

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2003

N°

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en MEDECINE

Qualification de Médecine Générale

Par

François AUBRET

Né le 29 juillet 1972 à La Roche Sur Yon (85)

Présentée et soutenue publiquement le 13 février 2003

**INTOXICATION DIGITALIQUE AU CHU DE NANTES :
COMPARAISON ENTRE INTOXICATION AIGUË ET
SURDOSAGE.**

Président : Monsieur le professeur Denis BARON

Directeur de Thèse : Docteur Fabrice ARNAULT

ABBREVIATIONS

ACFA	Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire
Ag	Antigène
ATPase	Adénosine TriPhosphatase
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Anti Vitamine K
BAV	Bloc Auriculo-Ventriculaire
Bpm	Battement par minute
BZD	BenZoDiazépine
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CTCV	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
DCI	Dénomination Commune Internationale
ECG	ElectroCardioGramme
EEI	Entraînement Electrosystolique Interne
Fab	Fragments antigen binding
FC	Fréquence Cardiaque
FV	Fibrillation Ventriculaire
HTA	HyperTension Artérielle
IDM	Infarctus Du Myocarde
IMV	Intoxication Médicamenteuse Volontaire
mmol /L	millimole par Litre
Na	Sodium
ng/ml	nanogramme par millilitre
nmol/L	nanomole par Litre
ORL	Otho-Rhino-Laryngologie
PA	Pression Artérielle
SAU	Service d'Accueil des Urgences
TS	Tentative de Suicide
TV	Tachycardie Ventriculaire
UHCD	Unité d'Hospitalisation de Courte Durée
USIC	Unité de Soins Intensifs de Cardiologie
Vd	Volume de distribution

PLAN

ABREVIATIONS.....	1
PLAN.....	3
INTRODUCTION.....	5
REVUE DE LA LITTERATURE SUR LES DIGITALIQUES.....	7
METHODE.....	46
RESULTATS.....	52
DISCUSSION.....	89
CONCLUSION.....	105
REFERENCES.....	107
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	114
TABLE DES MATIERES.....	117
ANNEXES.....	124

INTRODUCTION

En France, il y a près de 150 000 Tentatives de Suicide (TS) par an soit une incidence de 20 TS/10 000 habitants (39). Ces tentatives de suicide entraînent 12 000 décès par an et les Tentatives d'Autolyse Médicamenteuse (TAM) représentent 80% des TS de l'adulte (26) ce qui pose un véritable problème de santé publique.

L'intoxication digitalique aiguë, souvent réalisée dans un but suicidaire, est rare. L'utilisation courante des digitaliques en thérapeutique, 25 % des patients âgés de plus de 85 ans sont traités par digitaliques (18), rend les surdosages beaucoup plus fréquents. En raison de la gravité potentielle d'une intoxication digitalique et de l'existence d'un traitement spécifique par immunothérapie, il nous a semblé intéressant d'étudier la population concernée par cette intoxication et d'en analyser la prise en charge sur le CHU de Nantes.

Nous avons effectué une enquête à partir des dosages plasmatiques de digoxine et de digitoxine réalisés au laboratoire de toxicologie du CHU de Nantes entre le 1 janvier 1999 et le 31 décembre 2000.

Au travers de cette étude, nous avons voulu connaître :

- L'incidence des intoxications aux digitaliques.
- Le devenir des patients.
- Les traitements reçus, la place de l'immunothérapie.
- Les pratiques Nantaises. Sont-elles en accord avec les bonnes pratiques médicales ?
- Le dosage est-il utile au clinicien ?
- Peut-on raisonner le dosage pour en diminuer le coût pour certaines intoxications ?

REVUE
DE LA LITTERATURE
SUR LES DIGITALIQUES

1 Généralités sur des digitaliques

1.1 Origine et structure chimique

1.1.1 Origine (16,33 ,48)

Les digitaliques utilisés en thérapeutique sont extraits de plantes à fleurs, et plus particulièrement des feuilles de la digitale pourpre (digitoxine) et de la digitale laineuse (digoxine).

1.1.2 Structure chimique (16,22,33)

Ce sont des hétérosides cardiotoniques formés d'une fraction osidique et d'une fraction génine ou aglycone. C'est la fraction génine ou aglycone qui est responsable de l'activité cardiaque du glucoside cardiotonique. Cette génine est constituée d'un noyau dérivé du cyclopentanoperhydrophénanthrène (figure 1).

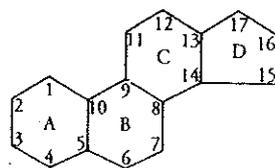


FIGURE 1 : Cyclopentanoperhydrophénanthrène.

La digoxine provient de la digitale laineuse (*Digitalis lanata*) qui renferme trois glucosides précurseurs essentiels, dont le lanataglusoside C encore appelé lanatoside C ou diliganide C, qui est à l'origine de la digoxine et du cédilanide.

Après la perte d'une molécule de glucose et désacétylation, le lanatoside C donne un digoxoside formé d'une génine, la digoxigénine (figure 2), et d'une fraction osidique faite de trois molécules de digitoxose. La Dénomination Commune Internationale (DCI) de ce digoxoside est la digoxine commercialisée en France sous le nom de Digoxine® (16,48).

Après désacétylation, réalisée par hydrolyse, le lanatoside C donne le désacétyl-lanatoside C, formé d'une génine, la digoxigénine, et d'une fraction osidique faite de trois molécules de digitoxose et d'une molécule de glucose. Les DCI de ce digoxoside sont le désacétyl-lanatoside C ou deslanoside pour la forme injectable commercialisée en France sous le nom de Cédilanide® (arrêt de la production en février 2001), et le lanatoside C pour la solution orale qui n'est plus commercialisée (figure 4).

La digitoxine provient de la digitale pourpre (*digitalis purpurea*). La *digitalis purpurea* renferme trois glucosides précurseurs essentiels, dont le *purpurea* glucoside A encore appelé désacétyl-digilanide A ou désacétyl-lanatoside A qui est à l'origine de la digitoxine. Après perte d'une molécule de glucose par hydrolyse enzymatique, il donne le digitoxoside formé d'une génine, la digitoxigénine (figure 3), et d'une fraction osidique faite de trois molécules de digitoxose. La DCI de ce digitoxoside est la digitoxine commercialisée en France sous le nom de Digitaline® (16, 48) (figure 4).

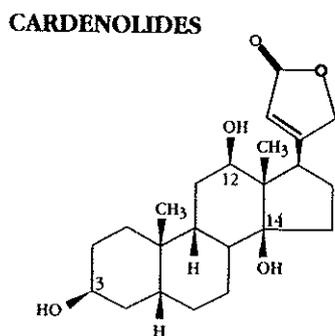


FIGURE 2 : *Digitoxigénine*.

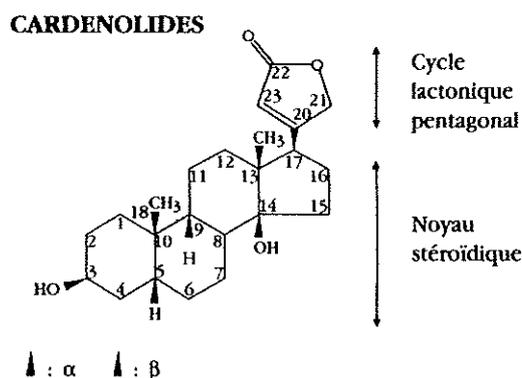


FIGURE 3 : *Digoxigénine*.

DIGITALE LAINEUSE (*Digitalis lanata*)

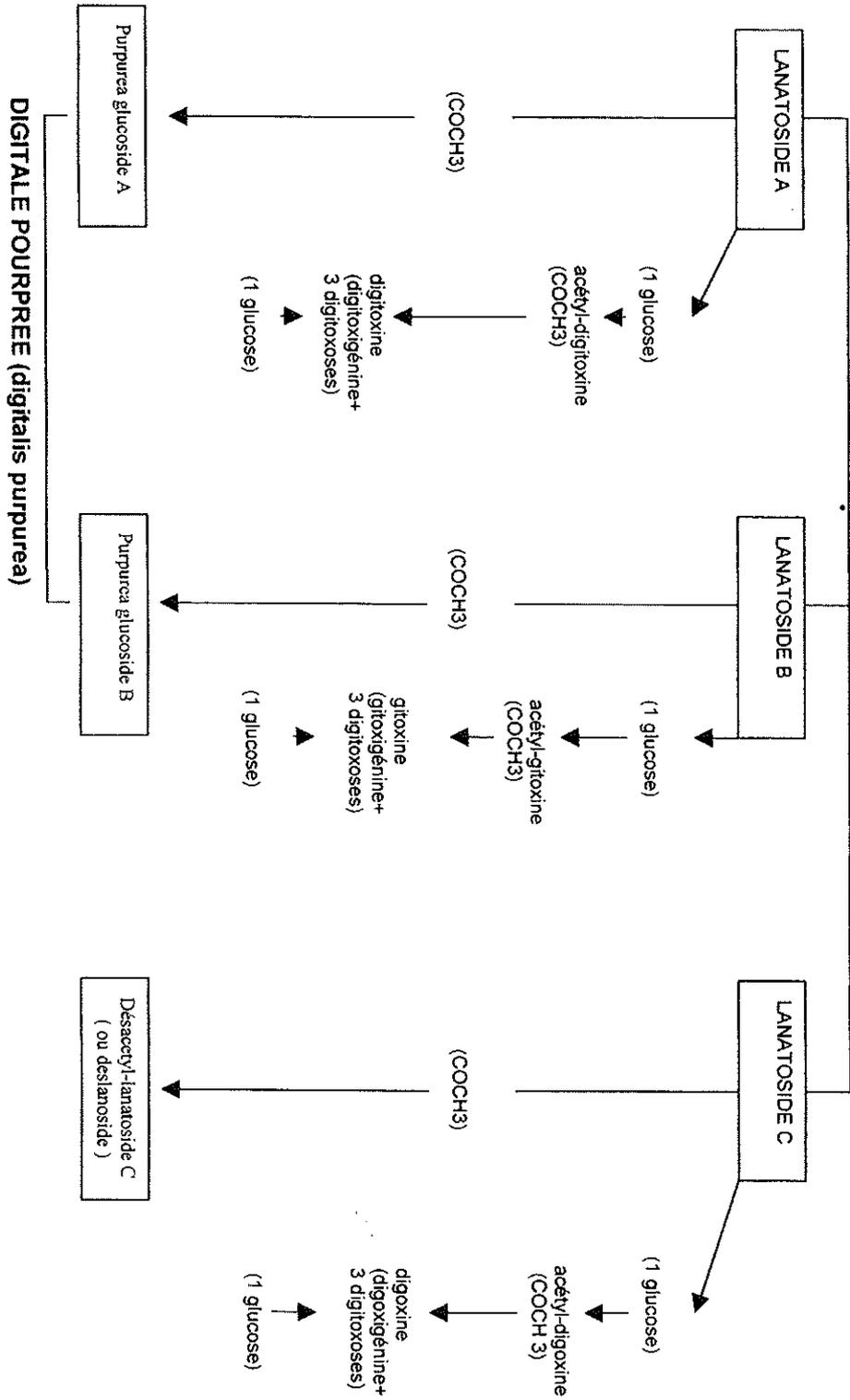


Figure 4 : Structure chimique des digitaliques.

1.2 Indications thérapeutiques

Les principales indications thérapeutiques des digitaliques sont :

- Les troubles du rythme supraventriculaire.
- L'insuffisance cardiaque.

1.2.1 Les troubles du rythme supraventriculaire

L'administration de digitalique a pour but de ralentir le cœur en bloquant les impulsions à la jonction auriculo-ventriculaire. Ces effets sont bénéfiques dans le traitement de la fibrillation auriculaire et du flutter auriculaire (34).

En revanche, l'activité auriculaire anormale persiste et reste inchangée. Ainsi, un flutter 2/1 peut être transformé sous traitement en flutter 4/1, ce qui, compte tenu d'un rythme ectopique à 300 impulsions par minute, signifie un ralentissement de la fréquence ventriculaire de 150 à 75 battements par minute (bpm). L'objectif est de maintenir les battements cardiaques entre 60 et 90 par minute (9).

1.2.2 L'insuffisance cardiaque

Plusieurs études ont montré l'efficacité des digitaliques dans l'insuffisance cardiaque (7, 13, 23, 37, 50).

L'étude PROVED (Prospective Randomized study Of Ventriculair failure an the Efficacy of Digoxin) (47) a démontré que la digoxine en association avec des diurétiques était efficace dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée en rythme sinusal.

L'étude RADIANCE (Randomized Assessment of the effects of Digoxin on Inhibitors of the ANgiotensin Converting Enzyme) (35) indique que chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique en rythme sinusal, stabilisée par un traitement associant un digitalique, un diurétique et un inhibiteur de l'enzyme de conversion, l'arrêt de la digoxine a

souvent entraîné une détérioration significative de l'état clinique et une altération de la capacité fonctionnelle.

1.3 Les contre-indications (17)

Les digitaliques sont contre-indiqués en présence de:

- Blocs Auriculo-Ventriculaires (BAV) des 2^{ème} et 3^{ème} degré, non appareillés.
- Hyperexcitabilité ventriculaire (notamment extrasystoles) survenant quand le malade est encore sous l'action d'un digitalique.
- Tachycardies atriales (flutter, tachysystolie) et fibrillation auriculaire associées à un syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Cardiomyopathie hypertrophique et cardiomyopathie restrictive, sauf en cas de fibrillation auriculaire associée.
- Tachycardie et fibrillation ventriculaire.
- L'association au Sultopride qui majore le risque d'apparition de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- L'association aux sels de Calcium par voie intra-veineuse qui peut donner des troubles du rythme graves voire mortels.
- L'association avec la Midodrine est déconseillée car elle entraîne des troubles de l'automatisme (majoration de l'effet bradycardisant de la Midodrine) et des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et/ou intra ventriculaire. Si cette association ne peut être évitée, il est nécessaire de renforcer la surveillance clinique et ECG du patient.

1.4 Mécanismes d'action

Les digitaliques ont essentiellement une action cardiaque mais celle-ci n'est pas exclusive puisque le système nerveux central et le système vasculaire sont également touchés (10,43).

1.4.1 Action cardiaque

A la fois inotropes positifs, bathmotropes positifs, chronotropes et dromotropes négatifs, les digitaliques ont des mécanismes d'action qui ne sont pas entièrement élucidés, surtout au niveau cellulaire (33).

Deux types de mécanismes sont ainsi associés : l'un est direct sur le potentiel d'action (14) et l'autre est indirect par l'intermédiaire du système nerveux autonome (33).

1.4.1.1 Effets hémodynamiques (17)

Chez le sujet sain, l'administration d'un digitalique entraîne un effet inotrope positif mais ne modifie pas le débit cardiaque. Celui-ci peut même diminuer par l'augmentation des résistances artérielles périphériques et du retour veineux, qui sont des conséquences de l'effet vasoconstricteur direct du digitalique.

Chez l'insuffisant cardiaque, l'administration d'un digitalique s'accompagne d'une élévation du débit cardiaque, d'une diminution de la pression télédiastolique ventriculaire gauche et d'une réduction des résistances périphériques secondaire à la diminution du tonus sympathique vasoconstricteur qui découle à la fois de la stimulation inotrope et de la sensibilisation des barorecepteurs. En effet, les digitaliques resensibilisent et réactivent directement les baro- et mécano-récepteurs cardiopulmonaires désactivés lors de l'insuffisance cardiaque. Cela a pour conséquence de freiner les systèmes neuro-hormonaux, notamment sympathique et rénine-angiotensine-vasopressine qui contribuent largement à l'aggravation de la maladie.

1.4.1.2 Effets électrophysiologiques

Aux doses thérapeutiques (33)

Expérimentalement, les digitaliques inhibent la sodium-potassium adénosine triphosphatase membranaire (NaK-ATPase). Cette enzyme rétablit normalement la polarité de repos par exclusion du Na^+ et réintégration du K^+ (figure 5). Son inhibition entraîne l'accumulation de Na^+ et de Ca^{++} en intracellulaire au cours des phases 1 et 2 du potentiel d'action. L'augmentation de Na dans la cellule interfère avec les échanges $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ et ainsi majore la concentration de calcium intracellulaire. Si le rôle de l'inhibition de la NaK-ATPase dans l'étiologie des effets arythmogènes des digitaliques est généralement admis, la relation de causalité entre cette inhibition et l'effet inotrope est, par contre, controversée.

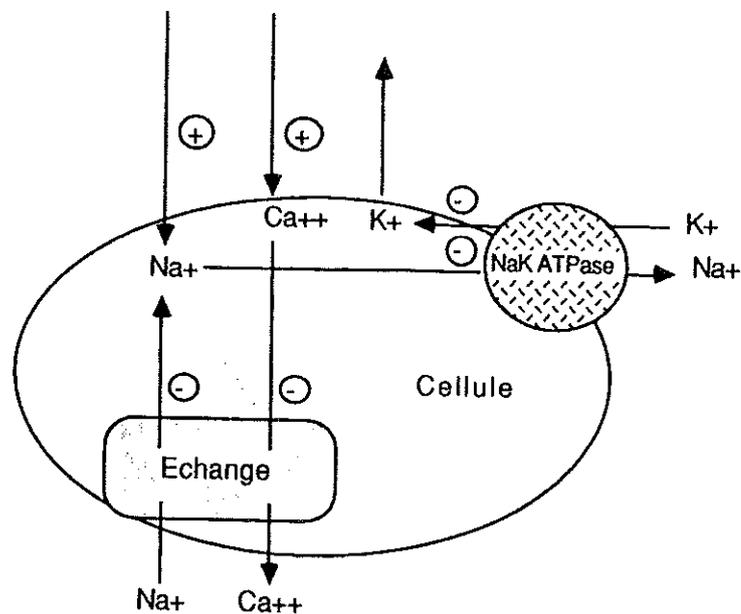


Figure 5 : Mécanisme d'action des digitaliques (33).

L'effet anti-arythmique résulte de la diminution de la durée du potentiel d'action, de l'augmentation de la phase 4 de la dépolarisation et de la diminution du potentiel de repos. De cet effet, découle un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire et de la période réfractaire. L'action indirecte des digitaliques par l'intermédiaire du système nerveux autonome est tout aussi importante que l'effet myocardique direct. Ces effets dépriment, par le biais d'une activation du tonus vagal, l'automatisme du nœud sinusal, du myocarde auriculaire et du nœud auriculo-ventriculaire.

Aux doses toxiques

Les effets arythmogènes de l'intoxication digitalique ne peuvent être expliqués par un mécanisme unique (16, 33). A l'inhibition de la NaK-ATPase responsable de l'accélération de la dépolarisation et de la survenue de post-potentiels, s'associe la stimulation du sympathique qui augmente l'automatisme de foyers ectopiques (43).

1.4.2 Actions extra cardiaques

Les actions extra cardiaques portent essentiellement sur les vaisseaux, le système nerveux et des reins (16).

Au niveau des vaisseaux (33)

Les digitaliques exercent un effet vasoconstricteur artériel et veineux. Celui-ci est secondaire à la fois à une action directe et à une action indirecte par stimulation sympathique. La vasoconstriction peut ainsi concerner les artères coronaires et les artères mésentériques.

Sur le système nerveux central (16)

Les digitaliques entraînent, en plus de la stimulation des centres vagues, sympathiques et bulbaires, une excitation corticale qui se traduit par des troubles de la vue, voire parfois des désordres mentaux.

Au niveau des reins (16)

L'action diurétique des digitaliques est due essentiellement à l'amélioration des conditions hémodynamiques rénales, ayant pour conséquence de réduire la sécrétion de rénine. En dehors de cet effet indirect, il semble également y avoir une action directe sur la NaK-ATPase avec blocage de la réabsorption tubulaire de Na.

1.5 Métabolisme et pharmacocinétique des digitaliques

La pharmacocinétique des digitaliques est très variable car elle est fonction de la liposolubilité de chacun des glucosides cardiotoniques d'autant plus faible que le nombre de ses radicaux hydroxyles est plus élevé. La digoxine possède deux radicaux hydroxyles la rendant moins liposoluble que la digitoxine (16).

1.5.1 La digoxine (Digoxine Nativelle®) (16)

- *Résorption digestive*

La résorption digestive de la digoxine est un phénomène passif, elle est de l'ordre de 70 à 80% pour les comprimés. L'absorption digestive a lieu dans l'intestin grêle et un peu dans l'estomac. La digoxine apparaît dans le sang vers la 30^{ème} minute et le pic maximal de concentration plasmatique se situe entre la 90^{ème} minute et la 5^{ème} heure.

- *Liaison protéique (48)*

Seuls 20 à 30% de la digoxine se fixent sur les protéines plasmatiques à savoir presque exclusivement la sérum-albumine. La forme libre est la seule active.

- *Distribution tissulaire*

La digoxine a la même distribution tissulaire que la digitoxine. Elle se fixe sur la plupart des tissus, en particulier, sur le cœur, les muscles squelettiques, les poumons, les reins et le foie. Aux doses thérapeutiques, il existe une relation stable entre les concentrations myocardiques et plasmatiques de digoxine (16).

La fixation musculaire périphérique est moins importante que la fixation myocardique ou rénale. Elle revêt cependant une importance particulière car le tissu musculaire peut constituer jusqu'à 40% de la masse maigre de l'organisme.

Enfin, la digoxine traverse peu la barrière hémato-encéphalique mais passe aisément la barrière placentaire.

- *Catabolisme, élimination (16,33)*

La digoxine est peu métabolisée. L'élimination de la digoxine est essentiellement urinaire (49), 90% de la dose ingérée est ainsi excrétée sous forme intacte. L'excrétion urinaire de la digoxine libre est habituellement proportionnelle aux taux de filtration glomérulaire et à la clairance de la créatinine.

La recirculation entéro-hépatique élimine quotidiennement par la bile 5 à 14% de la dose ingérée. L'élimination fécale est donc minime, de l'ordre de 3%, mais peut augmenter en cas de traitement continu.

- *Cinétique des taux sanguins (tableau 1) (16)*

L'action de la digoxine débute 15 à 30 minutes après l'injection intraveineuse. L'effet maximal est obtenu 1 heure 30 à 5 heures plus tard.

Après administration orale, la digoxine apparaît très rapidement dans la circulation. Le pic plasmatique est atteint en 90 minutes. Il décroît ensuite légèrement dessinant un plateau 5 à 6 heures après l'ingestion de la dose initiale. L'action de la digoxine débute 1 à 2 heures après l'ingestion, l'effet maximum est obtenu à la 6^{ème} heure. La demi-vie de distribution et de fixation tissulaire est de 50 minutes ce qui signifie qu'à ce moment 50% de la digoxine est liée aux tissus ; à la 2^{ème} heure, 75% de la dose est parvenue

aux sites de fixation. La demi-vie moyenne d'élimination est de 36 heures environ, proche de celle constatée après injection intraveineuse.

1.5.2 La digitoxine (Digitaline Nativelle®) (16)

La digitoxine n'a qu'un seul radical hydroxyle, elle est donc très peu liposoluble.

- *Liaison protéique (16)*

Plus de 90% de la digitoxine et de ses métabolites se fixent fortement sur les protéines plasmatiques et notamment la sérum-albumine. C'est probablement la raison pour laquelle les taux plasmatiques thérapeutiques de la digitoxine (15-30 ng/ml) sont beaucoup plus élevés que ceux de la digoxine (0.8- 2 ng/ml), qui elle, se fixe beaucoup moins sur les protéines sériques. La digitoxine se fixe peu (2%) sur les hématies.

- *Résorption digestive*

Comme pour tous les digitaliques, la résorption digestive de la digitoxine est un phénomène passif. Elle est totale (pratiquement 100% de la dose absorbée) en raison de la forte liposolubilité de la molécule : 15% seulement de la dose ingérée est absorbée au niveau de l'estomac ; 70% l'est au moment où la digitoxine atteint le jéjunum (16). Elle est rapide et la digitoxine apparaît dans le sang en quelques minutes ; le pic maximal de concentration est atteint en 1 à 2 heures et la résorption est complète à la 6^{ème} heure. L'effet de la digitoxine administrée per os débute ainsi entre la 25^{ème} et la 120^{ème} minute ; il est maximal entre la 4^{ème} et la 12^{ème} heure.

- *Distribution tissulaire (16)*

En raison de sa forte affinité pour les protéines plasmatiques, la phase de distribution de la digitoxine est de 4 à 10 heures, donc plus longue que celle de la digoxine.

La digitoxine a la même distribution tissulaire que la digoxine. Elle se fixe sur la plupart des tissus et en particulier le cœur, les muscles squelettiques, les poumons, les reins et le foie.

La concentration myocardique en digitoxine est de 5 à 10 fois supérieure à celle du sérum. Elle n'est pas homogène ; elle est maximale au niveau du ventricule gauche, moins importante dans le ventricule droit et plus faible encore dans les oreillettes. Aux doses thérapeutiques, il existe une relation stable entre les concentrations myocardiques et plasmatiques de digitoxine.

Ainsi toute modification du nombre des récepteurs digitaliques musculaires risque d'influer sur la quantité de glucoside cardiotonique disponible au niveau plasmatique et myocardique. Chez le sujet âgé, la diminution de la masse musculaire squelettique augmente le pourcentage de fixation myocardique des digitaliques.

La digitoxine traverse peu la barrière hémato-encéphalique mais passe aisément la barrière placentaire.

- *Catabolisme (16,33)*

La digitoxine est essentiellement catabolisée par les microsomes hépatiques : 75 à 90% de la dose ingérée sont ainsi dégradés en métabolites dépourvus d'activité tonocardiaque. La digitoxine est d'abord hydroxylée en digoxine (8%), elle est ensuite hydroxylée ce qui libère ainsi les molécules de digitoxose, tandis que la génine subit une hydroxylation, une épimérisation et une sulfo-gluco-conjugaison, qui aboutissent à la formation de composés cardio-inactifs.

- *Elimination*

L'élimination de la digitoxine se fait par deux voies : elle est catabolisée au niveau du foie et éliminée sous forme inchangée dans les urines et les fécès. La recirculation entéro-hépatique élimine quotidiennement par la bile 6,5 à 30% du pool corporel total de digitoxine.

L'élimination de la digitoxine (16) est indépendante de la quantité administrée et de la voie d'administration. Il existe de grandes variations individuelles qui reflètent les fluctuations du catabolisme hépatique propre à chaque sujet.

- *Cinétique des taux sanguins (tableau 1) (16)*

L'action de digitoxine débute 25 à 120 minutes après l'injection intraveineuse ; l'effet maximum est obtenu 4 à 12 heures plus tard.

Après administration orale, l'action de la digitoxine débute en 4 à 6 heures ; l'effet maximum est obtenu à la 9^{ème} heure.

Le volume de distribution de la digitoxine est de l'ordre de 0.6 l/kg. Il est 10 à 20 fois inférieur à celui de la digoxine, probablement en raison de la forte affinité de la digitoxine pour les protéines plasmatiques.

1.5.3 Cinétique des taux sanguins de digoxine et digitoxine (tableau 1) (16).

Propriétés	Digoxine (Digoxine®)	Digitoxine (Digitaline®)
<i>Absorption digestive (en % de la dose ingérée)</i>	80%	90-95%
<i>Début d'action</i>	1-2 heures 15-30 minutes*	4-6 heures 25-120 minutes*
<i>Pic d'action</i>	6 heures 1-5 heures*	9 heures 4-12 heures*
<i>Temps de demi-vie d'élimination</i>	36 heures	4-6 jours
<i>Durée d'action</i>	4-5 jours	14-21 jours
<i>Taux d'inactivation (en % par 24 heures)</i>	20-30 jours	7-12 jours

* Voie intraveineuse

Tableau 1: Principales caractéristiques pharmacocinétiques de la digoxine et de la digitoxine

1.6 Le dosage plasmatique

Le principe des techniques immuno-chimiques, actuellement utilisé pour le dosage des digitaliques, est basé sur un phénomène de compétition entre le médicament à doser (Ag) et ce même médicament marqué (Ag*) sur des sites spécifiques de l'anticorps. La technique radio-immunologique utilise comme marqueur un radio-isotope, c'est la méthode de référence (33).

Cependant deux autres méthodes, moins longues et automatisables sont préférées :

- la technique immuno-enzymatique qui utilise comme marqueur une enzyme, la glucose-6-phosphate-deshydrogénase.
- l'immunofluorescence à la fluorescéine.

2. Les circonstances de survenue du surdosage

Les digitaliques sont des médicaments d'utilisation courante. Ils sont prescrits chez 9% de la population de moins de 75 ans, 18% de la population de plus de 75 ans et 25% des gens âgés de plus de 85 ans.

La toxicité des digitaliques peut se manifester au cours de 3 circonstances différentes (33) :

- L'intoxication aiguë volontaire.
- L'intoxication aiguë accidentelle
- L'intoxication chronique par surdosage thérapeutique

2.1 L'intoxication aiguë volontaire

C'est une prise unique, en l'absence de traitement par digitalique, qui se fait dans un but suicidaire. Elle est le plus souvent massive. Elle concerne surtout les patients jeunes.

2.2 L'intoxication aiguë accidentelle

Elle fait suite à une prise accidentelle du produit chez des enfants ou adultes non traités. On la retrouve chez la personne âgée lors d'erreurs de préparation (troubles de la vue, démence, erreur de pilulier).

De véritables tableaux d'intoxication digitalique aiguë sont possible lors de l'ingestion de plantes contenant des hétérosides cardiotoniques (les digitales, la scille, le muguet...). Elles sont très rare avec peu de cas dans la littérature.

2.3 L'intoxication chronique

Le surdosage thérapeutique représente l'intoxication aux digitaliques la plus fréquente, elle concerne surtout des personnes âgées qui sont déjà traitées.

Plusieurs facteurs permettent de contribuer à l'intoxication digitalique par surdosage (49) :

- Insuffisance rénale (50).
- Baisse du volume de distribution en raison d'une diminution de la masse musculaire chez la personne âgée (49, 50).
- Déshydratation.
- Dénutrition.
- Désordres ioniques (hypokaliémie, hypomagnésémie).
- Traitement par diurétique.

Chez les patients déjà traités par digitaliques, nous retrouvons aussi des tableaux d'intoxication aiguë lors de prise importante de ce médicament dans un but suicidaire.

3. Mise en évidence du surdosage

3.1 Signes cliniques

3.1.1 Signes extra-cardiaques (tableau 2)

Ils sont décrits par ordre de fréquence.

3.1.1.1 Troubles digestifs

Les premiers signes cliniques de surdosage à apparaître sont les troubles digestifs. Ils sont corrélés aux taux plasmatiques et cèdent rapidement à l'arrêt de l'intoxication (16).

L'anorexie est un signe fréquent, présent dans 80% des cas, elle passe souvent inaperçue car masquée par les nausées et les vomissements, dont la fréquence ne semble pas influencée par l'âge (41, 50).

D'autres signes digestifs sont possibles : dysphagie; douleurs abdominales; troubles du transit (constipation voire un iléus paralytique [très rare]); diarrhée évoluant sur plusieurs semaines (24) pouvant être responsable d'un amaigrissement important (1).

Des cas d'ischémie intestinale ou mésentérique entraînant des nécroses hémorragiques du tube digestif ont été décrits. Ces manifestations sont liées à l'effet vasoconstricteur des digitaliques sur les artères splanchniques (33).

3.1.1.2 Troubles visuels

Les manifestations visuelles sont signalées dans 6 à 20% des cas (16). Les hallucinations visuelles peuvent être la manifestation la plus précoce de la toxicité digitalique (24, 41). De même, la perception d'halos colorés, une dyschromatopsie au vert et au jaune avec éclairs lumineux ou

clignotements sont des signes pathognomoniques; d'autres troubles visuels ont été rapportés : scotome, diplopie, vision floue ou amblyopie, micropsie, impression de voile noir, voire cécité (32).

3.1.1.3 Troubles neurologiques (16)

La fréquence des troubles neurologiques est de l'ordre de 25% : vertiges, céphalées, insomnies, cauchemars , plus rarement de paresthésies, de névralgies du trijumeau, d'hémichorée ou de chorée généralisée, symétrique, résolutifs en un mois à l'arrêt du traitement. Les crises comitiales semblent plus rares.

Des troubles psychiques sont possibles chez la personne âgée (nervosité, agitation, troubles mnésiques, hallucinations auditives et visuelles, somnolence, de rare cas de psychose aiguë).

3.1.1.4 La vasoconstriction artérielle

La vasoconstriction artérielle est incriminée dans les nécroses du tube digestif (16).

3.1.1.5 Troubles cutanés et musculaires

Des cas de sueurs profuses, prurits, urticaires, exanthèmes scarlatiniformes, papules et vésicules, éruptions psoriasiformes, oedèmes angionécrotiques ont été rapportés. Ces troubles seraient la conséquence d'une allergie ou hypersensibilité aux digitaliques (16).

Une faiblesse musculaire est souvent signalée (24).

3.1.1.6 Troubles hématologiques

Des troubles de la numération formule sanguine sont possibles : éosinophilie, thrombocytopénie (15). La thrombopénie est le plus souvent sévère, inférieure à 50 000 plaquettes; elle est réversible en 7 jours en moyenne, après l'arrêt du digitalique; la thrombopénie est secondaire à une

destruction plaquettaire périphérique. Il peut apparaître un purpura, voire une agranulocytose, celle-ci est exceptionnelle, son risque étant estimé à 1-3 cas pour 10 millions de patients traités pendant une semaine au moins (16).

3.1.1.7 Troubles endocriniens

Le traitement digitalique au long cours peut être à l'origine d'une augmentation de la taille des seins chez la femme ou d'une gynécomastie bilatérale pouvant être douloureuse chez l'homme. Elle s'associe à une élévation du taux sérique de FSH et d'oestrogènes ainsi qu'à une diminution des concentrations plasmatiques de testostérone et d'hormones lutéales. Cet effet serait lié à des similarités de structure entre les glucosides digitaliques (et leurs métabolites) et les oestrogènes (16).

Les principaux signes cliniques extra-cardiaques de l'intoxication digitalique	
Troubles digestifs	<ul style="list-style-type: none"> - anorexie - nausées, vomissements - dysphagie - douleurs abdominales - constipation, diarrhée - infarctus mésentérique
Troubles visuels	<ul style="list-style-type: none"> - hallucination visuelle - dyschromatopsie - scotome - diplopie - vision floue, amblyopie - cécité
Troubles neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> - vertiges - céphalées - insomnies - cauchemars - paresthésies - névralgies du Trijumeau
Troubles psychiatriques	<ul style="list-style-type: none"> - nervosité - agitation - troubles mnésiques - hallucinations auditives et visuelles - somnolence - confusion - psychose aiguë
Troubles cutanés et musculaires	<ul style="list-style-type: none"> - faiblesse musculaire - allergie et hypersensibilité aux digitaliques
Troubles hématologiques	<ul style="list-style-type: none"> - éosinophilie - thrombocytopénie
Troubles endocriniens	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation de la taille des seins - gynécomastie douloureuse

Tableau 2 : Les principaux signes cliniques extra-cardiaques de l'intoxication digitalique.

3.1.2 Manifestations cardiaques

Au cours d'une intoxication digitalique, les signes cardiaques sont imprévisibles et retardés (6 heures) (41).

Les manifestations cardiaques sont dominées par des troubles du rythme et de conduction (tableau 3). Toutes les arythmies peuvent être retrouvées. Plusieurs troubles du rythme peuvent s'associer sur un même tracé ECG (16,22,33).

A concentration toxique, l'inhibition de l'ATPase membranaire conduit à une élévation du sodium IC et à une baisse du potassium IC (43). L'activité couplée de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ est notablement influencée par le nouveau ratio $\text{Na}^+/\text{IC}/\text{Na}^+/\text{EC}$ et le calcium IC peut atteindre un seuil toxique. Les modifications des gradients de concentration sont responsables des changements de potentiel d'action observés aux doses toxiques (14) : l'automatisme des fibres de Purkinje et des pacemakers est augmentée tandis que l'excitabilité, la vitesse de conduction et la période réfractaire effective des cellules atriales et ventriculaires sont déprimées (22).

3.1.3 Les signes ECG

3.1.3.1 Les signes d'imprégnation

Au cours de l'imprégnation digitalique, le tracé de base se modifie toujours (43). Les premières modifications ECG constatées portent sur l'onde T qui s'aplatit, ensuite apparaît une 'cupule digitalique' : sous décalage de ST (surtout dans les dérivations latérales et inférieures de l'ECG). Les QRS restent fins. L'intervalle du QT corrigé se raccourcit car la repolarisation s'accélère.

Les autres signes d'imprégnations peuvent être représentés par :

- Un allongement du PR
- Un BAV.

3.1.3.2 Les signes d'intoxication

Le rythme classique résulte d'une combinaison d'effets inhibiteurs (bradycardie sinusale, bloc de conduction intrasinusal ou auriculoventriculaire) et excitateurs (rythme jonctionnel accéléré, extrasystoles auriculaires, jonctionnelles ou ventriculaires) (22, 33) (tableau 3).

Dans le cas particulier de la fibrillation auriculaire, une régularisation lente de la cadence ventriculaire doit suggérer le développement d'un rythme jonctionnel d'échappement (équivalent d'un BAV 3) (43).

Des altérations d'automaticité et de conduction peuvent conduire à l'inexcitabilité, voire à l'asystole ventriculaire. A l'inverse, des post-potentiels oscillants et une élévation de l'automaticité peuvent déclencher des arythmies ventriculaires (14), expliquant la fréquence, surtout chez les patients porteurs d'une cardiopathie, des extrasystoles bigémées ou multifocales.

La fréquence cardiaque dépend de l'altération complexe des tonus sympathique et vagal, et des effets directs du digitalique sur la fibre myocardique excitable. La bradycardie est habituelle au cours des intoxications volontaires, et l'atropine est utile pour séparer l'action du vague de l'action directe des digitaliques sur le myocarde. Son inefficacité traduit une profonde imprégnation digitalique. Plus la fréquence cardiaque est lente et rebelle à l'atropine, plus le risque de fibrillation ventriculaire ou d'asystole existe (43).

Troubles de la conduction	Troubles de l'automatisme
Bradycardie sinusale	Tachycardie sinusale ou jonctionnelle
Pauses sinusales	Extrasystoles ventriculaires
BAV 1, 2 ou 3	Tachycardie ventriculaire
	Fibrillation ventriculaire

Tableau 3: Manifestations cardiaques les plus fréquentes de l'intoxication digitalique (11).

3.2 La biologie

3.2.1 La digoxinémie

Le dosage plasmatique de digitalique confirme la présomption clinique mais ne doit pas retarder la mise en route du traitement (43) symptomatique ou spécifique par antidote.

Les normes admises par le laboratoire de Nantes sont :

- supérieures à 30 nmol/l (= 23 ng/ml) pour la digitoxine
- supérieures à 2,5 nmol/l (= 1,95 ng/ml) pour la digoxine

3.2.2 Les désordres hydroélectrolytiques

L'intoxication digitalique induit des modifications de la kaliémie (24). A concentration toxique, l'inhibition de l'ATPase membranaire conduit à une élévation du Na⁺ IC et une baisse du K⁺ IC. Le relargage du potassium intracellulaire dans un milieu extracellulaire pauvre en potassium se traduit par une hyperkaliémie, assez bon reflet du degré d'inhibition de l'ATPase (16, 33).

L'existence d'une hyperkaliémie est un élément précieux dans le diagnostic positif et le diagnostic de gravité de l'intoxication digitalique. Au-delà de 5 mEq/L, le risque létal de l'intoxication augmente (43).

L'interprétation de la kaliémie peut être faussée par : une anomalie du Ph, une hémolyse, une insuffisance circulatoire ou rénale, un traitement (par diurétiques, potassium, corticoïdes). (16, 33, 43).

L'existence ou l'apparition d'une hypokaliémie doit être corrigée, c'est un facteur aggravant de l'intoxication : l'hypokaliémie, en favorisant la fixation des digitaliques sur leurs récepteurs, facilite la survenue d'arythmies. Il en est de même de l'hypomagnésémie (33).

Une hypocalcémie diminue la toxicité des digitaliques et doit donc être respectée (33).

4. Gravité du surdosage

4.1 Epidémiologie

En l'absence d'insuffisance rénale, si le sujet a pris de la digoxine, le risque de décès est maximum dans les 36 premières heures. Si le patient a ingéré de la digitoxine, des arythmies engageant le pronostic peuvent survenir jusqu'à cinq jours après l'ingestion (16).

Les causes de décès sont majoritairement liées à la survenue de fibrillations ventriculaires (65%), d'asystole (25%) ou de choc cardiogénique (10%). Un infarctus mésentérique est également possible (33).

4.2 Facteurs pronostiques

Des facteurs pronostiques ont pu être établis avant l'avènement de l'immunothérapie (8, 28, 40). La population à risque est définie par la

présence de cinq critères facilement décelables en urgence et dont l'accumulation expose à la mort subite :

- 1) âge > 55 ans
- 2) sexe masculin
- 3) cardiopathie préexistante
- 4) BAV
- 5) hyperkaliémie

Pour certains auteurs (6,16,27,33,41,43), la présence d'un autre signe « la fréquence ventriculaire après atropinisation » paraît liée à la survenue d'arythmies majeures. Plus la fréquence cardiaque est lente et rebelle à l'atropine, plus le risque de fibrillation ventriculaire ou d'asystole existe.

L'hyperkaliémie doit être considérée comme un marqueur de sévérité de l'intoxication digitalique (43), le pronostic est particulièrement sévère lorsque l'hyperkaliémie est supérieure à 6,5 mmol/L ce qui traduit l'ampleur de la déplétion potassique cellulaire (21), conséquence du blocage de l'ATPase membranaire de la pompe Na-K par le digitalique.

La mortalité est fortement liée à l'âge (31) : elle est inférieure à 10% entre 15 et 40 ans, elle est plus importante au-delà de 60 ans (33). La gravité de l'intoxication chez le sujet âgé s'explique non seulement par la fréquence des pathologies et des thérapeutiques associées mais aussi par la modification de la cinétique des drogues : diminution du volume de distribution, altération de la fonction rénale (33).

D'autres paramètres, comme la concentration de digitalique plasmatique ou l'existence d'extrasystoles ventriculaires, ne sont pas considérés comme des éléments pronostiques fiables (43).

5. Prise en charge de l'intoxication digitalique

Deux traitements sont à disposition dans la prise en charge de l'intoxication digitalique aiguë :

- Le traitement conventionnel symptomatique.
- Le traitement spécifique : l'immunothérapie.

5.1 Le traitement symptomatique

5.1.1 L'arrêt du traitement

L'arrêt du traitement est indispensable pour les patients déjà sous traitement par digitalique.

5.1.2 La décontamination digestive

Le lavage gastrique est essentiellement indiqué dans les trois heures qui suivent l'ingestion d'une forte dose de digitalique, c'est-à-dire lors d'une intoxication aiguë massive et cela même si le patient a déjà beaucoup vomi (16,45). Le lavage doit être pratiqué en l'absence d'arythmie menaçante. Le passage de la sonde naso-gastrique dans l'oropharynx peut induire une FV ou une asystolie par freinage vagal. L'administration d'une prémédication par atropine au préalable peut être recommandée (45).

Le charbon activé est administré à la fin du lavage à raison de cinquante grammes et renouvelé toutes les six heures pendant quarante huit heures à la posologie de vingt cinq grammes en cas d'intoxication par la digitoxine (33).

La faible concentration sanguine des digitaliques, leur forte liaison aux protéines plasmatiques, rendent l'épuration extra-rénale illusoire (33).

5.1.3 La correction des désordres métaboliques

La correction des désordres métaboliques consiste en :

- Une correction des dyskaliémies, des hypomagnésémies.
- Une réhydratation si nécessaire.

L'hypokaliémie : L'existence ou l'apparition d'une hypokaliémie est à corriger sous contrôle électrocardiographique continu. C'est, en effet, un facteur aggravant de l'intoxication : l'hypokaliémie, en favorisant la fixation des digitaliques sur leurs récepteurs, facilite la survenue d'arythmies (33). La correction de l'hypokaliémie doit être prudente car la survenue d'une hyperkaliémie pourrait majorer les anomalies de conduction auriculo-ventriculaires.

L'hyperkaliémie : L'hyperkaliémie, générée par les intoxications sévères témoigne du dysfonctionnement de l'ATPase membranaire (42). Elle n'est pas ou peu corrigeable par l'insuline, le bicarbonate de Na ou le kayexalate, en revanche, les fragments de Fab ont une efficacité remarquable (40).

L'hypomagnésémie : L'hypomagnésémie est fréquente chez les patients déjà traités par digitaliques et diurétiques, ainsi que chez les patients éthyliques chroniques qui présentent des signes de toxicité digitalique . Elle favorise les troubles du rythme de l'intoxication digitalique car le magnésium entre en compétition avec le calcium au niveau de sa pénétration intracellulaire (16). La correction intraveineuse est alors nécessaire.

L'hypocalcémie : L'hypocalcémie baisse la toxicité des digitaliques et doit donc être respectée. L'administration de calcium en intraveineuse directe est contre-indiquée (33).

5.1.4 La bradycardie

En cas de bradycardie, l'atropine doit être rapidement administrée à la dose de un demi à un milligramme en bolus en raison d'arythmies souvent médiées par le nerf vague. L'atropine doit être administrée pour maintenir une fréquence cardiaque au-delà de soixante battements par minute (45). La répétition des doses d'atropine est souvent nécessaire, mais peut déclencher une encéphalopathie. En cas de bradycardie et d'extrasystoles ventriculaires, l'atropine exerce une véritable activité anti-arythmique en accélérant le cœur (14).

Les cathécolamines doivent être proscrites (16).

5.1.5 L'arythmie ventriculaire

La plupart des antiarythmiques sont contre-indiqués au cours de l'intoxication digitalique car ils potentialisent les troubles de conduction (16).

La lidocaïne est la substance la moins chronotrope négative et présente de ce fait un intérêt, mais son activité demeure limitée.

La phénytoïne est parfois utilisée pour toutes les arythmies ventriculaires dans la mesure où elle est capable d'améliorer la conduction auriculo-ventriculaire mais il est préférable, compte tenu de son ionotrope négatif, de limiter son emploi.

Le vérapamil, le bretylium, le propranolol, l'amiodarone ont été décrits comme pouvant être efficaces mais leur emploi est controversé (16).

Le propranolol a des limites importantes car il expose à la survenue d'effets cardiovasculaires indésirables. En présence d'une fibrillation auriculaire avec des extrasystoles ventriculaires fréquentes, le propranolol peut entraîner la survenue d'une asystole ou d'un rythme idioventriculaire lent pouvant dégénérer en fibrillation ventriculaire. De plus, chez les nombreux patients qui sont traités par digitaliques en raison de l'altération de

la fonction ventriculaire gauche, les bêtabloquants peuvent baisser notablement le débit cardiaque et la pression artérielle. En définitif, l'utilisation de bêtabloquants risque d'être dangereuse.

Le vérapamil administré par voie intraveineuse peut réduire les tachycardies jonctionnelles mais son intérêt reste discuté dans la mesure où il peut également exagérer de façon brutale un bloc auriculo-ventriculaire (16).

Au total, si une arythmie ventriculaire doit être traitée, l'immunothérapie est le traitement de choix.

5.1.6 La stimulation ventriculaire : Le pacemaker

L'entraînement électrosystolique ventriculaire peut être utilisé dans les bradycardies sévères résistantes à l'atropine, chez les malades présentant un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré, ou encore un rythme supra ventriculaire (fibrillation, flutter, tachysystolie) avec réponse ventriculaire lente (16).

Le pacemaker doit maintenir une fréquence ventriculaire au moins supérieure à 80 battements par minute. Ce traitement est destiné à protéger de l'asystole et des arythmies ventriculaires qui surviennent sur cœur lent. En outre, il permet de préserver le débit cardiaque chez les patients présentant une fonction cardiaque précaire.

Malheureusement, au cours de l'intoxication digitalique, le pacemaker abaisse le seuil de fibrillation ventriculaire et favorise l'induction d'arythmies, tout particulièrement pendant la montée de la sonde (44). De plus, les troubles de conduction se prolongent entre 4 et 10 jours, ce qui nécessite une longue période de cathétérisme et expose le patient au risque de thrombose, d'infection et de dysfonctionnement parfois fatal du pacemaker. De même, la programmation des paramètres de l'entraînement est particulièrement délicate. Ainsi, le ralentissement de la fréquence voire un arrêt brutal de la cadence d'entraînement induit, surtout en cas d'hyperkaliémie, un risque d'asystole ou de fibrillation (44).

5.2 L'immunothérapie

La sérothérapie spécifique représente un progrès majeur du traitement de l'intoxication digitalique. Son principe réside dans l'administration d'une quantité suffisante d'anticorps, les Fab (Fragments antigen binding), qui peuvent déplacer le digitalique de ses sites membranaires où ils bloquent de façon réversible l'ATPase membranaire.

5.2.1 L'historique

Les anticorps anti-digoxine ont été mis au point en 1966 par Butler dans le but initial de mesurer la digoxinémie (29). Mais dans le même temps, différents travaux, sur des organes isolés d'animaux, ont permis d'établir l'efficacité des anticorps spécifiques comme traitement des intoxications digitaliques (5).

En 1976, Smith et Al. (46), 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 électrosystolique, avait fait 6 épisodes de fibrillation ventriculaire ayant nécessité 6 heures de massage cardiaque externe. Après administration des fragments Fab d'anticorps spécifiques antidigoxine, le rythme auriculaire est réapparu en 25 minutes et le rythme sinusal en 95 minutes. L'évolution a été favorable, la patiente est sortie de l'hôpital quelques jours plus tard.

5.2.2 L'obtention des Fab

Les anticorps antidigitaliques sont obtenus par immunisation du mouton contre les digitaliques, eux-mêmes rendus immunogènes par fixation sur la sérum albumine bovine. Ces anticorps sont ensuite clivés par la papaine de façon à obtenir les fragments Fab constitués de la totalité de la chaîne légère et d'une partie de la chaîne lourde de l'IgG d'origine (5,6,46).

5.2.3 Le mécanisme d'action (6,22,41,43)

Les Fab possèdent une double action, toxicodynamique et toxicocinétique, qui les rendent particulièrement intéressants.

Après administration intraveineuse, le site actif de l'anticorps se fixe à une molécule circulante de digitalique et génère un complexe Fab-digitalique incapable de se fixer ultérieurement sur l'ATPase membranaire. Nous observons une ascension très rapide du digitalique total dans le plasma dont les concentrations augmentent de cinq à vingt fois ; en revanche, la concentration du digitalique libre s'effondre en quelques minutes. Par action de masse, les digitaliques libres intracellulaires et ceux fixés sur le récepteur membranaire sont déplacés et l'ATPase membranaire est réactivée. Après immunothérapie, il n'est plus possible pendant trois à quatre jours de déterminer la concentration de digitalique libre dans le plasma, car la radio-immunologie standard ne peut différencier le digitalique libre et de sa forme complexée au Fab.

A l'action toxicodynamique des Fab, il faut ajouter une action toxicocinétique, si la fonction rénale est normale, la demi-vie du complexe Fab digitalique est de dix à vingt heures, plus courte que les demi-vies spontanées de la digoxine (39 heures) ou de la digitoxine (161 heures). Cette élimination rénale renforcée raccourcit la phase aiguë et la durée d'hospitalisation.

5.2.4 Indications de l'immunothérapie

Les fragments Fab sont un traitement efficace mais coûteux de l'intoxication digitalique (6000 francs environ par flacon de Digidot® en 1999 soit 915 euros).

Deux neutralisations sont possibles (30):

- équimolaire
- semi-équimolaire

La neutralisation équimolaire ou curative s'adresse aux patients pour lesquels il existe un risque vital immédiat (tableau 4). Elle vise à neutraliser toutes les molécules de digitaliques présentes dans l'organisme (6,30).

La neutralisation prophylactique ou semi-molaire s'adresse aux patients pour lesquels il existe plusieurs facteurs pronostiques péjoratifs (tableau 4). En pratique, l'indication de l'immunothérapie est posée devant la présence de trois facteurs pronostiques péjoratifs (28). La neutralisation prophylactique vise à neutraliser la moitié des molécules de digitaliques présentes dans l'organisme.

Indications de l'immunothérapie
<p><i>Complications menaçant le pronostic vital immédiat</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les arythmies ventriculaires : TV ou FV - La bradycardie sévère (< 40/mn) réfractaire à 1mg d'atropine en intraveineuse - L'hyperkaliémie > 5,5 mEq/L - L'infarctus mésentérique - Le choc cardiogénique <p style="text-align: center;">⇒ La neutralisation doit être équimolaire et rapide</p>
<p><i>Présence de facteurs pronostiques péjoratifs</i></p> <p>Les sujets à risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age > 55ans - Sexe masculin - Cardiopathie préexistante - Kaliémie > 4,5 mEq/L - BAV <p>La bradycardie (<60/mn) réfractaire à l'atropine intraveineuse</p> <p style="text-align: center;">⇒ La neutralisation doit être semi-équimolaire</p>

Tableau 4: Les indications de l'immunothérapie.

Au total, la détermination des facteurs pronostiques que sont l'âge, le sexe, la kaliémie, la présence d'un BAV, les antécédents cardiaques, permet de définir les patients ayant un haut risque vital et oriente vers les mesures thérapeutiques à mettre en jeu (figure 6) (33).

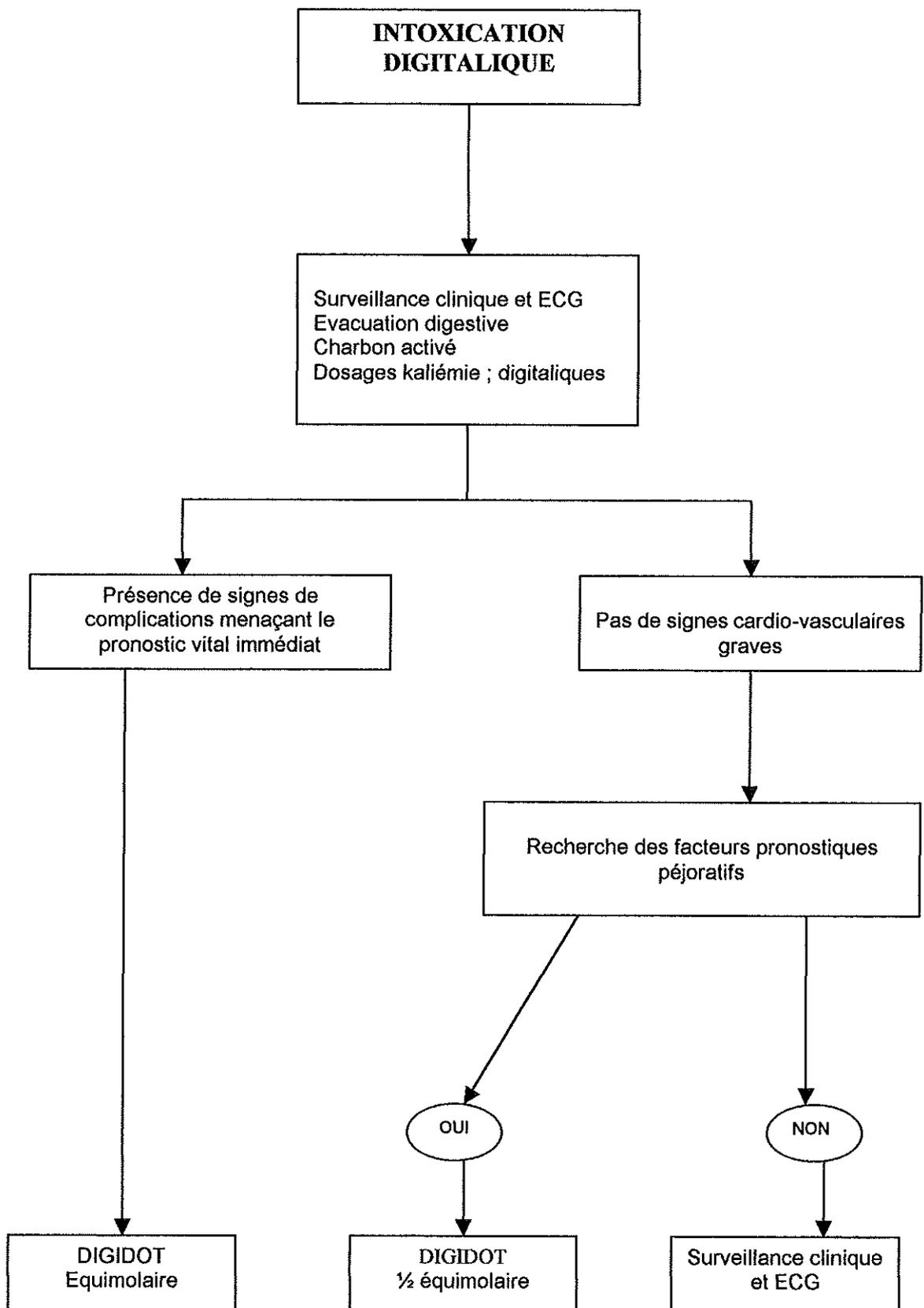


Figure 6 : Traitement de l'intoxication digitalique aiguë (52).

5.2.5 Le calcul de la valeur totale de digitalique dans l'organisme

Dans les intoxications graves, et lorsqu'un traitement par immunothérapie est indiqué, le médecin doit connaître la valeur totale de digitalique dans l'organisme, calculée soit à partir de la quantité supposée ingérée, soit à partir de la concentration plasmatique (43) (tableau 5).

<u>Estimation de la quantité Q de digitalique présente dans l'organisme</u>
<p><i>A partir de la quantité supposée ingérée (QSI) : $Q = F \times QSI$</i></p> <p>(avec : Q et QSI en mg ; F en %)</p> <p>F : biodisponibilité de la digoxine = 60% ;</p> <p>F : biodisponibilité de la digitoxine = 100%</p>
<p><i>A partir de la concentration plasmatique (DG) :</i></p> <p>$Q = DG(\text{ng/ml}) \times Vd \times P \times 10^{-3}$</p> <p>(avec : Q en mg ; P poids du patient en kg)</p> <p>Vd : volume de distribution de la digoxine = 5,6 l/kg ;</p> <p>Et Vd de la digitoxine = 0,56 l/kg</p>

Tableau 5 : Estimation de la quantité de digitalique présente dans l'organisme (43)

5.2.6 La posologie (5)

La quantité de digitalique à neutraliser est déterminée par calcul à partir de la quantité supposée ingérée ou de la concentration plasmatique en digitalique (tableau 4). Le nombre de flacons à administrer est déterminé en fonction de la quantité Q de digitalique présente dans l'organisme et du caractère curatif ou prophylactique de la neutralisation (tableau 5).

Les Fab antidigitaliques sont disponibles sous forme de flacons (Digidot[®]) de 80 mg de Fab. Un flacon neutralise un milligramme de digitalique (digoxine ou digitoxine) (40). Ils sont administrés après dilution dans le sérum physiologique en perfusion d'autant plus rapide que l'arrêt cardiaque semble imminent. La concentration en digitalique dans le plasma ne peut plus être déterminée durant les trois à quatre jours suivant l'administration d'anticorps.

5.2.7 Evaluation de l'efficacité du traitement par Fab

Une bonne réponse au traitement peut être attendue dans neuf cas sur dix. L'efficacité présente un caractère aléatoire : si la posologie est insuffisante, si le patient présente une défaillance myocardique avancée, s'il y a un retard à l'initiation du traitement ou si la perfusion est trop lente (supérieure à quatre heures) (2).

L'efficacité du traitement est appréciée sur des critères cliniques, électrocardiographiques, biologiques et pharmacocinétiques.

5.2.7.1 Les critères cliniques.

L'immunothérapie déclenche la réversibilité des signes cliniques de l'intoxication digitalique aiguë dans les soixante minutes (21). L'effet maximum est obtenu dans les quatre heures. Les symptômes digestifs disparaissent ou s'atténuent presque immédiatement.

Même la thrombocytopénie et la colique ischémique, manifestations rares de l'intoxication digitalique, sont rapidement réversibles (45).

5.2.7.2 Les critères électrocardiographiques.

La disparition des troubles de la conduction et des arythmies survient dans un délai de trente à soixante minutes après la fin de la perfusion. Cette correction est d'autant plus attendue que le cœur est sain et l'intoxication monomédicamenteuse.

5.2.7.3 Les critères biologiques.

La kaliémie commence à baisser dès la première heure et se normalise en moins de quatre heures (2).

5.2.7.4 Les critères pharmacocinétiques.

Le taux plasmatique des digitaliques est multiplié par dix à vingt en fin de perfusion des fragments de Fab mais la fraction libre a disparu. Le dosage sanguin des digitaliques ne devient interprétable que trois à quatre jours après l'administration des Fab (5).

5.2.8 Les effets indésirables

Les effets secondaires de l'immunothérapie sont rares (21,25). Des réactions d'hypersensibilité (rash cutané ou éruption au point d'injection) sont répertoriées dans moins de 0,8% des cas. Ces réponses allergiques paraissent survenir plus particulièrement chez les malades ayant un terrain atopique.

La possibilité que les Fab suppriment l'effet inotrope bénéfique des digitaliques et déclenchent une insuffisance cardiaque a été évoquée; en fait, l'amélioration de l'état hémodynamique a pu être observée après immunothérapie.

La recrudescence des signes toxiques peut survenir quelques temps après l'élimination des Fab (redigitalisations spontanées), elle est annoncée par des nausées et des vomissements et peut à nouveau conduire à des arythmies. Cette recrudescence apparaît dans les cas d'ingestion massive de digitoxine, entre le premier et le quatrième jour après une neutralisation infra-équimolaire (44).

Le contrôle rapide d'une hyperkaliémie par les Fab peut conduire à une hypokaliémie modérée vers la quatrième heure.

Devant l'intoxication digitalique aiguë, les Fab se comportent comme un puissant antidote, plus facile à manipuler que le pacemaker et les drogues anti-arythmiques. Leur efficacité et leur sécurité d'emploi contrebalancent le prix relativement élevé.

Du bon usage de l'atropine et d'une meilleure évaluation des facteurs pronostiques découlent des indications prophylactiques précoces de l'immunothérapie qui permettent de prévenir au mieux les troubles du rythme graves.

METHODE

3.2 Exclusions

- Les patients hospitalisés à l'Hôpital Saint Jacques ou sur le site de la Seilleraye ont été exclus afin de faciliter le recueil des données.
- Les patients âgés de moins de 15 ans .

4. Recueil des données

Cette étude rétrospective a été effectuée à partir de la base de donnée du laboratoire de toxicologie du CHU de Nantes répondant aux critères d'inclusions.

Les données ont été recueillies, à partir des dossiers médicaux du CHU de Nantes. Un questionnaire standardisé unique a été utilisé (annexe 1). Il collige les items sur l'identification et les antécédents des patients, sur les circonstances de l'intoxication, sur l'examen au moment du diagnostic, sur les traitements reçus, et le devenir du patient.

4.1 L'identification du patient et ses antécédents

L'identification du patient comprend, les trois premières lettres du nom du patient, le sexe du patient, son âge ainsi que la date du dosage.

Pour les antécédents, ont été répertoriés :

- Les antécédents cardiologiques :
 - L'Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire (ACFA).
 - L'insuffisance cardiaque.
 - L'HyperTension Artérielle (HTA).
 - L'angor ou l'Infarctus Du Myocarde (IDM).
 - Autres antécédents cardiologiques.
- Les antécédents psychiatriques :
 - Tentative de suicide (TS).
 - Dépression.

- Les autres antécédents :
 - Diabète.
 - Les autres pathologies.

4.2 Les circonstances d'intoxications

Nous avons voulu différencier :

- les intoxications aiguës volontaires : IMV
- les intoxications aiguës accidentelles
- les surdosages chez les patients traités par digitaliques (soit une prise aiguë dans un but suicidaire, soit une découverte par inadaptation du traitement).

Les items du questionnaire nous ont permis de différencier les intoxications à la digoxine des intoxications à la digitoxine. Il y est aussi précisé la concentration plasmatique des deux produits soit en ng /mL ou en nmol/L.

Nous avons également voulu savoir si l'intoxication est isolée ou non.

4.3 L'examen médical

Les items suivants sont des éléments évaluant la gravité de l'intoxication.

- Les éléments de l'examen clinique et para-clinique sont :
 - le score de Glasgow
 - la fréquence cardiaque
 - la pression artérielle
- Les éléments biologiques sont :
 - la créatininémie en mmol/L
 - la kaliémie en mmol/L
- Les éléments de l'ECG sont :
 - la fréquence cardiaque

- la durée en secondes de l'espace PR
- la durée en secondes de l'espace QRS
- la présence d'un BAV 2
- la présence d'un BAV 3
- la présence d'une TV ou FV

4.4 Les traitements reçus

Nous avons cherché à connaître les modalités de traitement : atropine, un entraînement électrosystolique interne, l'utilisation d'anticorps antidigitaliques ou si un autre traitement a été établi.

La prescription d'anticorps antidigitaliques, la date et l'heure de mise en place du traitement ainsi que la dose d'anticorps perfusée sont notifiées dans le questionnaire.

Pour un entraînement électrosystolique interne, la date et l'heure de mise en place et de retrait de la sonde ont été colligées afin de connaître la durée d'entraînement.

4.5 Le devenir des patients

Nous nous sommes attachés à connaître le devenir des patients. Pour les patients hospitalisés, ont été colligé :

- Les services d'hospitalisation (Cardiologie, Soins intensifs, Réanimation, Médecine, unité d'hospitalisation de courte durée, chirurgie[ORL, Orthopédie, CTCV]).
- La durée de l'hospitalisation.

Les patients externes ont aussi été colligés.

L'apparition de complications durant les vingt-quatre premières heures après le dosage, ainsi que le type de complication ont été notés.

En cas de décès, nous avons cherché à préciser la date de ce décès.

5 Méthodes statistiques

Les questionnaires ont été saisis et analysés sur PC avec le logiciel EPI-INFO® . Les inclusions comportant des données aux valeurs extrêmes ont été identifiées puis contrôlées.

Les dossiers correspondant aux intoxications digitaliques ont ensuite fait l'objet d'une étude descriptive et analytique. Les données qualitatives ont été analysées par test du Chi². La correction de Yates ou de Fischer a été effectuée à chaque fois que cela a été nécessaire. Les données quantitatives ont été testées par ANOVA ou t-test. Un niveau de significativité habituel a été utilisé (alpha inférieur ou égal à 0,05). Les principaux pourcentages sont accompagnés de leurs intervalles de confiance à 95%.

RESULTATS

1 Généralités sur la population étudiée

Pour notre étude, nous avons inclus 197 dossiers sur deux ans (730 jours) soit près d'une inclusion tous les 4 jours.

1.1 Répartition selon le sexe

Les femmes représentent à peine deux tiers des inclusions (n=118) (figure 7).

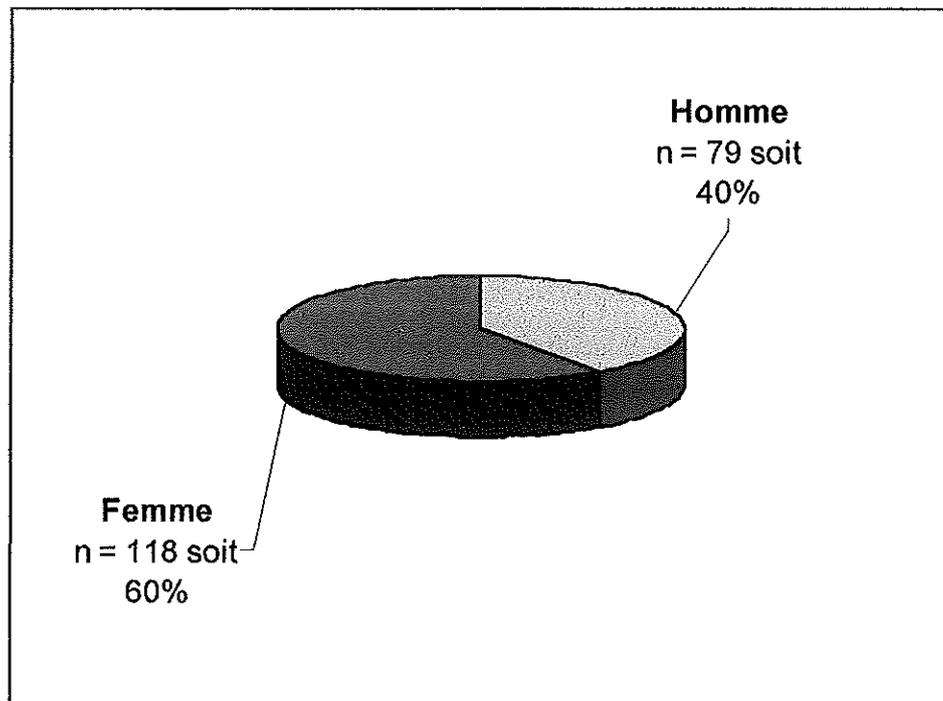


Figure 7 : Répartition entre les sexes.

1.2 Répartition en fonction de l'âge

L'âge moyen est de 79,3 ans +/- 12,8 ans (médiane 81, extrêmes 25-101) (figure 8).

Les patients sont âgés de plus de 55 ans dans 96% des cas (n=190).

Les 15-35 ans ne représentent que 2,5% des patients (n=5).

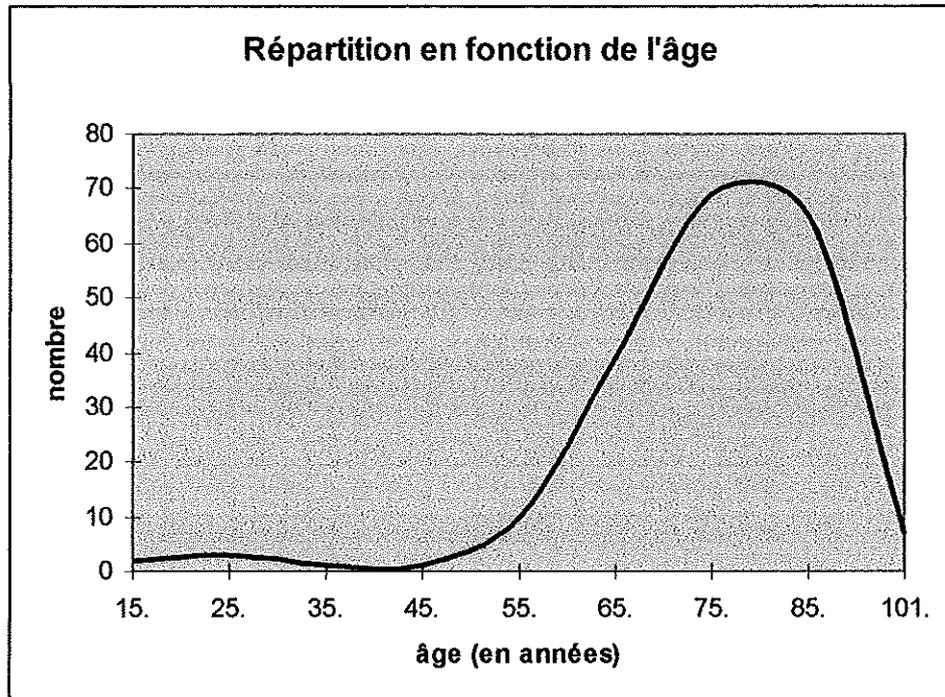


Figure 8 : Répartition par tranche d'âge.

1.3 Etude des antécédents

Presque tous les patients inclus ont des antécédents cardiologiques (n=195).

Les 2/3 des patients inclus (n=127) présentent des antécédents cardio-vasculaires associés à d'autres pathologies (figure 9).

Un seul patient ne présente pas d'antécédents.

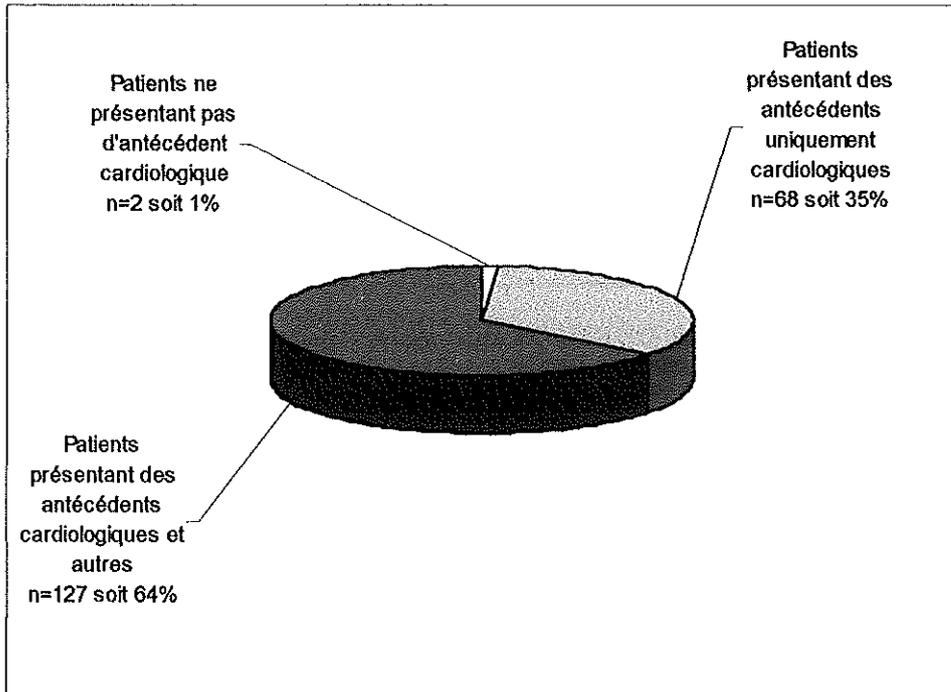


Figure 9 : Répartition des différents types d'antécédents.

1.3.1 Analyse des antécédents cardiologiques.

Parmi les patients ayant des pathologies cardio-vasculaires (n=195), nous avons retrouvé (figure 10) :

- Une Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire (ACFA) pour 80,5% de ces patients (n=157).
- Une insuffisance cardiaque chez les deux tiers des patients (n=128).
- Une HyperTension Artérielle (HTA) chez 46% des patients (n=90).
- Une cardiopathie ischémique dans un tiers des patients (n=53).
- D'autres antécédents cardio-vasculaires sont retrouvés chez 43% des patients (n=84).

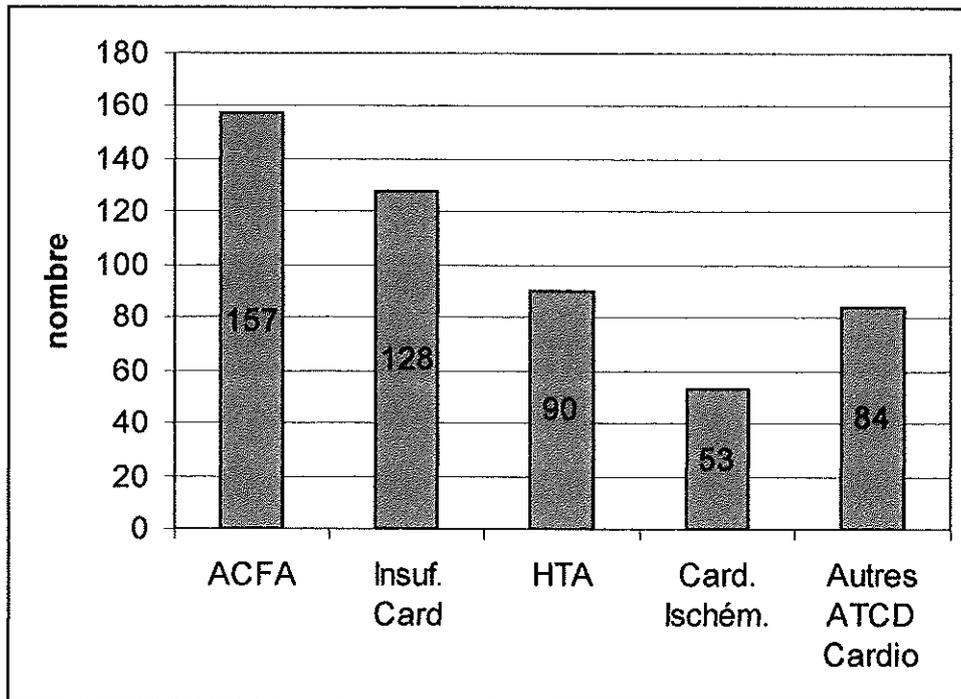


Figure 10 : Répartition des principaux antécédents cardiologiques.

Nous retrouvons aussi d'autres types d'antécédents cardio-vasculaires pour 43% de ces patients (n=84):

- Une valvulopathie chez 1/5 des patients ayant des antécédents cardio-vasculaires (n=37).
- Un pace maker chez 10% des patients (n=20).
- Une dyslipidémie chez 8,2% des patients (n=16).
- Une artérite chez 5% des patients (n=10).
- Une embolie pulmonaire chez 2% des patients (n=4).
- Une cardiopathie congénitale chez 1,5% des patients (n=3).
- Un anévrisme de l'Aorte chez 1 patient.

Pour un même patient, dans 85% des cas (n=166), il existe des associations de pathologies cardiaques (tableau 6).

Nombre d'antécédents cardio-vasculaires	Fréquence	Pourcentage
1	n=29	14,8
2	n=61	31,3
3	n=73	37,5
4	n=26	13,4
5	n=5	2,5
6	n=1	0,5
<i>Total</i>	n=195	100

Tableau 6 : Nombre d'antécédents cardiologiques retrouvés chez un même patient.

1.3.2 Les autres antécédents

Les 2/3 des patients inclus (n=127) ont des pathologies cardiologiques associées à d'autres types d'antécédents. Nous avons retrouvé (figure 11) :

- Une insuffisance respiratoire chronique chez 22,8% de ces patients (n=29).
- Un diabète chez 21,3% de ces patients (n=27).
- Une néoplasie chez 17,3% de ces patients (n=22).
- Une insuffisance rénale chez 15,7% de ces patients (n=20).
- Une hypothyroïdie chez 13,4% de ces patients (n=17).
- Un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) chez 10,2% de ces patients (n=13).
- Une démence chez 6,2% de ces patients (n=8).
- Une hépatopathie chez 4,7% de ces patients (n=6).
- Une pathologie psychiatrique chez 3,1% de ces patients (n=4).
- Une hyperthyroïdie chez 3,1% de ces patients (n=4).
- Une maladie de Parkinson chez 1,5% de ces patients (n=2).

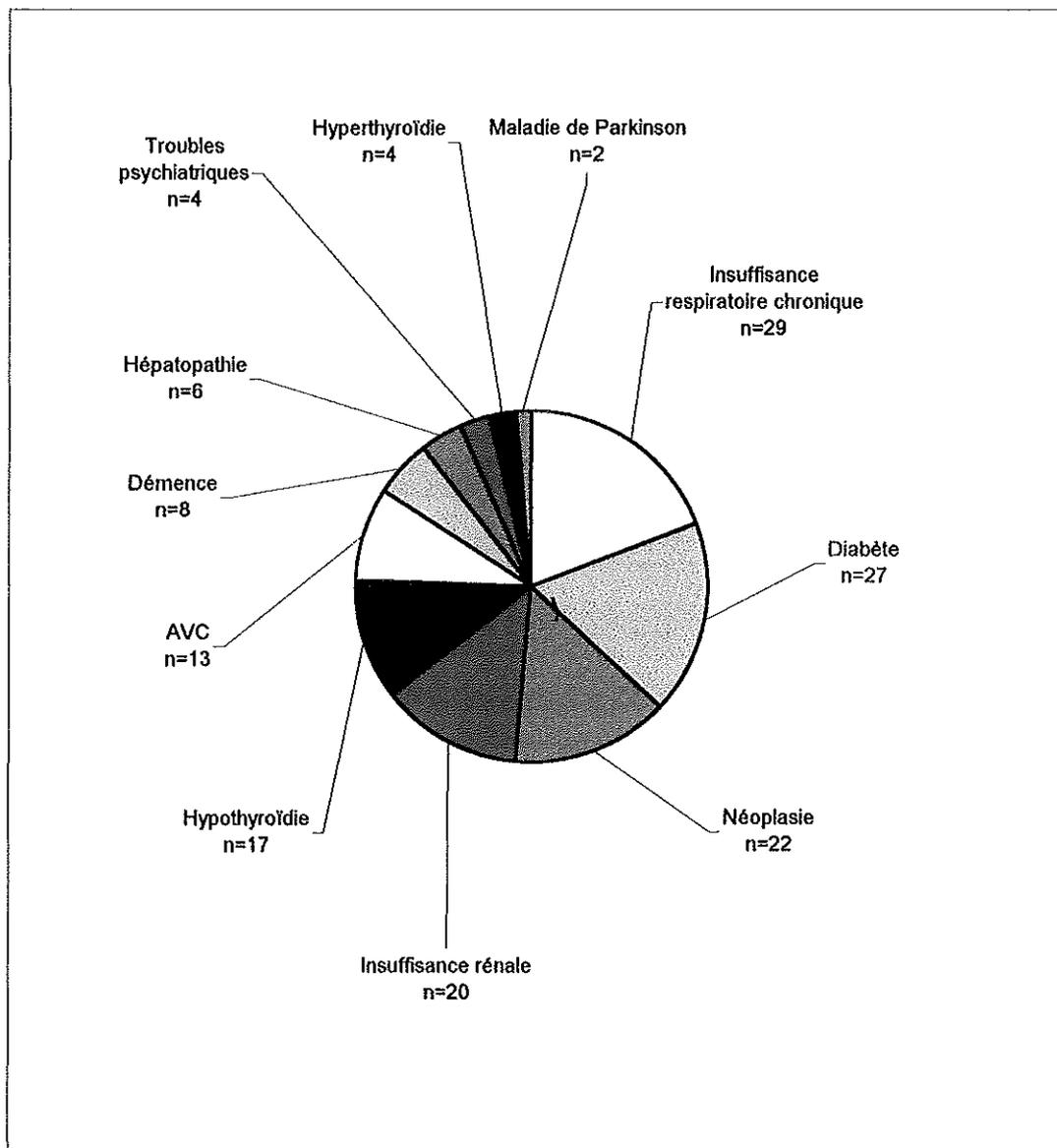


Figure 11: Répartition des différents antécédents chez les patients cardiaques (n=127).

2 Circonstances d'intoxications

2.1 Les différents types d'intoxications observés

Sur la période de l'étude, nous avons observé une majorité de surdosages chroniques (97%) par inadaptation du traitement (n=191).

Les intoxications aiguës ne représentent que 3% des cas observés (n=6). Il est observé 2 IMV et 4 TS chez des patients déjà traités par digitalique (tableau 7). Aucune intoxication aiguë accidentelle n'a été étudiée.

Type d'intoxication		Fréquence	%
<i>Patients non traités par digitalique</i>	<i>Intoxication aiguë volontaire</i>	n=2	1
	<i>Intoxication aiguë accidentelle</i>	n=0	0
<i>Patients sous traitement digitalique</i>	<i>Intoxication aiguë volontaire</i>	n=4	2
	<i>Surdosage chronique</i>	n=191	97
		n=197	100

Tableau 7 : Répartition des différents types d'intoxications.

2.2 Le type de digitalique

La quasi-totalité des intoxications concerne la digoxine dans 98% des cas (n=193) (Tableau 8).

Type de digitalique	Fréquence	Pourcentage
<i>Digoxine</i>	n=193	98
<i>Digitoxine</i>	n=4	2

Tableau 8 : Type de digitalique surdosé

2.3 Le dosage du digitalique.

2.3.1 Le dosage de digoxine.

Pour l'ensemble de notre étude, la moyenne observée pour le taux plasmatique de digoxine est de 3,339 ng/ml +/- 1,619 ng/ml (médiane= 3,08 ; extrêmes : 1,98-14,7).

Dans 83% des cas (n=160), les dosages plasmatiques de digoxine sont inférieurs à 5 ng/ml (tableau 9).

Taux plasmatiques de digoxine (en ng/ml)	Fréquence	Pourcentage
< à 2	n=2	1
entre 2 et 3	n=87	45
entre 3 et 4	n=71	36,9
entre 4 et 5	n=19	9,9
entre 5 et 6	n=7	3,7
entre 6 et 7	n=2	1
entre 7 et 8	n=1	0,5
entre 8 et 9	n=1	0,5
entre 9 et 10	n=0	0
entre 10 et 11	n=2	1
>à 11	n=1	0,5
Total	n=193	100

Tableau 9 : Répartition des taux plasmatiques de digoxine.

2.3.2 Le dosage de digitoxine.

Dans l'étude, seule 2% de la population incluse (n=4) présente un surdosage en digitoxine. Les taux plasmatiques de digitoxine pendant l'étude varient de 29 ng/ml à 38 ng/ml avec une moyenne de 33,5 ng/ml.

3 L'examen du patient à l'admission

3.1 Analyse clinique et paraclinique

L'état de conscience de la population étudiée est le plus souvent conservé pour 97% des cas (n=192/197) avec un score de Glasgow estimé à 14 ou 15 (tableau 10). Un des patients, à son admission, présente un Score de Glasgow estimé à 3.

Valeur du Glasgow	Fréquence	Pourcentage
3	n=1	0,5
10	n=4	2
14	n=6	3
15	n=186	94,5
Total	n=197	100

Tableau 10 : Evaluation du score de Glasgow.

La PA systolique moyenne est de 132 mmHg +/- 31 (médiane= 130, extrêmes:68-210), et la PA diastolique moyenne est 71 mmHg +/- 18,8 (médiane= 75, extrêmes : 36-121). Cette donnée est manquante pour 2% des patients (n=4).

La fréquence cardiaque moyenne observée est de 73,3 bpm +/- 22 (médiane= 76, extrêmes : 33-160). Pour un patient, la donnée est manquante.

3.2 Analyse biologique

L'ionogramme est une donnée manquante pour 2 patients.

3.2.1 La kaliémie

La kaliémie moyenne observée est de 4,4 mmol/l +/- 0,9 (médiane=4,3, extrêmes : 2,5-7,1).

Nous observons que :

- 4,6% (n=9) des patients présentent une hypokaliémie
- 60,5% des patients (n=118) ont une kaliémie comprise entre 3,5 et 4,5
- 22,6 % (n=44) des patients ont une kaliémie entre 4,6 et 5,5
- 12,3% des patients (n=24) présentent une hyperkaliémie supérieure à 5,5 mmol/l (figure 12).

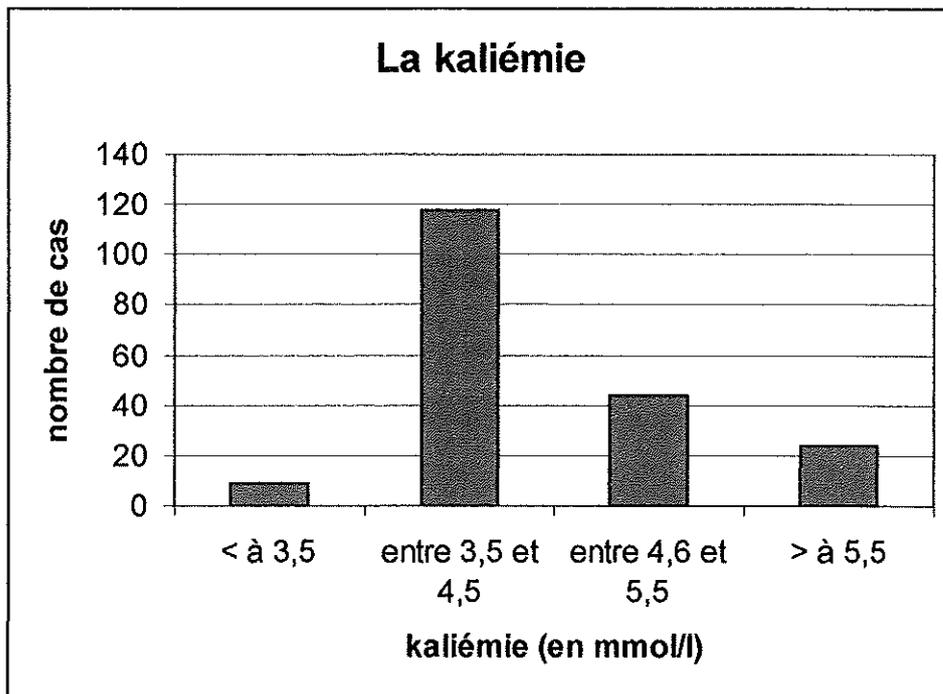


Figure 12 : Répartition de la kaliémie (en mmol/l).

3.2.2 La fonction rénale

La créatininémie moyenne est de 151,7 (médiane=116, extrêmes :20-745).

Pendant l'étude, nous avons constaté (figure 13) :

- Une créatininémie inférieure à 80 mmol/l chez 16,5% des patients (n=32/195).
- Une créatininémie entre 81 et 120 mmol/l chez 35,4% des patients (n=69/195)
- Une créatininémie entre 121 et 300 mmol/l chez 42% des patients (n=82/195)
- Une créatininémie supérieure à 300 mmol/l chez 6,1% des patients (n=12/195).

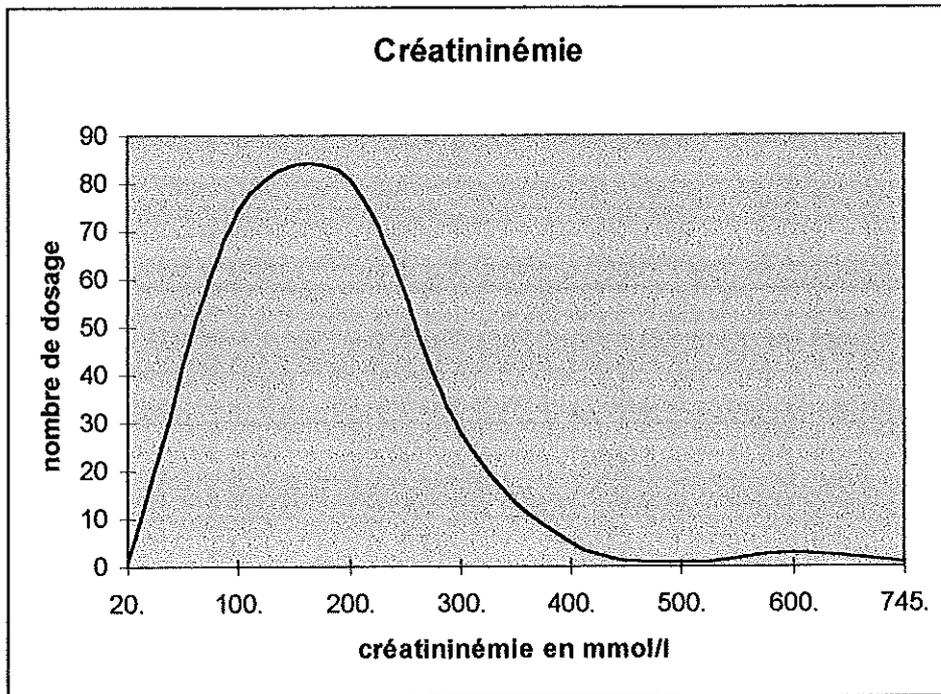


Figure 13 : Représentation de la créatininémie.

3.3 L'analyse de l'électrocardiogramme.

Pour 7,6% des patients (n=15/197), nous n'avons pas retrouvé d'ECG lors de l'admission. L'interprétation de l'ECG est rendue délicate chez 11% des patients (n=20/182) en raison de la présence d'un pacemaker.

Dans l'étude, il n'a été retrouvé aucun ECG révélant la présence de troubles du rythme ventriculaire à type de tachycardie ou fibrillation ventriculaire.

L'examen des ECG nous a permis de retrouver (figure 14):

- La présence d'un pacemaker sur 11% des ECG (n=20)
- Un ECG normal dans 63,5% des cas (n=116)
- La présence d'un Bloc Auriculo-Ventriculaire (BAV) sur 1/4 des ECG (n=46) :- BAV 1 chez 2/3 des patients (n=30)
 - BAV 2 chez 8,6% des patients (n=4)
 - BAV 3 chez 26% des patients (n=12)

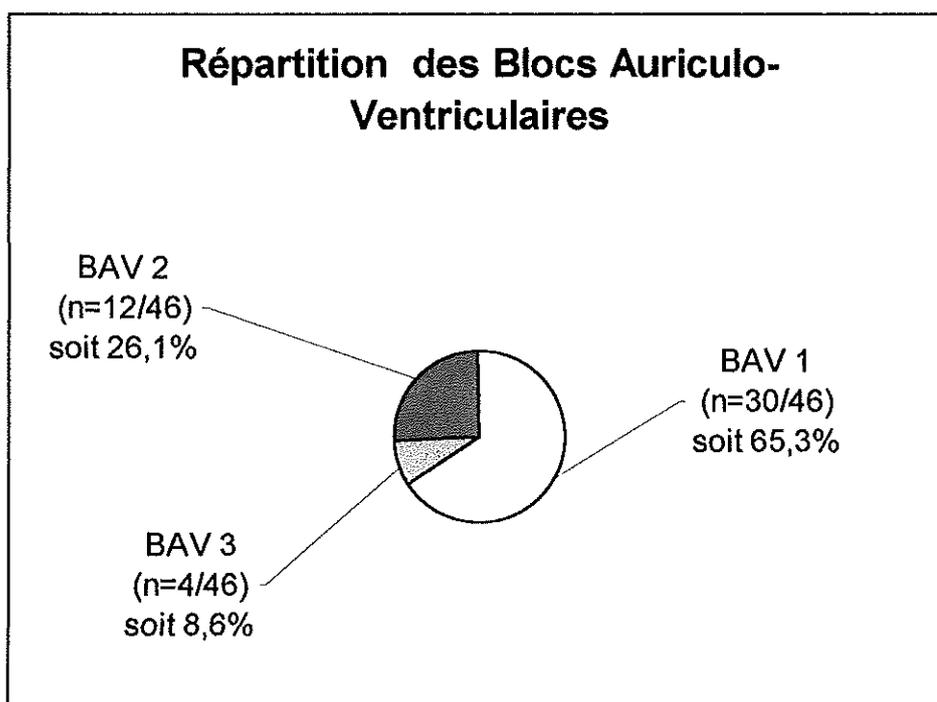


Figure 14 : Les différents types de Bloc Auriculo-Ventriculaire.

4 Les traitements reçus

Un traitement est mis en place chez 7% des inclus (n=14) (figure 15) :

- Atropine pour 43% d'entre eux (n=6)
- Sonde d'Entraînement Electrosystolique Interne (EEI) pour 35% (n=5)
- Atropine avant la mise en place d'une sonde d'entraînement électrosystolique interne pour 2 patients.
- Antidote par Digidot® pour un patient.

Nous n'avons pas noté d'autres particularités dans le traitement.

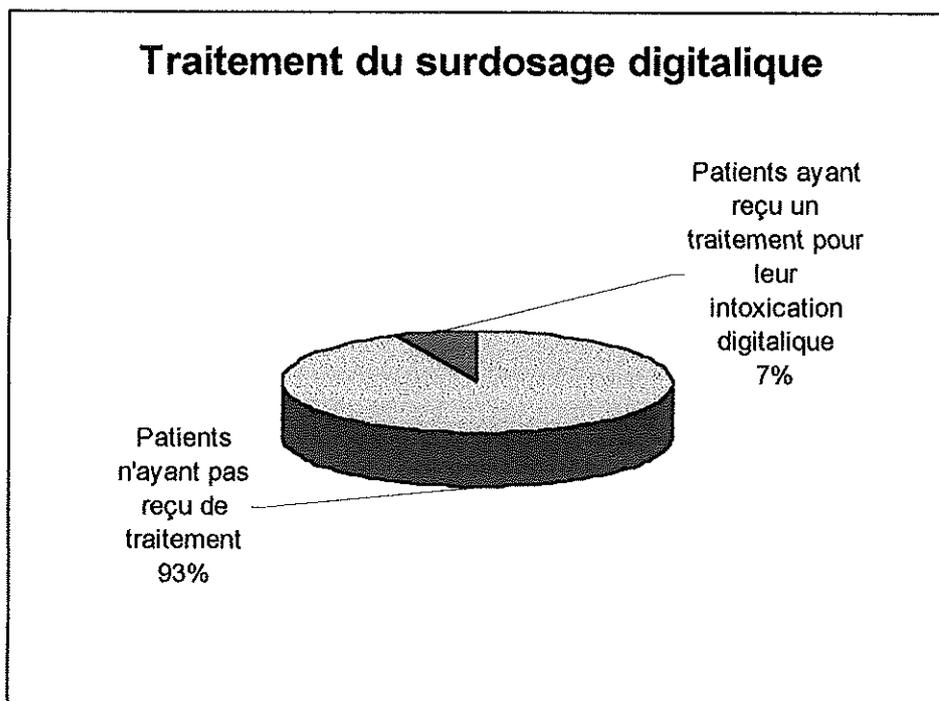


Figure 15 : Répartition des traitements.

La quantité d'atropine, la durée de mise en place de l'EEI sont des données manquantes.

Le patient qui a été traité par anticorps anti-digitalique a reçu quatre flacons de Digidot® en une administration.

5 Le devenir des patients

5.1 Les services d'hospitalisation

Au moment de l'admission, le dosage plasmatique de digitalique est effectué au service des Urgences pour 45% des patients (n=87). Ce dosage est réalisé directement dans un service d'hospitalisation pour 55% des patients (n=110).

Lorsque l'inclusion est faite au SAU (n=82), les différents services où sont ensuite hospitalisés les patients sont (figure 16) :

- Externes dans 5,7% des cas (n=5)
- Un service de Médecine pour 48,2% des patients (n=42)
- Une Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD) pour 19,5% des patients (n=17)
- Un service de Cardiologie pour 16% des patients (n=14)
- Une Unité de Soins Intensifs de Cardiologie (USIC) pour 5,7% des patients (n=5)
- Un service de Réanimation pour 2,2% des patients (n=2)
- Un service de Chirurgie pour 2,2% des patients (n=2)

Pour 55% des patients (n=110), le dosage plasmatique de digitalique est effectué dans un service d'hospitalisation de l'hôpital (Figure 17):

- Un service de Médecine pour 53,6% des patients (n=59)
- Un service de Cardiologie pour 16,5% des patients (n=18)
- Une USIC pour 9% des patients (n=10)
- Un service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (CTCV) pour 13,6% des patients (n=15)
- Un service de Chirurgie pour 5,5% des patients (n=6)
- Un service de Réanimation pour 1,8% des patients (n=2)

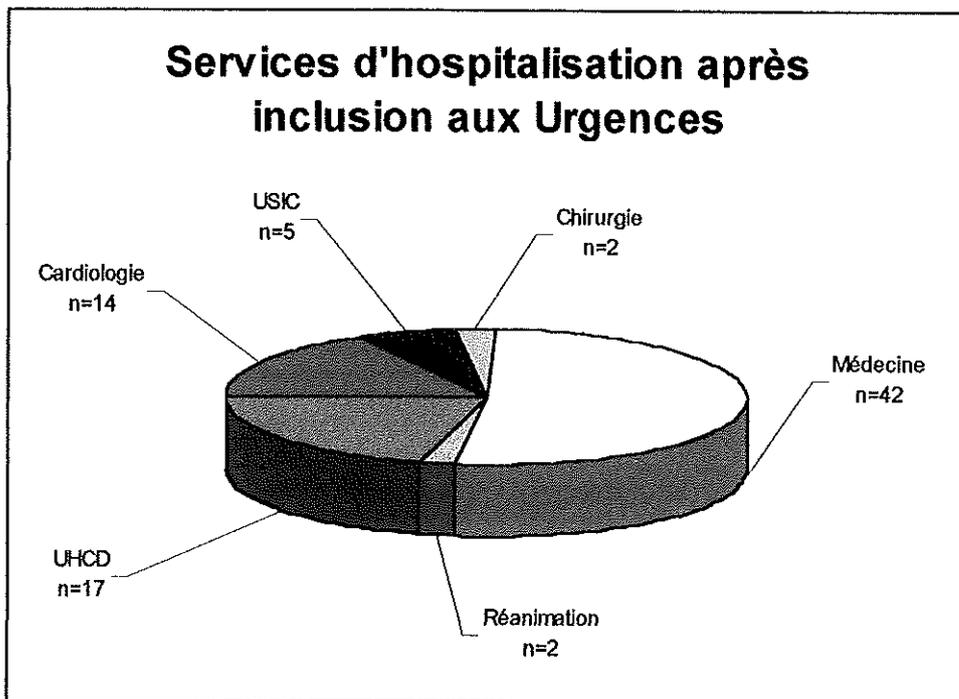


Figure 16 : Répartition des services d'hospitalisation après inclusion aux Urgences

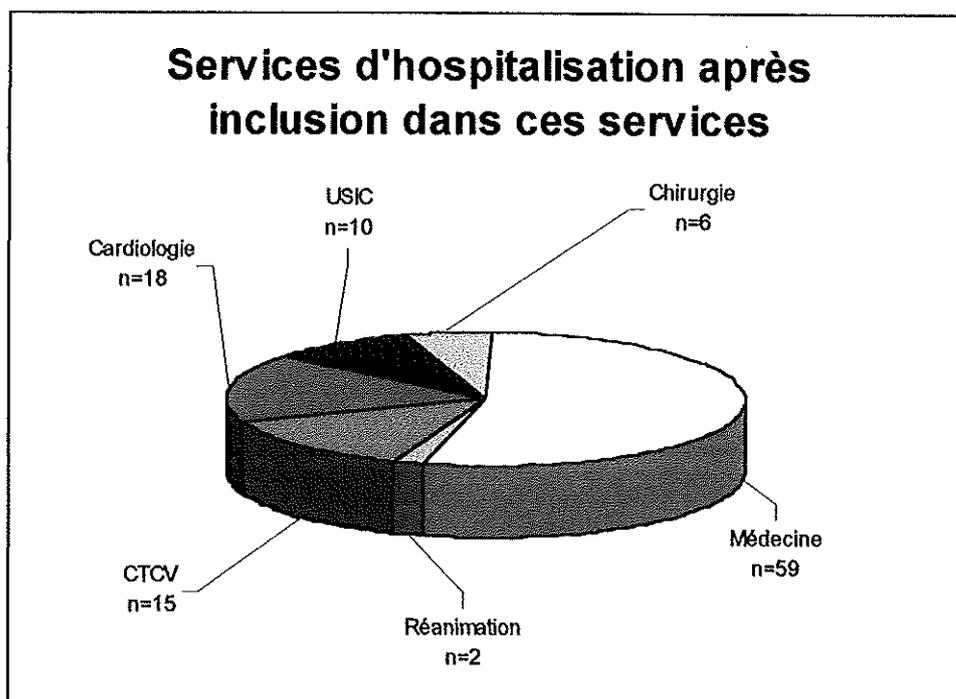


Figure 17 : Répartition des inclusions dans les services

5.2 La durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation est de 11,2 jours (médiane=9, extrêmes : 1-67).

5.3 La mortalité de la population étudiée

Sur notre étude, 13,7% des patients sont décédés à l'hôpital (n=27) (figure 18).

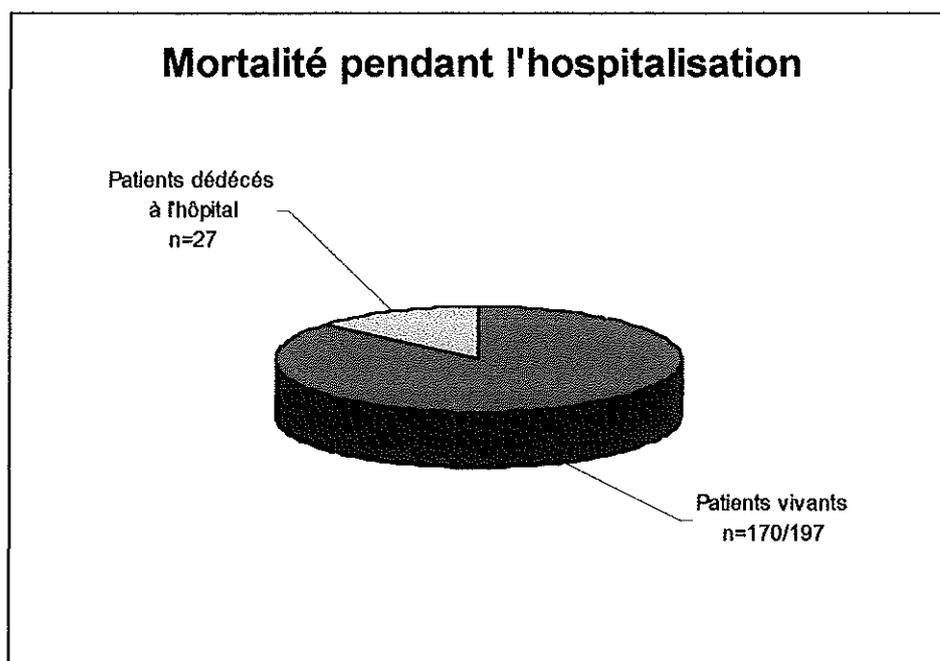


Figure 18 : Mortalité à l'hôpital.

De plus, notre étude nous a permis de rechercher si des patients sont décédés à leur retour à domicile. Ainsi, nous avons observé un taux de mortalité à un an de 19,8% (n=39).

6 Présence des facteurs pronostiques péjoratifs lors d'intoxication digitalique.

Pour notre étude, et selon les facteurs pronostiques péjoratifs reconnus, nous observons que :

- 96% des patients (n=190) sont âgés de plus de 55 ans.
- 99% des patients (n=195) sont porteurs d'une cardiopathie.
- 40,1% des patients (n=79) sont de sexe masculin.
- 25,5% des patients ayant eu un ECG (n=46) ont un BAV.
- 34,9% des patients (n=68) ont une kaliémie supérieure à 4,5 mmol/l.

Les critères retenus dans l'enquête (annexe 1 et 2) nous ont permis de connaître le nombre de facteurs pronostiques péjoratifs pour chacun des inclus (tableau 11). Il ressort de cette analyse que 57,8% des inclus (n=114/197) présentent trois ou plus de trois facteurs pronostiques péjoratifs.

Nombre de facteurs pronostiques péjoratifs	Fréquence	Pourcentage
0	1	0,5
1	2	1
2	78	39,7
3	62	31,4
4	41	20,8
5	13	6,6
<i>Total</i>	197	100

Tableau 11 : Nombre de facteurs pronostiques péjoratifs par patient.

7 Analyse des intoxications aiguës

Pendant la période d'inclusion, nous avons étudié 6 dossiers concernant des intoxications digitaliques aiguës. Deux dossiers concernent des patients ayant réalisé une IMV (ils n'ont aucun antécédent et n'ont pas de traitement par digitalique) et 4 patients ayant pris des digitaliques dans un but suicidaire alors qu'ils sont habituellement traités par digoxine.

7.1 Caractéristiques générales

Dans le groupe des intoxications aiguës, les 2/3 sont des femmes (n=4).

L'âge moyen de cette population est de 53,5 ans (médiane 52,5 ;extrêmes 28-78).

Nous notons que deux patients (33%) ne présentent pas d'antécédent cardiologique (tableau 12). Le patient n°31 a des antécédents de maladie dépressive. Le patient n°90 a été victime d'un AVC et est porteur d'une hypothyroïdie.

Pour 2/3 des patients (n=4), il y a association des digitaliques à d'autres toxiques (tableau 12) :

- deux patients ont pris de l'alcool et des benzodiazépines (BZD).
- un patient a pris des BZD.
- un patient a pris des anti-vitamines K (AVK).

7.2 Analyse clinique et para-clinique.

Tous les patients inclus pour intoxication aiguë présentent un état de vigilance normal avec un score de Glasgow calculé à 15 (tableau 12).

La fréquence cardiaque moyenne des patients au moment de leur inclusion est de 67,5 bpm+/- 21,7 (médiane 68,5 extrêmes 40-90).

La PA systolique moyenne est de 112,83 mmHg +/- 9 (médiane 110 extrêmes 105-130).

La PA diastolique moyenne est de 63,1 mmHg +/- 6 (médiane 62,5 extrêmes 57-70) (tableau 12).

7.3 Analyse biologique.

Tous les patients inclus pour intoxication médicamenteuse volontaire ont pris de la digoxine. La digoxinémie moyenne au moment de l'inclusion est de 7,58 ng/ml +/- 4,65 (médiane 6,45 extrêmes 2,8-14,7) (tableau 12).

La kaliémie moyenne de cette population est de 4,55 mmol/l +/- 0,94 (médiane 4,15 extrêmes 3,8-6,1) (tableau 12).

La créatininémie moyenne est de 102 mmol/l +/- 45 (médiane 88,5 extrêmes 68-192) (tableau 17).

7.4 L'analyse des ECG .

Pour tous les patients de ce groupe, un ECG a été réalisé, celui-ci est normal pour 2 patients. Pour les autres nous retrouvons la présence de (tableau 12) :

- Un pace-maker chez un patient.
- Un BAV 1 chez un patient.
- Un BAV 2 chez un patient.
- Un BAV 3 chez un patient.

Il n'a pas été observé de troubles du rythme ventriculaire.

7.5 L'analyse des facteurs pronostiques péjoratifs.

En étudiant les résultats de l'étude, nous remarquons que (tableau 12) :

- Le patient n°31 ne présente aucun facteur pronostique péjoratif.
- Le patient n° 91 présente un seul facteur pronostique péjoratif :il est porteur d'antécédents cardio-vasculaires.
- Le patient n°16 présente deux facteurs pronostiques péjoratifs, ce patient étant un homme porteur d'antécédents cardio-vasculaires.
- Le patient n°100 présente trois facteurs pronostiques péjoratifs, cet homme présente une kaliémie à 6,1 mmol/l associée à un BAV du 3^{ème} degré.
- Le patient n°160 présente trois facteurs pronostiques péjoratifs, cette femme de 78 ans est porteuse d'antécédents cardiologiques et présente un BAV 1.
- Le patient n°90 présente quatre facteurs pronostiques péjoratifs, cette femme, âgée de 76 ans présente des antécédents cardio-vasculaires, a une kaliémie à 5,3 mmol/l et un BAV 2 sur son ECG.

7.6 Le traitement .

Un seul des six patients a reçu un traitement lors de son intoxication digitalique.

Ce patient est le patient n°90, c'est une femme de 76 ans traitée pour une ACFA, une HTA et porteuse d'une valvulopathie. Elle présente aussi une hypothyroïdie et a des antécédents d'AVC.

La patiente a fait une intoxication médicamenteuse volontaire en associant de la digoxine avec des AVK. A son arrivée à l'hôpital, la patiente présente un score de Glasgow calculé à 15, une PA de 130/70 mmHg, une fréquence cardiaque à 40 bpm.

Le bilan biologique réalisé montre une digoxinémie à 14,7 ng/ml, une kaliémie à 5,3 mmol/l, une créatininémie à 90 mmol/l.

L'ECG de la patiente réalisé aux Urgences montre un BAV du 2^{ème} degré. Au total, cette patiente présente 4 facteurs pronostiques péjoratifs de mort subite.

La patiente a reçu un traitement par anticorps antidigitalique. Elle a reçu en une seule injection quatre flacons de Digidot® (tableau 12).

Suite au diagnostic, la patiente a été hospitalisée dans le service de Réanimation, elle est restée hospitalisée 15 jours avant de rejoindre son domicile.

7.7 Complications dans les 24 heures .

Parmi les six patients de ce groupe, deux d'entre eux ont présenté des complications en relation avec une intoxication digitalique. Le patient n° 91 a présenté une insuffisance ventriculaire gauche et le patient n°100 a été victime de nausées et de vomissements (tableau 12).

7.8 Le devenir de ces patients.

7.8.1 Le lieu d'hospitalisation

Tous les patients inclus pour intoxication digitalique aiguë ont été hospitalisés après leur passage aux Urgences (tableau 12).

- Deux patients en Réanimation médicale.
- Un patient à l'USIC.
- Un patient dans un service de Médecine Cardiologique.
- Un patient dans un service de Médecine.
- Un patient à l'UHCD.

7.8.2 La durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation est de 7,3 +/- 6,5 jours (médiane 6, extrêmes 1-15) (tableau 12).

7.9 La mortalité.

Pendant l'étude, nous n'avons pas constaté de décès pour les patients inclus pour intoxication digitalique aiguë (tableau 12).

7.10 Tableau récapitulatif des intoxications aiguës.

n° dossier	n°16	n°31	n°90	n°91	n°100	n°160	Moyenne
sexe	M	F	F	F	M	F	4 F (67%) 2 M (33%)
Age (ans)	34	28	76	62	43	78	53,5
ATCD cardio	oui	non	oui	oui	non	oui	n=4/6 (66%)
Type d'ATCD cardiologique	ACFA PM		ACFA HTA valvulopathie	ACFA Insuf cardiaque valvulopathie		ACFA HTA	
Autres antécédents	/	dépression	AVC hypothyroïdie	/	/	/	
Digoxinémie (ng/ml)	8,5	4,1	14,7	4,4	11	2,8	Moyenne=7,58
Digitoxinémie (nmol/l)	/	/	/	/	/	/	
Autres toxiques associés	OH BZD	OH BZD	AVK	/	/	BZD	BZD n=1/6 (16,6%) AVK n=1/6 (16,6%) OH+BZD n=2/6 (33,2%)
Kallémie (mmol/l)	4,1	3,8	5,3	4,2	6,1	3,8	4,55
Créatininémie (mmol/l)	80	95	90	87	192	68	102
Glasgow	15	15	15	15	15	15	15
Fréquence Cardiaque	88	55	40	90	50	82	67,5
Pression Artérielle (mmHg)	107/57	115/65	130/70	105/60	110/57	110/70	112/63
ECG	PM	normal	BAV 2	normal	BAV 3	BAV 1	PM n=1/6 (16,6%) Normal n=2/6 (33,2%) BAV 1 n=1/6 (16,6%) BAV 2 n=1/6 (16,6%) BAV 3 n=1/6 (16,6%)
Nombre de facteurs pronostiques péjoratifs	2	0	4	1	3	3	
Traitement	/	/	Digidot	/	/	/	Digidot n=1/6 (16,6%)
Complications dans les 24 h	/	/	/	IVG	Nausées, vomissements	/	
Hospitalisation	UHCD	Réanimation	Réanimation	Cardiologie	USIC	Médecine	UHCD n=1/6(16,6%) USIC n=1/6(16,6%) Cardiologie n=1/6(16,6%) Médecine n=1/6(16,6%) Réa n=2/6(33,2%)
Durée d'hospitalisation (jours)	1	2	15	6	6	14	Moyenne=7,3
Mortalité	/	/	/	/	/	/	n=0/6

Tableau 12 : Caractéristiques des intoxications digitaliques aiguës.

8 Analyse des surdosages.

Pendant la période d'inclusion, nous avons analysé 191 dossiers concernant des surdosages.

8.1 Caractéristiques générales.

Dans ce groupe :

- 60% sont des femmes (n=114).
- L'âge moyen est de 80,12 +/- 11,6 ans (médiane 82, extrêmes 25-101).
- Tous les patients ont des antécédents cardiologiques et 65,4% des patients (n=125) présentent aussi dans leurs antécédents des pathologies autres que cardio-vasculaires.

8.2 Analyse clinique et para-clinique.

Au moment du dosage, nous notons que :

- 94,3% des patients (n=180) ont un Glasgow à 15.
- 3,1% des patients (n=6) ont un Glasgow à 14.
- 2,1% des patients (n=4) ont un Glasgow à 10.
- 0,5% des patients (n=1) ont un Glasgow à 3.

La fréquence cardiaque moyenne des patients de ce groupe est de 78 +/- 21,3 bpm (médiane 76 extrêmes 33-160).

La PAS moyenne est de 135,5 +/- 25,3 mmHg (médiane 132 extrêmes 68-210).

La PAD moyenne est de 73,7 +/- 15,9 mmHg (médiane 76 extrêmes 36-121).

8.3 Analyse biologique.

Dans ce groupe, 2% des patients (n=4) présentent un surdosage en digitoxine et 98% (n=187) présentent un surdosage en digoxine.

La digoxinémie moyenne de ce groupe est de 3,33 +/- 1,16 ng/ml (médiane 3,08 extrêmes 1,98-10,8). La digitoxinémie moyenne est de 33,4 nmol/l.

La kaliémie moyenne est de 4,47 +/- 0,82 mmol/l (médiane 4,4 extrêmes 2,5-7,1).

La créatininémie moyenne est de 154 +/- 113 mmol/l (médiane 119 extrêmes 20-745).

8.4 L'analyse des ECG.

Pour 15 dossiers, l'ECG est une donnée manquante.

Nous notons :

- Un ECG normal dans 64,7% des cas (n=114)
- La présence d'un pacemaker chez 10,7% des patients (n=19).
- Un BAV chez 24,4% des patients (n=43) :
 - Un BAV 1 chez 16,5% des patients (n=29)
 - Un BAV 2 chez 1,7% des patients (n=3)
 - Un BAV 3 chez 6,3% des patients (n=11)

Il n'a pas été observé de TV ou FV.

8.5 L'analyse des facteurs pronostiques péjoratifs.

Dans ce groupe, tous les patients présentent au moins 1 facteur pronostique péjoratif :

- 0,5% des patients (n=1) présentent 1 facteur pronostique péjoratif.

- 40,3% des patients (n=77) présentent 2 facteurs pronostiques péjoratifs.
- 31,5% des patients (n=60) présentent 3 facteurs pronostiques péjoratifs.
- 20,9% des patients (n=40) présentent 4 facteurs pronostiques péjoratifs.
- 6,8% des patients (n=13) présentent 5 facteurs pronostiques péjoratifs.

8.6 Le traitement.

Un traitement a été instauré dans moins de 7% des cas (n=13) :

- Atropine dans 46,2% des cas (n=6).
- Atropine plus EEI dans 15,3% des cas (n=2).
- EEI dans 38,5% des cas (n=5).

8.7 L'apparition de complications.

Pour 6 dossiers, des complications sont retrouvées. Dans les 24 heures, 5 patients sont décédés et 1 patient a présenté un infarctus mésentérique.

8.8 Le devenir.

8.8.1 Les services d'hospitalisations.

Nous retrouvons 81 dosages effectués au SAU et 110 dosages effectués dans un service.

Les différents services où sont hospitalisés les patients après leur passage aux Urgences sont :

- un service de Médecine pour 50,7% des patients (n=41).
- une UHCD pour 19,8% des patients (n=16).
- un service de Cardiologie pour 16% des patients (n=13).
- uneUSIC pour 5% des patients (n=4).
- un service de Chirurgie pour 2,4% des patients (n=2).
- externe pour 6,1% des patients (n=5).

Lorsque l'inclusion est réalisée dans un service (n=110), c'est dans :

- un service de Médecine pour 53,6% des patients (n=59).
- un service de Cardiologie pour 16,5% des patients (n=18).
- uneUSIC pour 9% des patients (n=10).
- un service de CTCV pour 13,6% des patients (n=15).
- un service de Chirurgie pour 5,5% des patients (n=6).
- un service de Réanimation pour 1,8% des patients (n=2).

8.8.2 La durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation pour les patients inclus pour une intoxication digitalique chronique est de 11+/- 9,6 jours (médiane 9, extrêmes 1-67).

8.9 La mortalité.

Lors d'intoxications chroniques, la mortalité est de 14,1% (n=27/191) pendant l'hospitalisation et de 20,4% (n=39/191) un an après le diagnostic.

9 Comparaison entre intoxication aiguë surdosages.

Dans ce chapitre, nous allons comparer les intoxications aiguës et les surdosages en fonction de critères cliniques, paracliniques, biologiques et caractéristiques ECG. Nous allons aussi chercher à comparer la prise en charge de ces intoxications.

9.1 Comparaison des caractéristiques générales.

9.1.1 Le sexe.

Nous observons dans le groupe des intoxications aiguës (n=6), 1/3 d'hommes (n=2), alors que, dans le groupe des intoxications chroniques (n=191), les hommes représentent 40,3% (n=77) des patients (figure 19).

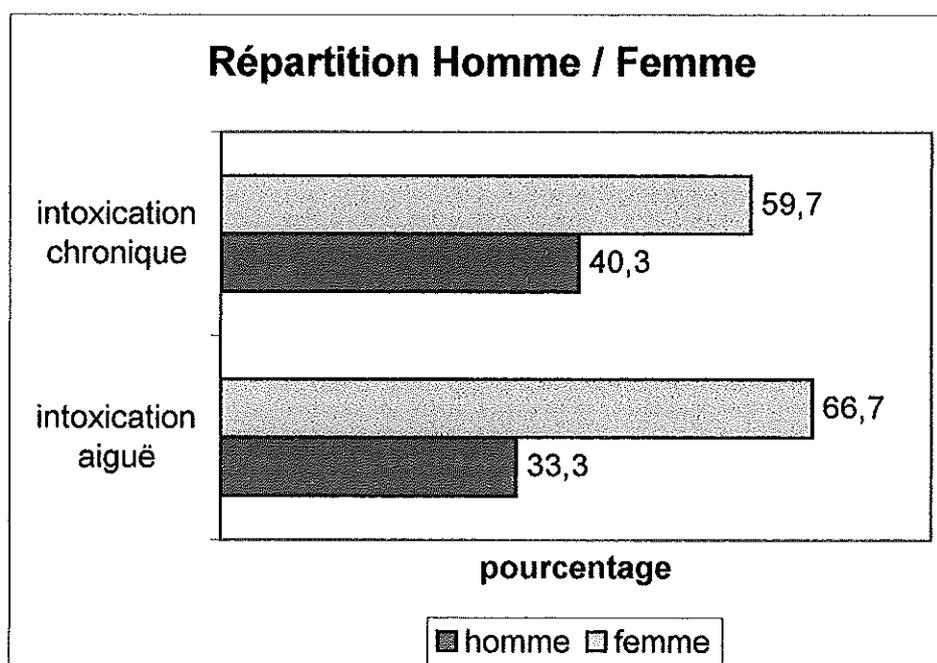


Figure 19 : Comparaison de la répartition Homme / Femme entre les intoxications aiguës et les surdosages.

La différence entre les 2 groupes est non significative ($p=0,5$).

9.1.2 L'âge.

L'âge moyen des patients inclus pour intoxication aiguë est de :

- 53,5 \pm 21,5 ans (médiane 52,5, extrêmes 28-78).

L'âge moyen des patients inclus pour surdosage est de :

- 80,12 \pm 11,6 ans (médiane 82, extrêmes 25-101).

Cette différence d'âge est significative entre les deux groupes ($p=0,02$).

9.2 Comparaison des caractéristiques cliniques et para-cliniques.

9.2.1 L'état de vigilance

Pour le groupe des intoxications aiguës, tous les patients présentent un score de Glasgow calculé à 15.

Dans le groupe des intoxications chroniques, 94,32% des patients ($n=180/191$) conservent un état de vigilance normal avec un score de Glasgow calculé à 15. Le score de Glasgow moyen est de 14,8 \pm 1,1 (médiane 15, extrêmes 3-15).

Le score de Glasgow n'est pas significativement différent entre les deux groupes ($p=0,66$).

9.2.2 La fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque lors d'une intoxication aiguë est de :

- 67,5 \pm 21,7 bpm (médiane 68,5 ; extrêmes 40-90)

La fréquence cardiaque lors d'un surdosage est de :

- 78 \pm 21,3 bpm (médiane 76 ; extrêmes 33-160).

La fréquence cardiaque n'est pas significativement différente entre les intoxications aiguës et les surdosages (p=0,95).

9.2.3 La Pression Artérielle.

La comparaison entre PA des intoxications aiguës et chroniques est représentée par le tableau suivant (tableau 13).

Pression artérielle (en mmHg)	Intoxication aiguë	Surdosage	p
PAS <i>moyenne-écart type médiane [extrêmes]</i>	112,8 +/- 9 110[105-130]	135,5 +/- 25,3 132[68-210]	0,01
PAD <i>moyenne-écart type médiane [extrêmes]</i>	63,1 +/- 6 62,5[57-70]	73,7 +/- 15,9 76[36-121]	0,02

Tableau 13 : Comparaison des PA entre intoxications aiguës et chroniques.

Nous observons une différence significative entre la PA des intoxications aiguës et les surdosages tant au niveau de la PAS (p=0,01) que de la PAD (p=0,02).

9.3 Comparaison des résultats biologiques.

9.3.1 Le dosage du digitalique.

Comme nous l'avons vu, toutes les intoxications digitaliques aiguës sont des intoxications médicamenteuses volontaires réalisées avec de la digoxine.

La digoxinémie moyenne des intoxications aiguës est de :

- 7,58 +/- 4,65 ng/ml (médiane 6,45 ; extrêmes 2,8-14,7).

La digoxinémie moyenne des surdosages est de :

- 3,33 +/-1,16 ng/ml (médiane 3,08 ;extrêmes 1,98-10,8).

La digoxinémie est significativement plus importante lors d'intoxications aiguës (p=0,03).

9.3.2 La kaliémie

La kaliémie moyenne lors d'une intoxication aiguë est de :

- 4,55 +/- 0,94 mmol/l (médiane 4,15 ;extrêmes 3,8-6,1).

La kaliémie moyenne lors d'un surdosage est de :

- 4,47 +/- 0,82 mmol/l (médiane 4,4 ;extrêmes 2,5-7,1).

La différence de kaliémie entre les deux groupes n'est pas significative (p=0,67).

Pour les intoxications aiguës, 1/3 des patients (n=2) ont une kaliémie supérieure à 4,5 mmol/l

Pour les surdosages, 35% des patients (n=66) ont une kaliémie supérieure à 4,5 mmol/l.

Cette différence est non significative (p=0,71).

9.3.3 La créatininémie.

La créatininémie moyenne des intoxications aiguës est de :

- 102 +/- 45 mmol/l (médiane 88,5 ; extrêmes 68-192).

La créatininémie moyenne des surdosages est de :

- 154 +/- 113 mmol/l (médiane 119 ;extrêmes 20-745).

La créatininémie est significativement différente entre les deux groupes (p=0,03).

9.4 Comparaison de l'analyse ECG.

Dans le tableau suivant (tableau 14), nous décrivons les différents types d'enregistrement ECG observés dans les deux populations étudiées.

	Intoxication aiguë (n=6)	Surdosage (n=176)
<i>ECG normal</i>	n=2 (33,2%)	n=114 (59,7%)
<i>Présence d'un PM</i>	n=1 (16,6%)	n=19 (10%)
<i>BAV</i>	n=3 (50%)	n=43 (24,4)
<i>TV ou FV</i>	n=0 (0%)	n=0 (0%)

Tableau 14 : Comparaison des caractéristiques ECG entre intoxications aiguës et surdosages.

Nous observons la présence d'un BAV sur 50% des ECG réalisés lors d'intoxications aiguës et sur 24,4% des ECG effectués lors des surdosages. Cette différence entre les 2 groupes est non significative ($p=0,15$).

De plus, il n'est retrouvé de TV ou FV dans aucun des 2 groupes.

9.5 Comparaison entre les différents traitements instaurés

Un seul des six patients inclus pour une intoxication digitalique aiguë a reçu un traitement par anticorps anti-digitalique (Digidot®).

Dans le groupe des intoxications chroniques, moins de 7% des inclus ($n=13/191$) ont reçu un traitement suite à leur intoxication (tableau 15).

Type de traitement	Intoxication aiguë (n=6)	Surdosage (n=191)	p
<i>Atropine</i>	n=0 (0%)	n=6 (3,1%)	0,65
<i>Atropine + EEI</i>	n=0 (0%)	n=2 (1%)	0,7
<i>EEI</i>	n=0 (0%)	n=5 (2,5%)	0,68
<i>Digidot®</i>	n=1 (16,6%)	n=0 (0%)	<0,001

Tableau 15 : Comparaison des traitements instaurés.

L'utilisation du Digidot® est significativement différente entre les deux groupes ($p < 0,001$).

9.6 L'apparition de complications

Les complications apparaissant dans les 24 heures après le diagnostic sont différentes en fonction du type d'intoxication (tableau 16).

	Intoxication aiguë n=(6)	Surdosage n=(191)
Type de complication	OAP (n=1) Vomissements (n=1)	Décès (n=5) Infarctus mésentérique (n=1)

Tableau 16 : Comparaison des différentes complications.

9.7 Comparaison du devenir des patients

9.7.1 La durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation des patients inclus pour une intoxication aiguë est de :

- 7,3 +/- 6,5 jours (médiane 6 ;extrêmes 1-15).

La durée moyenne d'hospitalisation pour les patients inclus pour un surdosage est de :

- 11 +/- 9,6 jours (médiane 9 ;extrêmes 1-67).

Cette différence n'est pas significative ($p=0,35$).

9.7.2 La mortalité.

Il n'y a pas eu de décès des patients inclus pour intoxication digitalique aiguë.

Dans la population des intoxications chroniques, la mortalité est de 14,1% à l'hôpital ($n=27$) et de 20,4% un an après l'hospitalisation ($n=39$).

Cette différence de mortalité entre les deux groupes n'est pas significative ($p=0,39$ sur le lieu d'hospitalisation et $p=0,21$ un an après l'inclusion).

9.8 Tableau récapitulatif des caractéristiques comparées

Critères comparés	Intoxication aiguë (n=6)	Surdosage (n=191)	p
Hommes (%)	34	40	0,5
Digoxine (%)	100	98	0,71
Digoxinémie (ng/ml) <i>moyenne-écart type médiane [extrêmes]</i>	7,58 +/- 4,65 6,45[2,8-14,7]	3,33 +/- 1,16 3,08[1,98-10,8]	0,03
Digitoxinémie (moy en ng/ml)	/	33,4	/
Age (ans) <i>moyenne-écart type médiane [extrêmes]</i>	53,5 +/- 21,5 52,5[28-78]	80,12 +/- 11,6 82[25-101]	0,02
ATCD cardiologique (%)	66	100	<0,001
Kaliémie >4,5 mmol/l (%)	33	35	0,71
BAV (%)	50	24,4	0,15
TV ou FV (%)	0	0	/
Traitement par atropine (%)	0	3,1	0,65
Traitement par EEI (%)	0	2,5	0,68
Traitement par atropine+EEI (%)	0	1	0,7
Traitement par anticorps (%)	16,6	0	<0,001
Durée d'hospitalisation (jours) <i>moyenne-écart type médiane [extrêmes]</i>	7,3 +/- 6,5 6[1-15]	11 +/- 9,6 9[1-67]	0,35
Mortalité (%)	0	14,1	0,39

Tableau 17 : Comparaison entre intoxications aiguës et surdosages.

DISCUSSION

1 Généralités.

1.1 Epidémiologie des Tentatives de Suicide (TS) en France.

Aujourd'hui, en France, on compte près de 150000 tentatives de suicide par an (39). Le nombre de suicide est de 12000 par an soit une incidence de 20 à 22/100000 habitants (39). Le suicide est la première cause de mortalité chez les 25-34 ans et la deuxième cause chez les 15-24 ans ce qui représente 16% de la mortalité dans cette tranche d'âge (36,39). L'âge moyen des patients faisant une TS est de 34,8 ans (36). La prédominance féminine est nette avec 64,5% des patients.

Les TS représentent entre 1,5 et 3% des patients des services d'Urgences (39).

Les intoxications médicamenteuses aiguës représentent 40% des intoxications accidentelles de l'enfant et 80% des intoxications volontaires chez l'adulte, leur incidence annuelle est de 4/1000 habitants (26). Les médicaments cardiotropes représentent 2 à 4% des intoxications médicamenteuses (26).

1.2 Epidémiologie des effets iatrogènes .

Le nombre de patients traités par plusieurs médicaments se multiplie en raison de la multiplicité des consultations médicales et d'un certain degré d'automédication, surtout chez les personnes âgées (3). De plus, les patients ne suivent pas toujours les précautions d'emploi des médicaments et l'observance des traitements n'est pas toujours garantie.

Le risque d'apparition d'une pathologie iatrogène augmente avec le nombre de médicaments. Il passe de 13% chez les patients prenant deux médicaments à 82% pour les patients prenant sept médicaments et plus (4).

L'incidence des pathologies iatrogènes est en moyenne de 7%, elle est plus élevée si l'âge est supérieur à 65 ans. Ainsi, près de 20% des patients de cette tranche d'âge sont admis dans un SAU pour une pathologie iatrogène médicamenteuse (4). La proportion de décès en rapport avec une pathologie induite par un médicament varie entre 2 et 12% des patients hospitalisés (3).

Un petit nombre de médicaments est responsable de plus de 90% des effets iatrogènes (3). Les médicaments les plus fréquemment retrouvés sont : l'aspirine, la digoxine, les anticoagulants, les diurétiques, les antibiotiques, les stéroïdes, les hypoglycémiantes, les neuroleptiques, les anticancéreux .

1.3 Dosage plasmatique des digitaliques au laboratoire de Toxicologie du CHU de Nantes.

Le nombre de dosages plasmatiques de digitalique effectué au laboratoire de Toxicologie du CHU de Nantes est stable (tableau 18,figure 20). Pour l'année 2000, 2300 dosages ont été effectués, soit 6,5 dosages par jour.

Ces dosages sont effectués sur l'ensemble des centres d'hospitalisation : Maubreuil, Saint Jacques, Hôtel Dieu, CHR Nord, la Seilleraye, Hôpital Belier).

Année dosage	1995	1996	1997	1998	1999	2000	total
Digoxine	2573	2349	2245	2305	2303	2120	13895
Digitoxine	158	198	156	225	198	180	1115
total	2731	2547	2401	2530	2501	2300	15010

Tableau 18 : Evolution de la demande de dosage digitalique entre 1995 et 2000 de l'ensemble des centres d'hospitalisations.

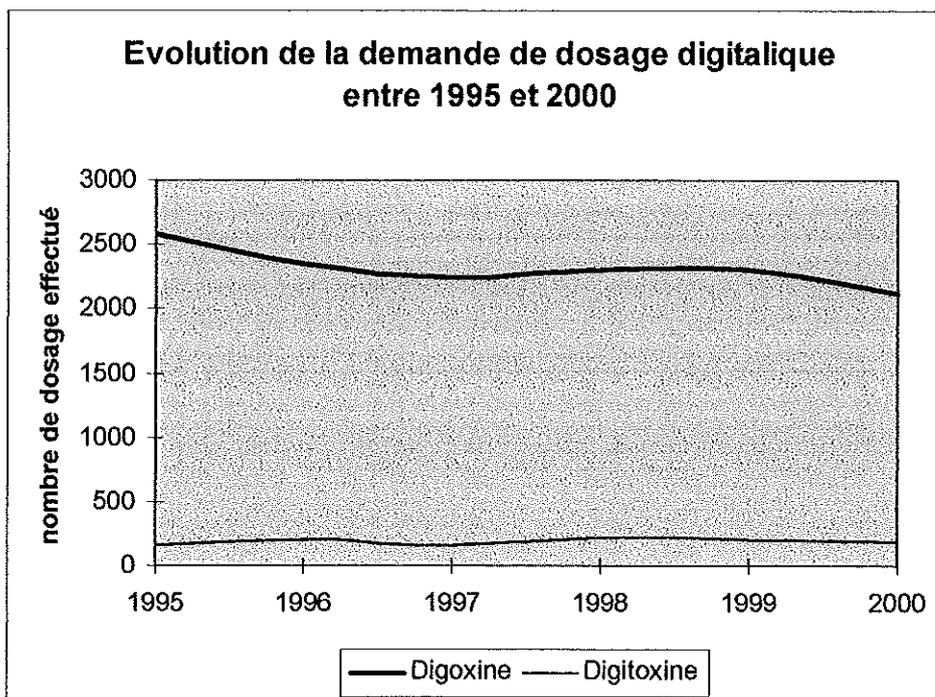


Figure 20 : Evolution de la demande de dosage digitalique entre 1995 et 2000.

La proportion de dosage de digitoxine par rapport aux dosages de digoxine est stable sur les dernières années. Ces résultats nous montrent une prescription beaucoup plus fréquente de digoxine par rapport à celle de digitoxine (en 1995, la digitoxinémie représente 5% de la demande de dosage digitalique (n=158) et en 2000, la digitoxinémie représente 7,7% des demandes de dosage digitalique (n=180)).

Dans notre étude, nous n'avons analysé que les surdosages retrouvés sur les sites de l'Hôtel Dieu et du CHR Nord.

Pour les dosages de digoxine, en 1999, nous observons 186 surdosages soit 8% des dosages effectués (n=186/2303). En 2000, nous observons 198 surdosages soit 9,5% des dosages effectués.

Pour les dosages de digitoxine, en 1999, nous observons 13 surdosages soit 6,5% des dosages effectués (n=13). En 2000, nous observons 8 surdosages soit 4,4% des dosages demandés (n=8).

La fréquence du surdosage semble aussi plus fréquente pour les patients traités par digoxine par rapport aux patients traités par digitoxine.

La cotation d'un dosage plasmatique de digitalique est B70. La valeur du B est de 0,27 euro, soit un coût de 18,35 euros par dosage. Sur la durée de notre étude, le coût total des dosages est de 87828,93 euros.

2 Les limites de l'étude.

Plusieurs points négatifs sont présents pour notre étude.

Les inclusions sont effectuées à partir des résultats du laboratoire de Toxicologie du CHU de Nantes, il n'y a donc pas de prise en compte du nombre de patients sous digitalique.

Les motifs d'hospitalisation ne sont pas non plus pris en compte lors de l'inclusion dans cette étude.

Il n'est pas pris en compte les intoxications accidentelles dues au terrain :démence, auto-médication, insuffisance rénale. Ces facteurs semblent pourtant importants de part l'âge de la population étudiée (79,3+/-12,8 ans [médiane 81 ; extrêmes 25-101]) et la proportion importante de patients présentant des antécédents médicaux.

La très faible incidence des intoxications aiguës rend difficile une analyse statistique (les intoxications aiguës représentent 3% des patients inclus dans l'étude [n=6]).

Le motif du dosage n'est pas connu, on ne sait s'il est effectué devant une suspicion de surdosage ou bien simplement pour surveiller la bonne adaptation du traitement.

La clairance de la créatinine selon la formule de Cokroft n'a pas été calculée. Il aurait pourtant pu être intéressant d'évaluer la relation entre le risque de surdosage et la clairance de la créatinine (38).

3 La comparaison entre intoxications aiguës et surdosages.

Même si une étude statistique fiable est difficile pour comparer les deux populations (car nous n'avons retrouvé que 6 cas d'intoxication digitalique aiguë sur la durée de l'étude), nous allons essayer d'identifier les ressemblances et les principales différences entre ces deux groupes.

3.1 Les caractéristiques générales.

Pendant l'étude, nous notons une prédominance féminine dans les deux populations avec deux tiers de femmes (n=4) dans le groupe des intoxications aiguës et 60% dans le groupe des patients surdosés (n=77), cette différence est non significative.

Par contre, l'âge moyen entre les deux populations est différent et significatif ($p=0,02$) avec un âge moyen pour les intoxications aiguës de 53,5 +/-21,5 ans (médiane :52,5 ; extrêmes 28-78) et de 80,12 +/- 11,6 ans (médiane :82 ; extrêmes 25-101) pour les surdosages. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature montrant une augmentation des effets iatrogènes avec l'âge et le nombre de médicaments (78,81).

3.2 L'état clinique et para-clinique.

Nous notons peu de différences cliniques entre les deux groupes. Le seul critère clinique évalué dans l'étude est le score de Glasgow, il n'est pas noté de différence significative entre les deux groupes ($p=0,66$). L'état de vigilance est le plus souvent conservé lors d'intoxication digitalique aiguë ou chronique.

La fréquence cardiaque moyenne est normale dans les deux groupes sans différence importante ($p=0,99$).

L'analyse des PA montre une différence significative entre les deux groupes ($p=0,01$ pour la PAS et $p=0,02$ pour la PAD).

3.3 La biologie

Dans l'étude, nous n'avons pas observé d'intoxication digitalique aiguë à la digitoxine. La différence de digoxinémie entre les deux groupes est importante et significative ($p=0,03$), la digoxinémie étant plus importante lors des intoxications aiguës (moyenne= $7,58 \pm 4,65$ ng/ml) que lors des surdosages (moyenne= $3,33 \pm 1,16$ ng/ml).

L'analyse de la kaliémie ne montre pas de différence entre les deux groupes ($p=0,67$). Cependant, la kaliémie est importante dans les deux groupes ($4,55 \pm 0,94$ mmol/l lors des intoxications aiguës et $4,47 \pm 0,82$ mmol/l pour les surdosages).

L'analyse de la créatininémie semble intéressante, nous notons une différence importante et significative entre les deux groupes ($p=0,03$), la créatininémie moyenne étant plus importante lors des surdosages (moyenne= 154 ± 113 mmol/l). Cette augmentation de la créatinine est expliquée par l'âge élevé de cette population.

3.4 Le traitement.

L'instauration d'un traitement lors des surdosages est rare, on retrouve un traitement pour 6,8% des patients ($n=13$). Nous retrouvons la mise en place d'un traitement symptomatique par atropine pour 6 patients, par atropine puis EEI pour 2 patients et par pose d'un EEI pour 5 patients.

Un seul patient a reçu un traitement spécifique de type Fab.

3.5 Le devenir des patients

La différence entre les durées d'hospitalisation d'intoxication aiguë et surdosage n'est pas significative ($p=0,35$). Nous remarquons cependant que les intoxications digitaliques nécessitent des hospitalisations relativement longues, une moyenne de $7,3 \pm 6,5$ jours (médiane :6 ;extrêmes 1-15) lors

d'intoxications aiguës et de 11+/-9,6 jours (médiane :9 ; extrêmes 1-67) pour les surdosages.

Cette durée d'hospitalisation s'explique dans cette population âgée, car ces patients sont le plus souvent polypathologiques, des problèmes médico-sociaux peuvent rendre parfois difficile un retour rapide à domicile.

Les publications des dernières années montrent une mortalité toujours importante lors d'intoxication digitalique (aiguë ou chronique) qui est estimée entre 13% (29,43) et 20% (17,30,37).

Notre étude retrouve une mortalité de 13,7% (n=27) sur le lieu d'hospitalisation et de 19,7% à un an du diagnostic. L'âge avancée de la population et les polypathologies expliquent sans doute en partie cette mortalité importante.

Pendant l'étude, il n'a pas été observé de décès lors d'intoxication digitalique aiguë.

4 Comparaison notre étude et les résultats nationaux.

4.1 Présentation de l'étude nationale.

Une étude nationale a été mise en place par le Dr Lapostolle (SAMU 93). Ce travail est une étude rétrospective multicentrique réalisée auprès de 20 Centres Hospitaliers Français. Nous notons 849 patients inclus suite à des dosages plasmatiques de digitaliques effectués en 1999 et 2000.

Les patients de notre étude (n=197) sont inclus dans cette étude rétrospective multicentrique. Le questionnaire utilisé (annexe 1 et 2) est tiré de cette étude nationale.

4.2 Comparaison des résultats

Nous allons maintenant comparer les résultats de notre étude et ceux de l'étude nationale (tableau 19) sur :

- Les données épidémiologiques
- Les critères de gravité
- Le traitement
- Le devenir des patients.

La tendance de nos résultats est confirmée par l'étude multicentrique.

Critères comparés	Intoxication aiguë (n=116)	surdosage (n=722)	p
Hommes (%)	29,3	34,5	NS
Digoxine (%)	63,8	95,1	<0,0001
<i>Digoxinémie (ng/ml)*</i>	6,6 [4,1; 11,2]	2,9 [2,5; 3,6]	<0,0001
<i>Digitoxinémie (moy en ng/ml)*</i>	110,8[62,4;164,1]	33,0 [25,0;42,5]	<0,0001
<i>Age (ans)*</i>	58[39; 78]	83 [76; 88]	<0,0001
<i>ATCD cardiologique (%)</i>	54,3	98,6	<0,0001
Kaliémie>4,5 mmol/l (%)	42,2	51,1	NS
FC< 60 bpm (%)	41,4	17,4	<0,0001
BAV 2 ou 3 (%)	14,7	11,2	NS
TV ou FV (%)	4,4	1,4	<0,005
Traitement par atropine (%)	31,9	4,8	<0,0001
Traitement par EEI (%)	7,7	0,4	<0,0001
Traitement par anticorps (%)	41,4	2,5	<0,0001
<i>Durée d'hospitalisation (jours)*</i>	4 [3; 5]	9 [5; 15]	<0,0001
<i>Mortalité (%)</i>	5,2	15,8	<0,005

Tableau 19 : Résultats nationaux de l'étude du Dr Lapostolle (SAMU 93).

* : médiane[25 ;75 percentiles]

4.2.1 Les données épidémiologiques (tableau 17, tableau 19)

Nous remarquons que les résultats sont semblables.

L'étude nationale objective une différence d'âge significative entre les 2 groupes. Les patients inclus pour intoxication aiguë sont moins âgés (la médiane est de 58 ans pour une intoxication aiguë et 83 ans lors d'un surdosage).

Il y a la même prédominance féminine. La présence d'antécédents cardiologiques est significativement plus importante pour les surdosages.

Le dosage plasmatique du digitalique est significativement plus important lors d'intoxications aiguës, la prise du toxique étant plus massive.

4.2.2 Les critères de gravité (tableau 17, tableau 19).

La kaliémie est supérieure à 4,5 mmol/l pour près de la moitié des patients de l'étude nationale. Cette kaliémie élevée est retrouvée pour les deux types d'intoxications.

L'analyse de l'ECG confirme les tendances de notre étude. Les troubles de conduction sont significativement plus fréquents lors d'intoxication aiguë. Ainsi, l'étude nationale objective une bradycardie inférieure à 60 bpm pour 41,4% des inclus et un BAV 2 ou 3 pour près de 15% des patients.

Les troubles du rythme ventriculaire (TV ou FV) sont retrouvés pour 4,4% des patients inclus pour intoxication digitalique aiguë.

4.2.3 Le traitement (tableau 17, tableau 19)

Dans l'étude multicentrique, 116 cas d'intoxications aiguës ont été analysés. Nous retrouvons la mise en place d'un traitement par anticorps pour plus de 40% de ces patients.

4.2.4 Le devenir des patients (tableau 17, tableau 19).

Dans notre étude, la durée d'hospitalisation semble plus longue pour les patients inclus pour surdosage. Cette impression est confirmée par les résultats de l'étude multicentrique qui elle, montre de façon significative une durée d'hospitalisation plus longue lors des surdosages.

Il en est de même pour la mortalité, qui est beaucoup plus importante lors des surdosages.

La durée d'hospitalisation plus longue et la mortalité importante des surdosages s'explique par les caractéristiques de cette population. Les surdosages concernent des patients âgés, polypathologiques.

5 Place des facteurs pronostiques péjoratifs de mort subite.

Bien avant l'avènement des Fab, il était déjà décrit des facteurs pronostiques péjoratifs d'apparition de mort subite lors d'une intoxication digitalique (8).

5.1 L'utilisation des facteurs pronostiques péjoratifs pour évaluer la gravité d'un surdosage.

Sur la période d'étude, nous notons que 49,7% des patients inclus pour un surdosage (n=95) présentent 3 ou plus de 3 facteurs pronostiques péjoratifs. La mortalité de ce groupe n'est pas significativement différente de la mortalité des patients ayant moins de trois facteurs pronostiques péjoratifs (p=0,3).

L'utilisation des facteurs pronostiques péjoratifs pour la mise en place d'un traitement par Digidot® lors d'un surdosage semble inappropriée. Dans notre étude, la moitié des patients inclus pour surdosage (n=95)

présenteraient alors une indication à la mise en place d'un traitement par Digidot® à dose semi-équimolaire.

Le clinicien décide de la mise en place d'un traitement selon : l'état physiologique du patient, du mode d'intoxication probable (surdosage chronique ou intoxication accidentelle), de la présence de signes de gravité immédiat (TV, FV, bradycardies sévères, hyperkaliémie importante, infarctus mésentérique, choc cardiogénique).

5.2 Le respect des indications du Digidot® pour les intoxications aiguës.

Contrairement aux intoxications chroniques, l'utilisation des facteurs pronostics péjoratifs est validée depuis longtemps pour poser l'indication d'un traitement par Digidot® dans l'intoxication digitalique aiguë.

Dans notre étude, un seul patient a reçu un traitement par Digidot® pour son intoxication (tableau 12). Ce patient (patient n°90), est une femme de 78 ans, aux antécédents lourds (ACFA, HTA, valvulopathie, AVC, hypothyroïdie), elle a fait une tentative d'autolyse médicamenteuse en associant de la digoxine avec des AVK. Au moment de sa prise en charge, la patiente présente une digoxinémie à 14,7 ng/ml, une kaliémie à 5,3 mmol/l, une créatininémie à 90 mmol/l. Son état général semble conservé, son score de Glasgow est estimé à 15, sa PA est de 130/70. Sa fréquence cardiaque est observée à 40 bpm au moment du diagnostic et son ECG montre la présence d'un BAV 2.

Cette femme a bénéficié d'un traitement par anticorps anti-digitalique, elle a reçu 4 flacons de Digidot® en une prise. Elle a été hospitalisée pendant 3 jours dans le service de Réanimation Médicale et est restée hospitalisée pendant 15 jours au total au CHU de Nantes.

Cette femme présentait effectivement des critères posant l'indication d'un traitement par Digidot®, ayant 4 facteurs pronostics péjoratifs de mort subite :

- son âge :76 ans.
- ses antécédents cardiologiques : ACFA, HTA, valvulopathie.
- sa kaliémie : 5,3 mmol/l.
- la présence d'un BAV : BAV 2

Cette patiente est la seule qui ait bénéficiée d'un traitement par anticorps antidigitalique alors que deux autres patients présentaient aussi des critères posant l'indication d'un traitement par Digidot®.

Le patient n°100 est un homme de 43 ans sans antécédents, qui présente pourtant au moment du diagnostic, une kaliémie à 6,1 mmol/l et un BAV 3 sur son ECG. Ce patient est resté hospitalisé pendant 6 jours à l'USIC avant son retour à domicile.

La patiente n°160 est une femme de 78 ans ayant des antécédents cardiologiques (HTA, ACFA) et un BAV 1 sur son ECG. Elle est restée hospitalisée 14 jours dans un service de médecine.

6 Intérêt du dosage plasmatique.

Dans cette partie, nous allons nous intéresser au dosage plasmatique des digitaliques. Nous allons essayer de : savoir si le dosage est utile pour faire le diagnostic, savoir s'il permet de faire le pronostic et d'évaluer la gravité de l'intoxication, connaître son intérêt pour la mise en route d'un traitement.

6.1 Lors d'une intoxication aiguë.

Lors d'une intoxication aiguë, un dosage qualitatif permet de confirmer ou d'exclure le diagnostic d'IMV chez un patient symptomatique (11). IL permet aussi de faire le diagnostic en cas de discordance entre l'anamnèse et la symptomatologie (12).

Une recherche quantitative est utile lorsque l'indication d'un traitement par antidote est posée (19,20). Ce dosage permet de calculer la dose de Digidot®.

Le dosage n'apporte rien pour évaluer la gravité d'une intoxication (19). Le pronostic est évalué sur des arguments :anamnésiques (antécédents), cliniques (sexe, âge), biologiques (kaliémie), et ECG (présence de BAV, bradycardie sévère).

Pour le clinicien, l'examen clinique est primordial. Il doit s'attacher à rechercher les signes de gravité potentielle. Le seul intérêt du dosage est de confirmer le diagnostic d'intoxication digitalique aiguë.

Un dosage quantitatif est utile pour le réanimateur. Après avoir posé l'indication de traitement par Digidot®, il permet d'en calculer la dose.

6.2 Pour le suivi d'un patient traité par digitalique.

La population traitée par digitalique est le plus souvent une population âgée, polypathologique ayant parfois de multiples traitements. Les modifications de masse musculaire liées à l'âge, les variations de clairance de la créatinine, modifie la cinétique des digitaliques.

La survenue d'un surdosage est potentiellement grave, la mortalité est de 14,1% pendant notre étude (n=27).

La symptomatologie clinique variée de l'intoxication digitalique (digestive, neurologique, ophtalmologique, cardiologique) rend l'examen difficile chez la personne âgée.

En raison de ces facteurs, le dosage plasmatique du digitalique peut être judicieux lors d'une admission dans un SAU. Associé à une surveillance de la clairance de la créatinine (38), son suivi permet d'adapter au mieux le traitement pour chaque patient.

CONCLUSION

L'analyse des intoxications digitaliques au CHU de Nantes montre deux populations différentes. L'intoxication aiguë est rare, c'est une intoxication volontaire dont le but est suicidaire alors que le surdosage est retrouvé chez une population âgée, polypathologique.

La recherche des facteurs pronostiques péjoratifs de mort subite d'une intoxication aiguë doit permettre d'élargir l'indication du Digidot®.

L'immunothérapie par Fab doit être le traitement de référence d'une intoxication digitalique grave.

Une recherche clinique précoce des signes d'intoxications chez la personne âgée pourrait peut-être permettre de dépister au plus tôt ces intoxications et d'en raisonner le dosage.

La prise en charge des surdosages repose le plus souvent sur l'arrêt du traitement et la surveillance clinique.

REFERENCES

1. ANDREWS PA., WILKINSON PR. : Diarrhea as a side effect of digoxin. *Br Med Journal* 1990, 301, 1398.
2. 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. *Circulation*, 1990, 81, 1744-1752.
3. ATTARD N., CIAIS V., NOUVELLET S., MIRANDA M.F., QUENEE V., ALAZIA M. : Les urgences médicamenteuses et iatrogènes. *Médecine d'urgence* 1999,121-133.
4. BARON D. : Place de la pathologie iatrogène aux Urgences. 11^e réunion 'Prise en charge et thérapeutique d'urgence' du 21 /10/2001 Nantes, 3-6.
5. BAUD FJ., BROUARD A., HADDAD P. : Fragments Fab d'anticorps spécifiques antidigitaliques. In : BAUD FJ., BARRIOT B., RIOU B. (eds). *Les antidotes. Paris: Masson.* 1992, 127-38.
6. BISMUTH C., SALIB P., BENAÏSSA L. : Immunotoxicothérapie. *La revue du praticien (Paris)* 1997,47, 754-759.
7. C.OUTON M., FROMENT A. : Etudes de référence en thérapeutique cardiovasculaire. *ESTEM Paris* 1999, 130-131.
8. DALLY., ALDEROVITCH A., BISMUTH C., FOURNIER E. : Facteurs pronostiques de l'intoxication digitalique aiguë. *Nouvelle presse Médicale* 1981,10, 2257-60.
9. DELAHAYE JP. : Pour le praticien cardiologie. *Masson Paris* 2000, 398.

10. ELLENHORN MJ. : Ellenhorn's medical toxicology diagnosis and treatment of human poisoning: Williams and Wilkins 1997 New York, 541-549.
11. GALLIOT-GUILLEY M., FOMPEYDIE D. : Dosage des médicaments pour le diagnostic et la surveillance des intoxications aiguës. La revue du praticien (Paris)1997, 47, 721-725.
12. GARREC F. : Recherche de toxiques au cours des intoxications volontaires aiguës aux Urgences. 6^e réunion 'Prise en charge et thérapeutique d'urgence' du 26 novembre 1996 Nantes,15-18.
13. GHEORGHIADE M., ZAROWITZ B. : Review of randomized trials of digoxin therapy in patients with chronic heart failure. A. Journal of Cardiology 1992, 69, 48G-63G.
14. GONZALEZ M.D., VASSALLE M. : Role of oscillatory potential and pacemaker shifts in digitalis intoxication of the sinoatrial node. Circulation 1993, 87 (5), 1705-1714.
15. GOUELLO J.P., VICTOR J., TADEÍ A. : Thrombopénie induite par un surdosage en digitoxine. Ann Cardiol Angéiol 1993, 42, 355.
16. HAÏAT R.- Digitaliques, l'ère de la digoxine . Frison-Roche, 1991
17. HAÏAT R. : Substances inotropes positives (digitoxine, digoxine). La revue du praticien, 06/06/01.
18. HARRY P. : Intoxication par les digitaliques . Cours du Diplôme Inter Universitaire de Toxicologie clinique 2000.

19. HARRY P. : Dosages toxicologiques en urgence: intérêt pratique. 6ièmes journées d'enseignement infirmier de réanimation de Brest: 26-27 septembre 1994.
20. HARRY P. : Prise en charge toxicologique spécifique. 3^{ème} journée d'Urgences des Pays de Loire. La Roche S/Yon 30 novembre 2000.
21. HICKEY AR., WENGER TL., CARPENTIER VP., et al. : Digoxin immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. *J Am Coll Cardiol* 1991, 17, 590.
22. KELLY R.A., SMITH T.W. : Cardiac glycosides. In: Gilman A.G, Goodman L.S, Rall T.W., Murad F.,eds. Goodman and Gilman's the pharmacologic basis of therapeutics. 9th ed. New York: McaGraw-Hill publishing, 1995-1996, 810-820.
23. KELLY R.A., SMITH T.W. : Digoxin in heart failure: implications of recent trials. *JACC* 1993, (22), n 4, 107A-112A.
24. KELLY RA., SMITH TW. : Recognition and management of digitalis toxicity. *Am J Cardiol* 1992, 69, 108G.
25. KIRKPADRICK CH. : Allergic histories and reactions of patients treated with digoxin immune Fab (ovine) antibody. *Am J Emergency Med* 1991, 9 (2 suppl 1), 7-10.
26. LAMBERT H., MANEL J., BELLOU A., EL KOUCH S. : Morbidité et mortalité par intoxications médicamenteuses aiguës en France. *La revue du praticien (Paris)*1997,47, 716-720.
27. LAPOSTOLLE F. : Conduite à tenir devant une intoxication digitalique. In : DHAINAULT J.F., PERRET C. (cds). *Traité de réanimation médicale*. Paris : Flammarion. 1998, 332-4.

28. LAPOSTOLLE F. : Intoxication digitalique aiguë. BISMUTH C. Toxicologie clinique; Flammarion 2000, 254-265.
29. LAPOSTOLLE F., ADNET F., BAUD F., LAPANDRY C. : Intoxications digitaliques :l'antidote existe. La revue du praticien- Médecine générale 2000, 14 n° 489, 345-47.
30. LAPOSTOLLE F., ADNET F., LAPANDRY C. : Modalités d'utilisation des principaux antidotes: La revue des SAMU 2000, 41-44.
31. LAPOSTOLLE F., GOURLAIN H., ADNET F., LAPANDRY C. : Identification des toxiques et dosage. Médecine d'urgence 1999 Elsevier,67-79.
32. LONGHURST JC., ROSS J. : Extracardiac and coronary vascular effects of digitalis.J Am Coll Cardiol 1985, 5 Suppl A, 91.
33. MORITZ J., DROY J.M. : Intoxication digitalique. Intoxications aiguës en réanimation.2ème édition Arnette 1999,409-423.
34. MURGATROYD F., GIBSON S., BAIYAN X., and all : Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Circulation.1999, 99, 2765-2770.
35. PACKER M., GHEORGHIAD E M., YOUNG J.B., et al. : Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. N. England J. Med.1993, 329, 1-7.
36. PEQUIGNOT F., JOUGLA E., LE TOULLEC A., BOVET M. : Mortalité par suicide chez les jeunes en France en 1997 et évolution depuis 1980. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire du 29 février 2000, n°9/2000, 1-5.

37. PERRY G., BROWN E., THORNTON R., and al.: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *The new england journal of medicine* 1997, vol 336, 8, 525-533.
38. ROY P.M., PINCON O., BLAY M., BRUHAT C., ALAMY J.P., LAGARCE L., DELHUMEAU A., LAINE-CESSAC P. : Fréquence des surdosages en digoxine aux Urgences. *JEUR* 2002,15, 1S98-1S101, 223.
39. STAIKOWSKY F., DESCRIMES N., et le Groupe d'Etude sur les Tentatives de Suicide dans les Services d'Urgences (GETSSU). : Les tentatives de suicide examinées dans les services d'urgences en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* du 21 décembre 1999, n°51/1999, 6-9.
40. TABOULET P. : Conduite à tenir et place des anticorps spécifiques devant une intoxication digitalique. BAUD F. *Réanimation des intoxications aiguës*. 150-157.
41. TABOULET P. :L'intoxication digitalique, encore trop de morts malgré l'efficacité des anticorps spécifiques. *La revue du praticien-médecine générale* 1993, 217, 35-41.
42. TABOULET P. : Place de l'analyse toxicologique aux urgences: *La revue des SAMU-2000*, 54-57.
43. TABOULET P., BISMUTH C. : Intoxications par les digitaliques. *Intoxications aiguës* :Ed Elsevier, Paris 1999, 223-231.
44. TABOULET P., BAUD F.J., BISMUTH Ch., VICAUT E. : Acute digitalis intoxication. Is pacing still appropriate? *J.Toxicol.-Clin. Toxicol.*, 1993, 2, 261-274.
45. TABOULET P., BAUD F.J., BISMUTH Ch. : Clinical features and management of digitalis poisoning. Rationale for immunotherapy. *J.Toxicol.-Clin. Toxicol.*, 1993, 2, 247-260.

46. THOMAS W., SMITH M.D., EDGAR : Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab fragments of digoxin-specific antibodies. *The New England journal of medicine* 1976, Vol 294, n°15, 797-800.
47. URETSKY B.F., YOUNG J.B., SHAHIDI E., and all.: on behalf of the PROVED investigative group, Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J.Am.Coll.Cardiol.*1993, 22, 955-62.
48. VIALA A. : *Eléments de toxicologie digitalique*. Editions médicales internationales, Paris 1998, 395-398.
49. WOFFORD JL., ETTINGER WH. : Risk factors and manifestations of digoxin toxicity in the elderly. *The american journal of medicine* 1991, 9 , (number 2 . supl 1), 11-15.
50. WOFFORD JL., HICKEY AR, ETTINGER WH., FURBERG CD. : Lack of age-related differences in clinical presentation of digoxin toxicity. *Arch Intern Med* 1992, 152, 2261.
51. YUSUF S., GARG R., HELD P., GORLIN R. : Need for a large randomized trial to evaluate the effects of digitalis on morbidity and mortality in congestive heart failure. *A. Journal of Cardiology* 1992.69, 64G-70G.

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

- Tableau 1 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques de la digoxine et de la digitoxine.
- Tableau 2 : Les principaux signes cliniques extra-cardiaques de l'intoxication digitalique.
- Tableau 3 : Manifestations cardiaques les plus fréquentes de l'intoxication digitalique.
- Tableau 4 : Les indications de l'immunothérapie dans l'intoxication digitalique.
- Tableau 5 : Estimation de la quantité de digitalique présent dans l'organisme..
- Tableau 6 : Nombre d'antécédents cardiologiques retrouvés chez un même patient.
- Tableau 7 : Répartition des différents types d'intoxications.
- Tableau 8 : Type de digitalique surdosé.
- Tableau 9 : Répartition des taux plasmatiques de digoxine.
- Tableau 10 : Evaluation du score de Glasgow.
- Tableau 11 : Nombre de facteurs pronostiques péjoratifs par patients.
- Tableau 12 : Caractéristiques des intoxications digitaliques aiguës.
- Tableau 13 : Comparaison des PA entre intoxications aiguës et chroniques.
- Tableau 14 : Comparaison des caractéristiques ECG entre intoxications aiguës et chroniques.
- Tableau 15 : Comparaison des traitements instaurés.
- Tableau 16 : Comparaisons entre les complications des intoxications aiguës et chroniques.
- Tableau 17 : Comparaison entre intoxication aiguë et chronique.
- Tableau 18 : Evolution de la demande de dosage digitalique entre 1995 et 2000.
- Tableau 19 : Résultats nationaux de l'étude du Dr Lapostolle (SAMU 93).

- Figure 1 : Cyclopentanoperhydrophénanthrène.
- Figure 2 : Digitoxigénine.
- Figure 3 : Digoxigénine.
- Figure 4 : Structure chimique des digitaliques.
- Figure 5 : Mécanisme d'action des digitaliques.
- Figure 6 : Traitement de l'intoxication digitalique aiguë.
- Figure 7 : Répartition entre les sexes.
- Figure 8 : Répartition par tranche d'âge.
- Figure 9 : Répartition des différents types d'antécédents.
- Figure 10 : Répartition des principaux antécédents cardiologiques.
- Figure 11 : Répartition des différents antécédents chez les patients
Cardiaques.
- Figure 12 : Répartition de la kaliémie.
- Figure 13 : Représentation de la créatininémie.
- Figure 14 : Les différents types de Bloc Auriculo-Ventriculaire.
- Figure 15 : Répartition des traitements.
- Figure 16 : Répartition des services d'hospitalisation après inclusion aux
Urgences.
- Figure 17 : Répartition des inclusions dans les services.
- Figure 18 : Mortalité à l'hôpital.
- Figure 19 : Comparaison de la répartition Homme/Femme entre
intoxications aiguës et surdosages.
- Figure 20 : Evolution de la demande de dosage digitalique entre 1995 et
2000.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	1
PLAN.....	3
INTRODUCTION.....	5
REVUE DE LA LITTERATURE SUR LES DIGITALIQUES.....	7
1. Généralités sur les des digitaliques.....	8
1.1 Origine et structure chimique.....	8
1.1.1 Origine.....	8
1.1.2 Structure chimique.....	8
1.2 Indications thérapeutiques.....	11
1.2.1 Les troubles du rythme supraventriculaire.....	11
1.2.2 L'insuffisance cardiaque.....	11
1.3 Contre indications.....	12
1.4 Mécanisme d'action.....	12
1.4.1 Actions cardiaques.....	13
1.4.1.1 Effets hémodynamiques.....	13
1.4.1.2 Effets électrophysiologiques.....	14
1.4.2 Actions extra-cardiaques.....	15
1.5 Métabolisme et pharmacocinétique des digitaliques.....	16
1.5.1 La digoxine.....	16
1.5.2 La digitoxine.....	18
1.5.3 Cinétiques des taux sanguins de digoxine et digitoxine.....	21
1.6 Le dosage plasmatique.....	21
2. Les circonstances de survenue du surdosage	22
2.1 L'intoxication aiguë volontaire.....	22
2.2 L'intoxication aiguë accidentelle.....	22
2.3 L'intoxication chronique.....	23
3. Mise en évidence du surdosage.....	24
3.1 Les signes cliniques.....	24
3.1.1 Signes extra-cardiaques.....	24
3.1.1.1 Troubles digestifs.....	24
3.1.1.2 Troubles visuels	24
3.1.1.3 Troubles neurologiques.....	25
3.1.1.4 La vasoconstriction artérielle.....	25

3.1.1.5	Troubles cutanés et musculaires.....	25
3.1.1.6	Troubles hématologiques.....	25
3.1.1.7	Troubles endocriniens.....	26
3.1.2	Manifestations cardiaques.....	28
3.1.3	Signes ECG.....	28
3.1.3.1	Les signes d'imprégnation.....	28
3.1.3.2	Les signes d'intoxication.....	29
3.2	La biologie.....	30
3.2.1	La digoxinémie.....	30
3.2.2	Les désordres hydroélectrolytiques.....	30
4.	Gravité du surdosage.....	31
4.1	Epidémiologie.....	31
4.2	Facteurs pronostiques.....	31
5.	Prise en charge de l'intoxication digitalique.....	33
5.1	Le traitement symptomatique.....	33
5.1.1	L'arrêt du traitement.....	33
5.1.2	La décontamination digestive.....	33
5.1.3	La correction des désordres métaboliques.....	34
5.1.4	La bradycardie.....	35
5.1.5	L'arythmie ventriculaire.....	35
5.1.6	La stimulation ventriculaire : le pacemaker.....	36
5.2	L'immunothérapie.....	37
5.2.1	L'historique.....	37
5.2.2	L'obtention des Fab.....	37
5.2.3	Le mécanisme d'action.....	38
5.2.4	Indications de l'immunothérapie.....	38
5.2.5	Le calcul de la valeur totale de digitalique dans l'organisme.....	42
5.2.6	La posologie.....	43
5.2.7	Evaluation de l'efficacité du traitement par Fab.....	43
5.2.7.1	Les critères cliniques.....	43
5.2.7.2	Les critères électrocardiographiques.....	44
5.2.7.3	Les critères biologiques	44
5.2.7.4	Les critères pharmacocinétiques.....	44

5.2.8 Les effets indésirables	44
METHODE.....	46
1. But de l'étude.....	47
2. Type de la méthode.....	47
3. Critères d'éligibilité.....	47
3.1 Inclusions.....	47
3.2 Exclusions.....	48
4. Recueil des données.....	48
4.1 L'identification du patient et ses antécédents.....	48
4.2 Les circonstances d'intoxications.....	49
4.3 L'examen médical.....	49
4.4 Les traitements reçus.....	50
4.5 Le devenir des patients	50
5. Méthodes statistiques.....	51
RESULTATS.....	52
1. Généralités sur la population étudiée.....	53
1.1 Répartition selon le sexe.....	53
1.2 Répartition en fonction de l'âge.....	53
1.3 Etude des antécédents.....	54
1.3.1 Analyse des antécédents cardiologiques.....	55
1.3.2 Les autres antécédents.....	57
2. Circonstances d'intoxications.....	59
2.1 Les différents types d'intoxications observés.....	59
2.2 Le type de digitalique.....	59
2.3 Le dosage du digitalique.....	60
2.3.1 Le dosage de digoxine.....	60
2.3.2 Le dosage de digitoxine.....	61
3. L'examen du patient à l'admission.....	61
3.1 L'analyse clinique et paraclinique.....	61
3.2 L'analyse biologique.....	62
3.2.1 La kaliémie.....	62
3.2.2 La fonction rénale.....	63
3.3 L'analyse de l'électrocardiogramme.....	64

4. Les traitements reçus.....	65
5. Le devenir des patients.....	66
5.1 Les services d'hospitalisation.....	66
5.2 La durée d'hospitalisation	69
5.3 La mortalité de la population étudiée.....	69
6. Présence de facteurs pronostiques péjoratifs.....	70
7. Analyse des intoxications aiguës.....	71
7.1 Caractéristiques générales.....	71
7.2 Analyse clinique et para-clinique.....	71
7.3 Analyse biologique.....	72
7.4 Analyse des ECG.....	72
7.5 Analyse des facteurs pronostiques péjoratifs.....	73
7.6 Le traitement.....	74
7.7 Complications dans les 24 heures.....	74
7.8 Le devenir de ces patients.....	75
7.8.1 Le lieu d'hospitalisation.....	75
7.8.2 La durée d'hospitalisation.....	75
7.9 La mortalité.....	75
7.10 Tableau récapitulatif des intoxications aiguës.....	75
8. Analyse des surdosages chroniques.....	77
8.1 Caractéristiques générales.....	77
8.2 Analyse clinique et para-clinique.....	77
8.3 Analyse biologique.....	78
8.4 Analyse des ECG.....	78
8.5 Analyse des facteurs pronostiques péjoratifs.....	78
8.6 Le traitement.....	79
8.7 L'apparition de complications.....	79
8.8 Le devenir.....	79
8.8.1 Les services d'hospitalisations.....	79
8.8.2 La durée d'hospitalisation.....	80
8.9 La mortalité.....	80
9. Comparaison entre intoxications aiguës et surdosages.....	81
9.1 Comparaison des caractéristiques générales.....	81
9.1.1 Le sexe.....	81

9.1.2 L'âge.....	82
9.2 Comparaison des caractéristiques cliniques et para-cliniques.....	82
9.2.1 L'état de vigilance.....	82
9.2.2 La fréquence cardiaque.....	82
9.2.3 La pression artérielle.....	83
9.3 Comparaison des résultats biologiques.....	83
9.3.1 Le dosage du digitalique.....	83
9.3.2 La kaliémie.....	84
9.3.3 La créatininémie.....	84
9.4 Comparaison de l'analyse ECG.....	85
9.5 Comparaison entre les traitements instaurés.....	85
9.6 L'apparition de complications.....	86
9.7 Comparaison du devenir des patients.....	87
9.7.1 La durée d'hospitalisation.....	87
9.7.2 La mortalité.....	87
9.8 Tableau récapitulatif des caractéristiques comparées.....	88
DISCUSSION.....	89
1. Généralités.....	90
1.1 Epidémiologie des tentatives de suicide en France.....	90
1.2 Epidémiologie des effets iatrogènes.....	90
1.3 Dosage plasmatique des digitaliques au laboratoire de Toxicologie du CHU de Nantes.....	91
2. Les limites de l'étude.....	93
3. Comparaison entre intoxications aiguës et surdosages.....	94
3.1 Caractéristiques générales.....	94
3.2 L'état clinique et para-clinique.....	94
3.3 La biologie.....	95
3.4 Le traitement.....	95
3.5 Le devenir des patients.....	95
4. Comparaison entre notre étude et les résultats nationaux.....	97
4.1 Présentation de l'étude nationale.....	97
4.2 Comparaison des résultats.....	97
4.2.1 Les données épidémiologiques.....	99

4.2.2	Les critères de gravité.....	99
4.2.3	Le traitement.....	99
4.2.4	Le devenir des patients.....	100
5.	Place des facteurs pronostiques péjoratifs de mort subite.....	100
5.1	L'utilisation des facteurs pronostiques péjoratifs pour évaluer la gravité du surdosage.....	100
5.2	Le respect des indications du Digidot® pour les intoxications aiguës.....	101
6.	Intérêt du dosage plasmatique.....	103
6.1	Lors d'une intoxication aiguë.....	103
6.2	Pour le suivi d'un patient traité par digitalique.....	104
	CONCLUSION.....	105
	REFERENCES.....	107
	LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	114
	TABLES DES MATIERES.....	117
	ANNEXES.....	124

ANNEXES

ECG

FC ___/min Espace PR ___sec

Bloc sinoauriculaire 3^{ème} degré

Bloc auriculoventriculaire 2^{ème} degré

Tachycardie / Fibrillation ventriculaire

•Traitements reçus

Entraînement électrosystolique interne

Anticorps antidigitaliques

Atropine

Autre traitement Préciser _____

- Si traitement par anticorps antidigitaliques

Dose d'anticorps perfusée : ___ flacons

(préciser si plusieurs administrations) _____

•Devenir du patient

Externe

Hospitalisation

en cardiologie

en soins intensifs

en réanimation

en médecine

en unité d'hospitalisation de courte durée

en chirurgie

Durée du séjour à l'hôpital : ___ jours

Complication (dans les 24 premières heures)

Préciser _____

Décès au cours de l'hospitalisation

NOM : AUBRET

PRENOM : FRANCOIS

TITRE

INTOXICATION DIGITALIQUE AU CHU DE NANTES :
COMPARAISON ENTRE INTOXICATION AIGUË ET
SURDOSAGE.

RESUME

A travers cette étude, nous avons essayé de comparer les critères de gravité, les facteurs pronostiques, le traitement et l'évolution des intoxications aiguës et des surdosages. L'intoxication aiguë est rare, elle est le plus souvent réalisée dans un but suicidaire. Son traitement repose sur l'immunothérapie. En l'absence de signes de gravité immédiate, l'indication d'un traitement par Fab se pose par l'accumulation de facteurs pronostiques péjoratifs. Le surdosage est plus fréquent. Il concerne une population âgée, polyopathologique ce qui entraîne un taux de mortalité élevé.

MOTS-CLES

Tentative de suicide

Surdosage

Antidote