p. A383. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2013.07.715> >
- [123] OUBAASSINE R., EFTEKHARI P., ROEGEL J. C., BILBAULT P., JAEGER A., PINGET M., KESSLER L. « P36 Étude de l'interaction de l'insuline avec la pompe Na/K-ATPase en présence de digoxine sur le cardiomyocyte de rat ». *Diabetes Metab.* 2009. Vol. 35, p. A37.

- [124] DAWSON A., BUCKLEY N. « Digoxin ». *Medicine (Baltimore)* [En ligne]. mars 2012. Vol. 40, n°3, p. 122-124. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2011.12.023> >
- [125] « Molécule d'insuline ». Disponible sur : < [diabete-type1.e-monsite.com](http://diabete-type1.e-monsite.com) >
- [126] LAPOSTOLLE F., BAUD F., ADNET F. « L'accès de tous aux anticorps antidigitaliques : un défi pour la médecine d'urgence ! ». *SFMU - Urgences 2005 - Enseign. Supér. Médecins*. 2005.
- [127] TOURNOUD C., NISSE P., SAVIUC P., HANTSON P., DANIEL V. « Antidotes aux urgences ». *J. Eur. Urgences* [En ligne]. mars 2006. Vol. 19, n°1, p. 43-50. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0993-9857\(06\)76325-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0993-9857(06)76325-7) >
- [128] « Rapports d'activité 2010-2011-2012-2013 ». Disponible sur : < [chu-limoges.fr](http://chu-limoges.fr) >
- [129] SANAEI-ZADEH H., VALIAN Z., ZAMANI N., FARAJIDANA H., MOSTAFAZADEH B. « Clinical features and successful management of suicidal digoxin toxicity without use of digoxin-specific antibody (Fab) fragments--is it possible? ». *Trop. Doct.* [En ligne]. avril 2011. Vol. 41, n°2, p. 108-110. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1258/td.2010.100195> >
- [130] BOIFFIER M., ABAZIOU T., ENA S., DUBOURDIEU B., DELAHAYE A. « Evaluation de la prise en charge des surdosages en digoxine et place du traitement antidotique ». *SFMU - Urgences 2010*. 2010.
- [131] PIERRARD O., DELMAS G., ZAILOUA S., WEISSENBACH A., COLOMBO A., GILLET P., STREIFF R., ROTHMANN C. « Étude des pratiques de prise en charge des intoxications aiguës (IA) aux urgences (SU) ». *J. Eur. Urgences* [En ligne]. mai 2007. Vol. 20, n°1, p. 104. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jeur.2007.03.427> >
- [132] LAPOSTOLLE F., BORRON S. W., VERDIER C., ARNAUD F., COUVREUR J., MÉGARBANE B., BAUD F., ADNET F. « Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure ». *Intensive Care Med.* [En ligne]. août 2008. Vol. 34, n°8, p. 1448-1453. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1092-x> >
- [133] HAUPTMAN P. J., WARD S., BLUME S. W. « Digoxin Toxicity: Insights from 24,547 Cases ». *J. Card. Fail.* [En ligne]. août 2014. Vol. 20, n°8, Supplement, p. S48. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.06.136> >
- [134] MARIK P. E., FROMM L. « A case series of hospitalized patients with elevated digoxin levels ». *Am. J. Med.* [En ligne]. août 1998. Vol. 105, n°2, p. 110-115. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(98\)00195-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00195-8) >
- [135] OLSON K. R., FEASTER W., OTHERS. « Acute massive digoxin overdose: Survival without use of digitalis-specific antibodies ». *Am. J. Emerg. Med.* 1986. Vol. 4, n°4, p. 364-368.
- [136] MAUSKOPF J. A., WENGER T. L. « Cost-effectiveness analysis of the use of digoxin immune Fab(ovine) for treatment of digoxin toxicity ». *Am. J. Cardiol.* [En ligne]. décembre 1991. Vol. 68, n°17, p. 1709-1714. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90334-H](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(91)90334-H) >

- [137] TOURNOUD C., NISSE P., SAVIUC P., HANTSON P., DANIEL V. « Antidotes aux Urgences: Questions – Réponses – Conclusion ». *J. Eur. Urgences* [En ligne]. mars 2006. Vol. 19, n°1, p. 53. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0993-9857\(06\)76327-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0993-9857(06)76327-0) >
- [138] RUSCEV M., ADNET F., GAMAND P., WIPF P., CHECINSKI A., LAPOSTOLLE F. « Accessibilité des antidotes en urgence ». *Presse Médicale* [En ligne]. décembre 2009. Vol. 38, n°12, p. 1861-1862. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2009.06.014> >
- [139] RUSCEV M., CHECINSKI A., HAOUACHE H., GRAVE M., DARRICAUD S., DANG-MINH P., LUIS D., LAPOSTOLLE F. « Disponibilité des antidotes : étude DIDA ». *J. Eur. Urgences* [En ligne]. juin 2009. Vol. 22, Supplement 2, p. A122. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jeur.2009.03.378> >
- [140] LAPOSTOLLE F., MÉGARBANE B., POUILLARD F. « Utilisation pré-hospitalière des anticorps antidigitaliques : une expérience de 5 ans ». *J. Eur. Urgences Réanimation*. 2004. Vol. 16, p. 1S65.
- [141] DELGADO D., HAOUACHE H., LUIS D., GAMAND P., GRAVE M., MÉGARBANE B., ADNET F., LAPOSTOLLE F. « Rôle du samu dans la gestion départementale des thérapeutiques d'exception : l'exemple des antidotes en Seine-Saint-Denis ». *J. Eur. Urgences* [En ligne]. juin 2009. Vol. 22, Supplement 2, p. A122. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jeur.2009.03.379> >

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	5
DROITS D'AUTEUR .....	7
SOMMAIRE .....	8
INTRODUCTION .....	13
<i>PARTIE I GENERALITES</i> .....	15
LES DIGITALIQUES .....	16
1. Historique .....	16
2. Origine .....	17
2.1. Botanique .....	17
2.2. Incidence .....	18
3. Pharmacologie .....	18
3.1. Structure chimique .....	18
3.2. Présentations .....	19
3.3. Pharmacocinétique et métabolisme .....	19
3.3.1. Résorption digestive .....	20
3.3.2. Liaison protéique .....	20
3.3.3. Distribution tissulaire .....	20
3.3.4. Catabolisme .....	20
3.3.5. Elimination .....	20
3.3.6. Cinétique .....	20
4. Mécanismes d'action .....	21
4.1. Interactions avec la pompe NaK-ATPase .....	21
4.1.1. La pompe NaK-ATPase .....	21
4.1.2. Interaction avec les digitaliques .....	21
4.2. Effets au niveau cardiaque .....	22
4.2.1. Action sur le système nerveux autonome .....	22
4.2.2. Conséquences .....	22
4.2.3. Manifestations électrocardiographiques normales .....	23
4.3. Effets extracardiaques .....	24
4.3.1. Action sur le système vasculaire .....	24
4.3.2. Action sur le territoire splanchnique .....	24
4.3.3. Action au niveau rénal .....	25
4.3.4. Action sur les autres viscères .....	25
5. Indications .....	25
5.1. Etudes et controverses .....	25
5.2. Indications actuelles .....	26
5.3. Particularités .....	28
5.4. Posologie .....	29
5.5. Dosage .....	29
5.5.1. Digoxinémie .....	29
5.5.2. Méthodes de dosage .....	30
5.5.3. Causes d'erreur .....	30
6. Interactions et contre-indications .....	30
6.1. Interactions médicamenteuses .....	30
6.2. Autres interactions et précautions d'emploi .....	31
6.3. Contre-indications absolues .....	31
7. Cas particuliers .....	32
7.1. Gériatrie .....	32
7.2. Pédiatrie .....	33
7.3. Grossesse .....	33
L'INTOXICATION AUX DIGITALIQUES .....	34
1. Historique .....	34
2. Origine .....	34
2.1. Substances en cause .....	34

2.2.	Incidence.....	35
3.	Physiopathologie .....	36
4.	Seuils de toxicité.....	36
5.	Manifestations biologiques .....	37
6.	Signes cliniques.....	38
6.1.	Manifestations digestives.....	38
6.2.	Manifestations neurosensorielles .....	38
6.2.1.	Signes généraux.....	38
6.2.2.	Signes neurologiques .....	38
6.2.3.	Signes neuropsychiatriques .....	38
6.2.4.	Signes ophtalmologiques .....	38
6.3.	Manifestations cardiaques .....	39
6.3.1.	Troubles de conduction .....	39
6.3.2.	Troubles de l'automatisme .....	40
6.3.3.	Autres anomalies électrocardiographiques .....	42
6.4.	Autres manifestations .....	42
6.4.1.	Atteinte rénale .....	42
6.4.2.	Manifestations rares .....	42
7.	Critères de gravité et facteurs pronostiques.....	43
7.1.	Age.....	43
7.2.	Sexe.....	43
7.3.	Kaliémie .....	43
7.4.	Bloc auriculo-ventriculaire.....	43
7.5.	Antécédents cardiaques .....	43
7.6.	Autres facteurs.....	43
8.	Cas particuliers.....	44
8.1.	Gériatrie .....	44
8.2.	Pédiatrie.....	44
8.3.	Grossesse.....	45
9.	Comparaison entre surdosages et intoxications aiguës.....	45
TRAITEMENT DE L'INTOXICATION .....		47
1.	Prise en charge initiale .....	47
1.1.	Examen clinique.....	47
1.2.	Examens complémentaires .....	47
2.	Traitement conventionnel .....	47
2.1.	Décontamination digestive.....	47
2.1.1.	Lavage gastrique .....	48
2.1.2.	Le charbon activé .....	48
2.2.	Hémodialyse et hémoperfusion .....	48
2.3.	Traitement symptomatique .....	48
2.3.1.	Correction des désordres hydro-électrolytiques.....	48
2.3.2.	Traitement des complications cardiaques .....	48
2.3.2.1.	Médicamenteux .....	48
2.3.2.2.	Mécanique .....	49
3.	Traitement spécifique par immunothérapie (anticorps antidigitaliques).....	50
3.1.	Historique et origine .....	50
3.2.	Pharmacologie .....	51
3.2.1.	Structure chimique et synthèse .....	51
3.2.2.	Présentations et prix.....	52
3.2.3.	Pharmacocinétique et métabolisme .....	53
3.2.3.1.	Liaison .....	53
3.2.3.2.	Distribution.....	53
3.2.3.3.	Élimination .....	53
3.2.3.4.	Cinétique .....	53
3.3.	Mécanismes d'action .....	53
3.4.	Apparition du traitement préventif .....	54
3.5.	Indications et critères d'utilisation .....	54
3.6.	Posologie .....	56
3.7.	Contre-indications, effets indésirables et causes d'échecs .....	58
3.7.1.	Contre-indications.....	58

3.7.2.	Effets indésirables .....	58
3.7.3.	Causes d'échec .....	58
4.	Cas particuliers .....	58
4.1.	Gériatrie .....	58
4.2.	Pédiatrie .....	59
4.2.1.	Traitement conventionnel .....	59
4.2.2.	Traitement par anticorps antidigitaliques .....	59
4.3.	Grossesse et allaitement .....	59
4.4.	Insuffisance rénale .....	60
5.	Autres traitements .....	60
6.	Surveillance .....	60
7.	Limites du traitement par anticorps antidigitaliques .....	61
<b>PARTIE II ETUDE</b> .....		<b>62</b>
<b>INTRODUCTION ET OBJECTIFS</b>		
<b>ETUDE DESCRIPTIVE DES INTOXICATIONS AUX DIGITALIQUES AU CHU DE LIMOGES</b>		<b>63</b>
<b>METHODES</b> .....		
1.	Type d'étude .....	64
2.	Cadre et contexte .....	64
3.	Méthode de recueil .....	64
4.	Population de l'étude .....	65
4.1.	Critères d'inclusion .....	65
4.2.	Critères d'exclusion .....	65
5.	Critère principal de jugement .....	65
6.	Variables étudiées .....	65
6.1.	Incidence et prévalence .....	65
6.2.	Le patient .....	65
6.3.	L'intoxication aux digitaliques .....	66
6.4.	La prise en charge de l'intoxication .....	66
<b>RESULTATS</b> .....		
1.	Flow-Chart .....	67
2.	Population totale .....	68
2.1.	Incidence et prévalence .....	68
2.2.	Données socio-démographiques .....	69
2.3.	Données clinico-biologiques .....	73
2.4.	Stratégie thérapeutique .....	76
2.5.	Devenir des patients .....	80
2.6.	Mortalité .....	80
3.	Population selon le contexte de diagnostic .....	81
3.1.	Population des urgences adultes .....	81
3.1.1.	Incidence et prévalence .....	81
3.1.2.	Données socio-démographiques .....	82
3.1.3.	Données clinico-biologiques .....	82
3.1.4.	Stratégie thérapeutique .....	82
3.1.5.	Devenir des patients .....	84
3.1.6.	Mortalité .....	85
3.2.	Population de MCO (Médecine, Chirurgie, gynéco-Obstétrique et autres) .....	85
3.2.1.	Incidence et prévalence .....	85
3.2.2.	Données socio-démographiques .....	86
3.2.3.	Données clinico-biologiques .....	86
3.2.4.	Stratégie thérapeutique .....	86
3.2.5.	Devenir des patients .....	88
3.2.6.	Mortalité .....	89
4.	Population selon la stratégie de prise en charge .....	89
4.1.	Incidence et prévalence .....	89
4.2.	Patients antidotés .....	90
4.2.1.	Données socio-démographiques .....	90
4.2.2.	Données clinico-biologiques .....	90
4.2.3.	Stratégie thérapeutique .....	90
4.2.4.	Devenir des patients .....	91
4.2.5.	Mortalité .....	91

4.2.6.	Impact médico-économique.....	92
4.3.	Patients non antidotés .....	92
4.3.1.	Données socio-démographiques.....	92
4.3.2.	Données clinico-biologiques.....	92
4.3.3.	Stratégie thérapeutique .....	92
4.3.4.	Devenir des patients .....	93
4.3.5.	Mortalité .....	94
4.3.6.	Impact médico-économique .....	94
5.	Autres populations.....	95
6.	Statistiques comparatives.....	95
6.1.	Incidences et prévalence .....	95
6.2.	Stratégie thérapeutique.....	96
6.3.	Durée moyenne de séjour.....	96
6.4.	Mortalité.....	97
	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>98</b>
1.	Principaux résultats .....	98
1.1.	Incidence et prévalence .....	98
1.2.	Données socio-démographiques .....	98
1.3.	Données clinico-biologiques .....	99
1.4.	Stratégie thérapeutique .....	99
1.5.	Devenir des patients .....	100
1.6.	Mortalité .....	100
1.7.	Sous-groupes.....	100
1.7.1.	Population selon le contexte de diagnostic .....	100
1.7.2.	Population selon la stratégie de prise en charge .....	100
1.7.3.	Autres populations.....	101
2.	Validité interne et externe .....	101
2.1.	Limites de l'étude .....	101
2.2.	Forces de l'étude .....	102
3.	Cohérence externe .....	102
3.1.	Caractéristiques épidémiologiques.....	102
3.2.	Stratégie thérapeutique .....	104
3.3.	Devenir des patients et mortalité .....	104
3.4.	Impact médico-économique.....	105
4.	Synthèse et perspectives.....	105
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>110</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>112</b>
	<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>123</b>
	<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>127</b>
	<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>129</b>
	<b>ANNEXE</b> .....	<b>130</b>
	<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>131</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Le docteur Paul Gachet, Vincent van Gogh, 1890, Musée d'Orsay, Paris [7].	16
Figure 2 : Digitale pourpre [8].	17
Figure 3 : Formule développée de la Digoxine [14].	18
Figure 4 : Ancien flacon de Digitaline Nativelle® [17].	19
Figure 5 : Pompe NaK-ATPase [20].	21
Figure 6 : Interaction digitaliques/NaK-ATPase [21].	22
Figure 7 : Cupules digitaliques de différents degrés [23].	23
Figure 8 : ECG « d'imprégnation » digitalique » [22].	23
Figure 9 : Raccourcissement du QT corrigé [22].	24
Figure 10 : Incidence des décès et des hospitalisations attribuables à une décompensation cardiaque, étude DIG, 1997 [28].	26
Figure 11 : Recommandations sur l'insuffisance cardiaque : contrôle de la fréquence ventriculaire en contexte de fibrillation auriculaire, arbre décisionnel, ESC 2012 [30].	27
Figure 12 : Recommandations sur l'insuffisance cardiaque : contrôle de la fréquence ventriculaire en contexte de fibrillation auriculaire, tableau des recommandations, ESC 2012 [30].	28
Figure 13 : Appareil d'immunoanalyse automatique [36].	30
Figure 14 : Gélules de Millepertuis [44].	32
Figure 15 : Agatha Christie [51].	34
Figure 16 : Laurier rose [54].	35
Figure 17 : Corrélations entre kaliémie et créatininémie et entre kaliémie et digoxinémie [73].	37
Figure 18 : La nuit étoilée, Vincent van Gogh, 1889, MOMA, New York [79].	39
Figure 19 : Bloc auriculo-ventriculaire de haut-degré et échappement jonctionnel [22].	40
Figure 20 : Extrasystoles ventriculaires [22].	41
Figure 21 : Fibrillation ventriculaire [22].	42
Figure 22 : Sonde d'entraînement électro-systolique externe [98].	49
Figure 23 : Clivage de l'IgG par la papaine [109].	51
Figure 24 : Flacon de Digifab® [113].	52
Figure 25 : Facteurs pronostiques et probabilité de décès des intoxications aux digitaliques (ici digitoxine) selon l'étude de Dally [85].	55
Figure 26 : Calcul de la posologie de Digifab® [21] [117].	57
Figure 27 : Molécule d'insuline [125].	60
Figure 28 : Diagramme de flux des patients admis au CHU de Limoges du 1 <sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2014.	67
Figure 29 : Nombre d'intoxications aux digitaliques par année.	68
Figure 30 : Pyramide des âges.	69
Figure 31 : Répartition des motifs d'admission.	70
Figure 32 : Répartition des indications au traitement digitalique.	72
Figure 33 : Répartition des clairances de la créatinine (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ).	73
Figure 34 : Répartition des créatininémies (µmol/l).	74

Figure 35 : Répartition des digoxinémies (ng/ml).....	74
Figure 36 : Présence des symptômes et signes paracliniques.....	75
Figure 37 : Présence des critères de neutralisation équimolaire.....	77
Figure 38 : Présence des critères de neutralisation semi-équimolaire. ....	78
Figure 39 : Répartition de l'immunothérapie semi-équimolaire chez les patients ayant les critères. ....	79
Figure 40 : Réalisation de l'immunothérapie semi-équimolaire chez les patients répondant aux critères (équimolaire ou semi-équimolaire). ....	79
Figure 41 : Répartition des durées d'hospitalisation.....	80
Figure 42 : Taux de mortalité annuelle. ....	81
Figure 43 : Nombre d'intoxications aux digitaliques par année aux urgences adultes.....	81
Figure 44 : Répartition de l'immunothérapie semi-équimolaire chez les patients ayant les critères, chez les patients des urgences adultes.....	84
Figure 45 : Réalisation de l'immunothérapie semi-équimolaire chez les patients répondant aux critères (équimolaire ou semi-équimolaire) chez les patients des urgences adultes.....	84
Figure 46 : Taux de mortalité annuelle chez les patients des urgences adultes.....	85
Figure 47 : Nombre d'intoxications aux digitaliques par année en MCO. ....	85
Figure 48 : Répartition de l'immunothérapie semi-équimolaire chez les patients ayant les critères, chez les patients de MCO. ....	88
Figure 49 : Réalisation de l'immunothérapie semi-équimolaire chez les patients répondant aux critères (équimolaire ou semi-équimolaire) chez les patients de MCO. ....	88
Figure 50 : Taux de mortalité annuelle chez les patients de MCO. ....	89
Figure 51 : Nombre de patients répondant aux critères de neutralisation par année. ....	89
Figure 52 : Taux de mortalité annuelle chez les patients non antidotés. ....	94
Figure 53 : Réalisation de l'immunothérapie semi-équimolaire chez tous les patients répondant aux critères (équimolaire ou semi-équimolaire) selon les populations.....	96
Figure 54 : Durées moyennes de séjour selon les populations (en jour).....	96
Figure 55 : Taux moyens de mortalité annuelle selon les populations. ....	97

# TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison entre surdosages et intoxications aiguës [71].....	46
Tableau 2 : Incidences annuelles et prévalence des intoxications aux digitaliques.....	68
Tableau 3 : Répartition des services de provenance. ....	70
Tableau 4 : Répartition des motifs d'admission précis. ....	71
Tableau 5 : Répartition des indications pour autres troubles du rythme. ....	72
Tableau 6 : Répartition des dates de début du traitement.....	73
Tableau 7 : Répartition des digoxinémies de contrôle à J1 (ng/ml).....	74
Tableau 8 : Répartition des digoxinémies de contrôle à J2 (ng/ml).....	75
Tableau 9 : Répartition des signes électrocardiographiques.....	76
Tableau 10 : Répartition des troubles neurosensoriels. ....	76
Tableau 11 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire. ....	77
Tableau 12 : Répartition du nombre de critères de neutralisation semi-équimolaire. ....	78
Tableau 13 : Répartition des patients non hospitalisés selon le motif d'admission.....	80
Tableau 14 : Incidences annuelles et prévalence des intoxications aux digitaliques chez les patients des urgences adultes. ....	82
Tableau 15 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients des urgences adultes. ....	83
Tableau 16 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients des urgences adultes. ....	83
Tableau 17 : Incidences annuelles et prévalence des intoxications aux digitaliques chez les patients de MCO. ....	86
Tableau 18 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients de MCO. ....	87
Tableau 19 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients de MCO. ....	87
Tableau 20 : Incidences annuelles et prévalence des intoxications aux digitaliques répondant aux critères de neutralisation.....	90
Tableau 21 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients antidotés. ....	91
Tableau 22 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients antidotés. ....	91
Tableau 23 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients non antidotés. ....	93
Tableau 24 : Répartition du nombre de critères de neutralisation équimolaire chez les patients non antidotés. ....	93
Tableau 25 : Principaux résultats des autres sous-groupes.....	95
Tableau 26 : Incidences et prévalence selon les populations. ....	95

# ANNEXE

- Formulaire de recueil des données :

<b>Nom :</b>	<b>Prénom :</b>	<b>Date de naissance :</b>
• <u>Sexe</u> : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		
• <u>Age</u> :		
→ <input type="checkbox"/> 0-25 <input type="checkbox"/> 26-45 <input type="checkbox"/> 46-55 <input type="checkbox"/> 56-65 <input type="checkbox"/> 66-75 <input type="checkbox"/> 76-85 <input type="checkbox"/> 86-100		
• <u>Motif d'hospitalisation</u> :		
→ <input type="checkbox"/> cardiologique <input type="checkbox"/> respiratoire <input type="checkbox"/> digestif <input type="checkbox"/> neuro <input type="checkbox"/> uro-néphro <input type="checkbox"/> chirurgie <input type="checkbox"/> autre		
• <u>Indications TTT par digitalique</u> :		
→ <input type="checkbox"/> FA <input type="checkbox"/> autre trouble du rythme <input type="checkbox"/> insuffisance cardiaque <input type="checkbox"/> non retrouvées		
• <u>Depuis quand</u> :		
→ <input type="checkbox"/> inf 6 mois <input type="checkbox"/> sup 6 mois-1 an <input type="checkbox"/> sup 1-5ans <input type="checkbox"/> sup 5-10 ans <input type="checkbox"/> sup 10ans		
• <u>Clairance de la créatininémie(MDRD)(ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</u> :		
→ <input type="checkbox"/> 100 et plus <input type="checkbox"/> 61-99 <input type="checkbox"/> 31-60 <input type="checkbox"/> 16-30 <input type="checkbox"/> 0-15		
• <u>Créatininémie (µmol/l)</u> :		
→ <input type="checkbox"/> 0-49 <input type="checkbox"/> 50-99 <input type="checkbox"/> 100-149 <input type="checkbox"/> 150 et plus		
• <u>Digoxinémie (ng/ml)</u> :		
→ <input type="checkbox"/> 1,5-1,99 <input type="checkbox"/> 2-2,99 <input type="checkbox"/> 3-4,99 <input type="checkbox"/> 5 et plus		
• <u>Digoxinémie de contrôle</u> :		
J1 :	→ <input type="checkbox"/> 1,5-1,99 <input type="checkbox"/> 2-2,99 <input type="checkbox"/> 3-4,99 <input type="checkbox"/> 5 et plus	
J2 :	→ <input type="checkbox"/> 1,5-1,99 <input type="checkbox"/> 2-2,99 <input type="checkbox"/> 3-4,99 <input type="checkbox"/> 5 et plus	
• <u>Symptômes</u> :		
vomissements/nausées <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non      troubles neurosensoriels <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		
hyperkaliémie (sup ou = à 5) <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non      cardio(ECG) <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		
<u>Précisions</u> :		
• <u>Critères de neutralisation/gravité présents</u> : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		
<u>-Équimolaire</u> :		
→ <u>nombre</u> : <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 0		
→ <u>Lesquels</u> : <input type="checkbox"/> Arythmie ventriculaire <input type="checkbox"/> Asystolie <input type="checkbox"/> FC inf à 40 bpm après atropine		
<input type="checkbox"/> K+ sup ou = à 5 <input type="checkbox"/> Choc cardiogénique		
<u>-Semi-équimolaire</u> :		
→ <u>nombre</u> : <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 0		
→ <u>Lesquels</u> : <input type="checkbox"/> sexe masculin <input type="checkbox"/> âge sup à 55 <input type="checkbox"/> BAV 2 ou 3		
<input type="checkbox"/> cardiopathie préexistante <input type="checkbox"/> FC inf à 60 bpm après atropine <input type="checkbox"/> K+ entre 4,5 et 4,9		
• <u>Si critères présents, neutralisation réalisée</u> :		
<u>-équimolaires</u> : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		
<u>-semi-équimolaires</u> : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		
• <u>Reprise du TTT à la sortie</u> : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		
• <u>Durée d'hospitalisation</u> :		
→ <input type="checkbox"/> 1j <input type="checkbox"/> 2j <input type="checkbox"/> 3j <input type="checkbox"/> 4j <input type="checkbox"/> 5j <input type="checkbox"/> sup à 5j		
• <u>Décès</u> : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		
<b>Commentaires :</b>		

# SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



## Intoxications aux digitaliques : évaluation de la morbi-mortalité chez les patients admis au CHU de Limoges de 2010 à 2014.

### - Résumé :

**Introduction** : L'intoxication aux digitaliques est une pathologie potentiellement grave mais peu connue. L'objectif principal de notre étude est de décrire les caractéristiques épidémiologiques de ces intoxications.

**Méthodes** : Il s'agit d'une étude descriptive, de cohorte rétrospective, multicentrique, de l'ensemble des patients hospitalisés au CHU ainsi que l'hôpital d'Esquirol de Limoges entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2014, sous digitaliques. Ont été inclus tous les patients ayant présenté une digoxinémie au cours de leur hospitalisation supérieure ou égale à 2 ng/ml. Le critère principal de jugement était l'incidence annuelle moyenne des intoxications, le critère de jugement secondaire était la prévalence sur 5 ans.

**Résultats** : 200 patients ont été inclus dans l'étude. L'incidence annuelle moyenne était de  $9,48 \pm 1,10/100000$  (IC(95%)[6,5-12,4]) et la prévalence sur 5 ans de  $9,47/100000$  (IC(95%)[8,2-10,8]). L'âge moyen était de 81,82 ans, avec 64,5% de femmes et 98,5% d'intoxications chroniques. La digoxinémie moyenne était de 2,87 ng/ml. 59,5% des patients répondaient aux critères de neutralisation et 5 d'entre eux (4,2%) ont reçu l'immunothérapie antidigitalique semi-équimolaire. La durée moyenne de séjour a été de 16,2 jours et le taux moyen de mortalité annuelle de 16,8%. Le coût du séjour des patients antidotés était moindre.

**Discussion** : Les intoxications aux digitaliques ne sont pas si rares et ne doivent plus être négligées. La morbi-mortalité reste significative. L'utilisation de l'antidote peut être améliorée par la gestion des stocks par les SAMU et la mise en place d'un protocole local de prise en charge.

- Mots-clés : intoxication - digitalique – incidence – antidote – gestion

## The Digitalis poisoning: assessment of morbidity and mortality in patients admitted to the CHU of Limoges from 2010 to 2014

### - Abstract :

**Introduction** : digitalis intoxication is a potentially serious but little-known disorder. The main objective of our study is to describe the epidemiological characteristics of these poisonings.

**Methods** : it is a descriptive, retrospective, multicenter cohort study of all patients with digitalis treatment, hospitalized in the CHU of Limoges and Esquirol hospital between January 1<sup>st</sup>, 2010 and December 31<sup>th</sup>, 2014. All patients with a serum digitalis concentration during their hospitalization greater than or equal to 2 ng/ml were included. The primary endpoint was the mean annual incidence of poisoning, the secondary endpoint was the 5-year prevalence.

**Results** : 200 patients were included in the study. The average annual incidence was  $9,48 \pm 1,10/100000$  (CI(95%) [6, 5-12, 4]) and the 5-year prevalence  $9,47/100000$  (CI(95%) [8, 2-10, 8]). The average age was 81.82 years, with 64.5% of women and 98.5% of chronic poisonings. The average digitalis serum concentration was 2.87 ng/ml. 59,5% of patients met the criteria of neutralization and 5 of them (4.2%) received semi-equimolar antidigitalis immunotherapy. The average length of stay was 16.2 days and the average rate of annual mortality 16.8%. The cost of the stay of patients having received the antidote was lower.

**Discussion** : digitalis poisonings are not that rare and should no longer be overlooked. Morbi-mortality remains significant. Usage of the antidote can be improved by the management of stocks by the UAS and the establishment of a local support protocol.

- Keywords: poisoning - digitalis - incidence - antidote - management