

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR.B. BENZERJEB –TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
و البحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية
د.ب.بن زرجب- تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME EN PHARMACIE

THÈME :

**Le suivi thérapeutique pharmacologique de la
digoxine : intérêt des concentrations sériques
thérapeutiques basses**

Présenté par :

Sifoune Keltoum

Encadreur : Dr. Benaouda Amina

Maitre assistante en toxicologie

Année universitaire : 2014/2015

Remerciements

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à mon DIEU et grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma reconnaissance.

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma gratitude au docteur BENAOUA AMINA, ma directrice de mémoire, pour tout le soutien, l'aide, l'orientation, la guidance qu'elle m'a apportés durant toute l'année ainsi que pour ses précieux conseils et ses encouragements lors de la réalisation de mon mémoire.

Je remercie mes très chers parents, RAMDANE et GHALIA, qui ont toujours été là pour moi, « Vous avez tout sacrifié pour vos enfants n'épargnant ni santé ni efforts. Vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fier ».

Je remercie mes frères ABD ELGHAFOUR et AISSA pour leur encouragement. Je remercie très spécialement mon fiancé HAMDI SOUFIANE qui a toujours été là pour moi. Je tiens à remercier ma sœur SEDDAR ZOULEYKHA, pour son amitié, son soutien inconditionnel et son encouragement.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers les amies (Imane, Hanane, Houda, Karima, Hanane, Fatima, Amel, Lamia,...) et collègues qui m'ont apporté leur support moral et intellectuel tout au long de ma démarche.

Enfin, je voudrais remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à mes recherches et à l'élaboration de ce mémoire.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

Liste des abréviations

IC : insuffisance cardiaque
BAV : Bloc auriculo-ventriculaire
FA : Fibrillation auriculaire
IVG : Insuffisance ventriculaire gauche
IVD : Insuffisance ventriculaire droite
AVC : accident vasculaire cérébrale
ECG : électrocardiogramme
VES : volume du sang éjecté
FC : fréquence cardiaque
DC : débit cardiaque
HTA : hyper tension artérielle
IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion
AMM : autorisation de mise sur le marché
SNA : système nerveux autonome
AV : auriculo-ventriculaire
IV : intraveineux
Vd : volume de distribution
SNC : système nerveux central
DIG : digitalis investigation group
TSV : Tachycardies supra-ventriculaires
STP : Le suivi thérapeutique pharmacologique
TDM : Therapeutic Drug Monitoring
AC : anticorps
AG : antigène
PAL : phosphatase alcaline
ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
RIA : Radio-immunoassay
LCR : liquide céphalo-rachidien
EMIT : technique immuno-enzymatique-multiplié

Liste des abréviations

FPIA : Technique immunologique par polarisation en fluorescence

CEDIA : cloned enzyme immuno donor assay

DLIS : digoxine-like substances immunoréactives

LC : Chromatographie liquide

MS : spectrométrie de masse

Liste des figures

Figure 1 : Structure du cœur.....	14
Figure 2 : Conduction électrique du cœur.....	15
Figure 3 : Schéma d'une cellule cardiaque au repos (polarisée).....	16
Figure 4 : Schéma d'une cellule cardiaque durant la repolarisation.....	17
Figure 5 : Schéma d'une cellule cardiaque dépolarisée.....	17
Figure 6 : Les phases du potentiel d'action d'une cellule du muscle cardiaque.....	18
Figure 7 : Les phases du potentiel d'action d'une cellule du nœud SA.....	18
Figure 8 : Potentiel d'action myocardique (A) et conductances ioniques de la membrane du cardiomyocyte (B).....	19
Figure 9 : Couplage excitation contraction dans la cellule du muscle cardiaque.....	21
Figure 10 : Electrocardiogramme normale.....	22
Figure 11 : Publication de Leonhart Fuchs.....	34
Figure 12 : William Withering et son ouvrage.....	35
Figure 13 : Digitalis purpurea Figure.....	36
Figure 14 : Digialis lanata.....	36
Figure 15 : Cyclopentanoperhydrophenanthrène.....	36
Figure 16 : Structure des digitaliques.....	37
Figure 17 : Configuration cis et trans des noyaux A et B.....	37
Figure 18 : Mécanisme d'action des digitaliques.....	38
Figure 19 : Effets de la digitale sur la phase de repolarisation.....	42
Figure 20 : Vue d'ensemble des effets de la digoxine.....	45
Figure 21 : Métabolites de la digoxine et dela digitoxine.....	47
Figure 22 : Similarités de structure entre les digitaliques et les stéroïdes.....	67
Figure 23 : Représentation schématique d'une immunoglobuline.....	75
Figure 24 : La digestion papaïnique.....	75
Figure 25 : Mode d'action des Fab.....	76
Figure 26 : Graphe représentant le temps de prélèvement avant et après la phase de distribution.....	93

Liste des figures

- Figure 27** : Graphe de calcul de posologie de digoxine chez les patients insuffisants cardiaques prenant en compte la clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft et Gault, le poids et la taille selon le sexe. La posologie est déterminée par la zone de croisement de la droite poids-taille avec la valeur estimée de clairance (D'après Bauman JL et al.....95
- Figure 28** : Principe de la méthode EMIT (*Enzyme Multiplied Immunoassay Technics*).....108
- Figure 30** : courbe d'étalonnage.....111

Liste des tableaux

Tableau 1: Tableau récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques des digitaliques.....	49
Tableau 2: Demi-vie d'élimination en fonction de l'âge.....	50
Tableau 3: Posologie de la digoxine par voie orale chez l'enfant à fonction rénale normale.....	56
Tableau 4 : Dose approximative de DigiFab pour corriger les effets d'une surdose unique et massive de digoxine.....	79
Tableau 5 : Doses de DigiFab estimées chez l'adulte (en nombre de flacons) à partir de la concentration sérique de digoxine à l'état d'équilibre.....	80
Tableau 6 : Doses de DigiFab estimées chez les nourrissons et jeunes enfants (en mg) à partir de la concentration sérique de digoxine à l'état d'équilibre.....	80
Tableau 7 : Les calibrateurs Emit [®] 2000 Digoxine contenant les concentrations suivantes de digoxine.....	109
Tableau 8 : Valeur cible des contrôles de digoxine Emit [®] 2000 et leur plage tolérée.....	109
Tableau 9 : Composés ne perturbent pas le test.....	113
Tableau 10 : Composés présentant une réaction croisée.....	114
Tableau 11 : Précision.....	115
Tableau 12 : Exactitude.....	115

Table des matières

Liste des abréviations	1
Liste des figures	3
Liste des tableaux	5
Préambule	11

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Généralité

I.1. Anatomie et physiologie du cœur	14
I.1.1. Anatomie du cœur.....	14
I.1.1.1. Structure du cœur.....	14
I.1.1.2. Le système de conduction.....	15
I.1.2. Physiologie du cœur.....	16
I.1.2.1. Principes de l'électrophysiologie cardiaque.....	16
I.1.2.2. Electrocardiogramme.....	21
I.1.2.3. Genèse des arythmies.....	23
I.1.2.4. Caractéristiques de la pompe cardiaque.....	25
I.2. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque (IC)	26
I.2.1. Définition.....	26
I.2.2. Epidémiologie.....	26
I.2.3. Physiopathologie.....	27
I.2.4. Causes de l'insuffisance cardiaque.....	27
I.2.5. Symptômes.....	28
I.2.6. Facteurs de risque.....	29
I.2.7. Diagnostic.....	29
I.2.8. La stratégie thérapeutique.....	29
I.2.8.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).....	30
I.2.8.2. Les bêtabloquants.....	30
I.2.8.3. Diurétiques.....	30
I.2.8.4. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.....	31

Table des matières

I.2.8.5 Digitaliques.....	31
I.2.8.6 Dérivés nitrés.....	31
I.2.8.7 Inhibiteurs calciques.....	31
I.2.8.8 Anticoagulants.....	32
I.2.8.9 Anti arythmiques.....	32
Chapitre II : Digitaliques (digoxine)	
II.1.Historique.....	34
II.2. Origine.....	35
II.3. Structure chimique.....	36
II.4.Mécanisme d'action.....	38
II.5.Effets hémodynamiques.....	39
II.5.1.Effets cardiaques.....	39
II.5.1.1 Effet inotrope positif.....	39
II.5.1.2 Action électro-physiologique.....	40
II.5.1.3 Modifications électro-cardiographiques.....	41
II.5.2.Effets extracardiaques.....	43
II.5.2.1 Action vasculaire.....	43
II.5.2.2 Action sur le système nerveux central.....	44
II.5.2.3 Au niveau des reins.....	44
II.5.2.4 Action sur les autres viscères.....	45
II.6.Pharmacocinétique.....	45
II.6.1 Résorption digestive.....	45
II.6.2 Liaison protéique.....	46
II.6.3 Distribution.....	46
II.6.4.Métabolisme.....	46
II.6.5. Elimination.....	47
II.6.6. Cinétique des taux sanguins.....	47
II.6.7. Pharmacocinétique de la digoxine chez l'enfant.....	48
II.6.8. Facteurs susceptibles de modifier la tolérance et/ou la pharmacocinétique de la digoxine.....	49

Table des matières

II.6.8.1 Contexte clinique.....	49
II.6.8.2 Facteurs physiologiques.....	50
II.6.8.3 Etats pathologiques.....	52
II.7. Forme galénique, posologie, voie et mode d'administration.....	54
II.8. Indications thérapeutiques des digitaliques.....	56
II.8.1. Insuffisance cardiaque congestive.....	56
II.8.2. Troubles du rythme supra-ventriculaire.....	58
II.8.3. Interférence de la prise de digoxine sur certaines interventions thérapeutiques.....	58
II.9. Contre-indications.....	60
II.10. Interactions médicamenteuses.....	60
II.10.1 Médicaments modifiant l'absorption.....	60
II.10.2 Digitaliques et anti-arythmiques.....	61
II.10.3 Digitaliques et inhibiteurs calciques.....	62
II.10.4 Digoxine et Hypokaliémisants.....	63
II.10.5 Digoxine et inhibiteurs de l'enzyme de conversion.....	63
II.10.6 Digoxine et vasodilatateurs artériels.....	63
II.10.7 Digoxine et antagoniste de l'aldostérone.....	63
II.10.8 Digoxine et bêtabloquants.....	63
II.10.9 Digoxine et anti-inflammatoires.....	63
II.10.10 Digoxine et insuline.....	64
II.10.11 Digoxine et autres médicaments.....	64
II.11 Surdosage et intoxication.....	64
II.11.1 Le tableau clinique.....	64
II.11.1.1 Troubles extracardiaques.....	65
II.11.1.2 Troubles cardiaques.....	67
II.12 Traitement de l'intoxication.....	70
II.12.1. Traitement conventionnel.....	71
II.12.1.1 Diminution de l'absorption du digitalique.....	71
II.12.1.2 Augmentation de l'élimination du digitalique.....	71

Table des matières

II.12.1.3 Correction des désordres hydro-électrolytiques.....	71
II.12.1.4 Traitement des troubles du rythme et de la conduction.....	72
II.12.1.5 Entraînement électro-systolique externe.....	73
II.12.2. Traitement spécifique.....	74
II.12.2.1 Obtention des Fab.....	74
II.12.2.2 Pharmacocinétique.....	75
II.12.2.3 Présentation.....	76
II.12.2.4 Indication.....	76
II.12.2.5 Utilisation clinique et posologie.....	77
II.12.2.6 Effets indésirables.....	81
 Chapitre III : Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP)	
III.1. Généralités.....	84
III.2. le suivi thérapeutique de la digoxine.....	87
III.2.1. fondements de la surveillance thérapeutique de la digoxine.....	87
III.2.2 Objectif thérapeutique de la digoxinémie.....	89
III.2.3. Influence du sexe sur la digoxinémie.....	91
III.3 Réalisation du STP de la digoxine.....	92
III.3.1. Prélèvement, transport et conservation.....	92
III.3.2. Interprétation des résultats.....	93
III.3.2.1 Les paramètres utilisés pour l'interprétation des résultats.....	93
III.3.3 Méthodes de dosage.....	97
III.3.3.1 Méthodes immunologique de type ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).....	98
a. Le conjugué est un digitalique marqué avec une enzyme.....	98
b. Les anticorps sont conjugués à une bêta galactosidase.....	98
III.3.3.2 Méthode immunologique par compétition.....	98
a. Radio-immunoassay (RIA).....	98
b. Dosage par méthodes non isotopiques en phase homogène.....	99
c. Dosage par méthodes non isotopiques en phase hétérogène.....	101
d. Réflectométrie.....	101
III.3.3.3 Méthodes chromatographiques.....	102

Table des matières

a. Chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC-Fluorescence).....	102
b. Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS).....	102
c. Chromatographie liquide en tandem (LC/MS/MS).....	102
III.4 Dosage de la digoxine en médicolégal	103
Chapitre IV : étude de quelque cas	
IV.1. Matériels et méthodes	106
IV.1.1. Recueil des cas.....	106
IV.1.2. Recueil des informations.....	106
IV.1.3. Prélèvement.....	106
IV.1.4. Dosage de la digoxine par méthode EMIT (E-VIVA).....	107
IV.1.4.1. Principe du dosage.....	107
IV.1.4.2. Composants du dosage.....	108
IV.1.4.3 Préparation et conservation des composants du test.....	109
IV.1.4.4. Petit matériel requis pour les analyses.....	109
IV.1.4.5. Protocole opératoire.....	110
IV.1.4.6. Paramétrage.....	111
IV.1.4.7. Performance du dosage de la digoxine EMIT.....	112
IV.2. Etudes de quelques cas	116
IV.2.1 Interprétation de la digoxinémie en fonction du nouvel intervalle (0,5- 1,2) ng/ml.....	116
IV.2.1.1 Patients ayant une digoxinémie comprise entre 1,2 et 2 ng/ml.....	116
IV.2.1.2 Patients ayant une digoxinémie comprise entre 0,5 et 0,8 ng/ml.....	116
IV.2.2. Relation entre la concentration plasmatique de la digoxine et les facteurs intra et inter individuels.....	117
IV.2.2.1 Relation entre digoxinémie, posologie, âge et clairance rénale.....	117
IV.2.2.2. Cas isolé.....	117
Conclusion générale.....	118
Bibliographie.....	119
ANNEXE.....	129

Préambule

L'insuffisance cardiaque est une maladie grave et fréquente. C'est la troisième cause de mortalité cardiovasculaire, derrière les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les infarctus du myocarde. Selon la Société européenne de Cardiologie, elle touche 1% à 2% de la population adulte et plus de 10% des plus de 70 ans. [Ducreuzet E.2014]

Définie comme l'état pathologique dans lequel une anomalie de la fonction cardiaque est responsable de l'incapacité du cœur à assurer un débit circulatoire eu égard aux besoins métaboliques de l'organisme et/ou dans lequel le cœur pourvoit aux besoins mais avec des pressions de remplissage anormalement élevées, l'insuffisance cardiaque est l'aboutissement de la plupart des maladies cardiaques.

La stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque a considérablement évolué ces dix dernières années. Aux classiques diurétiques associés aux digitaliques sont venus s'ajouter l'exercice physique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), certains bêtabloquants, la spironolactone et dans quelques rares cas les antagonistes de l'angiotensine 2. [Pouchain.2003]. Les dernières recommandations européennes concernant le traitement exigent la prescription de digoxine lorsque s'associe une fibrillation atriale à l'insuffisance cardiaque, mais aussi chez tout patient symptomatique en rythme sinusal pour améliorer les symptômes et la morbidité [JUILLIERE Y.2005]

La digoxine est, avec les diurétiques, le plus vieux traitement utilisé dans l'insuffisance cardiaque. Elle a résisté à l'arrivée des bloqueurs neuro-hormonaux et à l'échec des autres inotropes positifs. La grande étude DIG [The Digitalis Investigation Group.1997] a montré que ce produit n'altérait pas la survie des patients insuffisants cardiaques en rythme sinusal traités par IEC et par diurétiques. De plus, elle a montré que la prescription de digoxine avait un effet favorable sur la morbidité en réduisant le nombre des hospitalisations liées à la maladie, [JUILLIERE Y.2005]. A l'inverse, l'étude RADIANCE avait montré que, les malades sous digoxine, l'arrêt de ce traitement diminuait fortement les possibilités d'effort et multipliait par 6 la fréquence de l'aggravation de l'IC.

On a longtemps considéré que l'efficacité de la digoxine était obtenue dans une zone thérapeutique de digoxinémie comprise entre 0,8 et 2 ng/mL. Des études (DIG, 1997, RATHORE SS et al, 2003, Afssaps, 2010) ont montré que l'effet favorable constaté avec la digoxine l'est pour des concentrations sériques beaucoup plus faibles (0,86 ng/mL au premier mois de traitement, puis 0,80 ng/mL après 12 mois) [JUILLIERE Y.2005] et que la mortalité apparaît étroitement corrélée aux taux de digoxinémie.

Suite à la recommandation de l'European Society of Cardiology (ESC) relative au diagnostic et au traitement de l'insuffisance cardiaque, l'AFSSAPS recommande de porter une attention particulière aux concentrations sériques thérapeutiques de digoxine qui sont désormais comprises entre 0,6 et 1,2 µg/l (AFSSAPS, 2010). Pour cela, le présent travail se propose de revoir les fourchettes thérapeutiques de digoxinémie jusque là adoptée à notre niveau d'autant plus que, les effets secondaires de la digoxine sont plus fréquents et leurs conséquences plus graves chez la personne âgée, cela est dû à la fois à une fragilité accrue du sujet âgé, à la présence de plusieurs pathologies et à l'association de plusieurs médicaments d'où l'importance de l'étude des interactions médicamenteuses, mais aussi à des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au vieillissement des différents organes et fonctions. Une adaptation posologique est donc nécessaire en tenant compte de la masse corporelle, de la fonction rénale, du dosage électrolytique et surtout du dosage de la digoxinémie.

Préambule

Le dosage de la digoxinémie constitue un outil très utile dans le suivi des patients sous digoxine mais qui n'est pas souvent sollicité par les cardiologues, bien que la digoxine soit toujours prescrite et responsable d'une toxicité assez importante chez ces patients. Il nous a paru alors intéressant de susciter la demande par les cardiologues, de relancer le suivi thérapeutique de la digoxine chez les patients tout en prenant compte des différents facteurs intrinsèques ou extrinsèques qui peuvent interférer ; et enfin de revoir l'interprétation des résultats obtenus par rapport à la fourchette proposée par différentes études afin d'évaluer l'intérêt pratique de cette dernière.

Le présent mémoire s'articule autour de 2 axes principaux :

La première partie comporte trois chapitres:

- Un premier chapitre évoquant des notions théoriques sur le fonctionnement du cœur, ainsi que sa physiopathologie puis l'insuffisance cardiaque et son traitement.
- Un deuxième chapitre comportant une monographie sur les digitaliques en particulier la digoxine, évoquant son devenir dans l'organisme, son mécanisme d'action, ses principales indications dans le traitement de l'insuffisance cardiaque associée à une fibrillation auriculaire, ses effets secondaires et le traitement lors des intoxications et surdosages thérapeutiques.
- Un troisième chapitre montrant l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique de la digoxine avec tous les paramètres utilisés pour une bonne interprétation des résultats, l'étude des interactions médicamenteuses et les méthodes analytiques de son dosage.

La deuxième partie comporte l'étude pratique de quelques cas réalisée chez des patients en insuffisance cardiaque associée à une fibrillation auriculaire chez lesquels un suivi thérapeutique de la digoxine a été effectué, à la recherche d'une digoxinémie faible pour un effet thérapeutique maximal, en passant par l'étude de l'influence des variations intra et inter individuelles sur la concentration plasmatique de la digoxine (âge, poids, sexe, posologie, bilan biologique, pathologies associées) mais aussi l'étude des interactions médicamenteuses influençant cette dernière.



Chapitre I :
Généralité

I.1. Anatomie et physiologie du cœur :

I.1.1. Anatomie du cœur :

I.1.1.1. Structure du cœur : [René St-J, 2014]

Le cœur est un muscle qui se contracte sans cesse, dès les premiers mois de notre conception jusqu'à notre mort. Dans une vie entière, il battra environ 3 milliards de fois. Il a pour fonction de pomper et propulser le sang vers tous les organes de notre corps. Il pompe environ **5 litres de sang** à la minute.

Le cœur comporte quatre cavités : deux **oreillettes** et deux **ventricules**. À chaque battement, il y a d'abord les oreillettes qui se contractent et forcent plus de sang dans les ventricules qui se contractent à leur tour et propulsent le sang vers tout le corps. Mais le mouvement du sang se fait en circuit fermé, car il n'y a pas de communication entre la partie droite et la partie gauche du cœur (**Figure 1**).

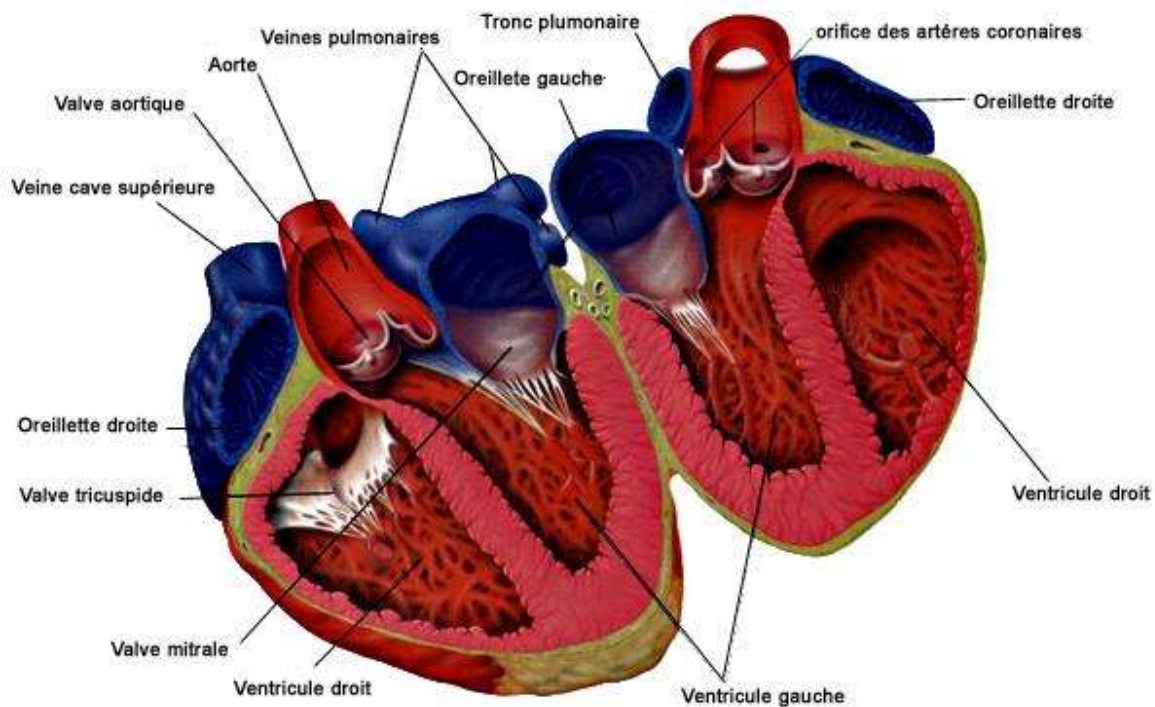


Figure 1 : Structure du cœur

Le sang non oxygéné entre dans l'oreillette droite par les **veines caves** supérieure et inférieure. Les oreillettes se contractent et le sang dans l'oreillette droite passe alors dans le ventricule droit. À l'entrée du ventricule droit, il y a une valve, la **valve tricuspide** (ou **auriculo-ventriculaire**) qui empêche le reflux du sang vers l'oreillette droite. Lorsque les ventricules se contractent, le sang est ensuite dirigé, dans l'**artère pulmonaire**, vers les poumons pour y être oxygéné. Juste à l'entrée de l'artère pulmonaire, il y a une autre valve, la **valve sigmoïde** (ou **pulmonaire**) qui prévient le reflux du sang dans le ventricule droit. Puis, le sang revient au cœur dans l'oreillette gauche par la **veine pulmonaire**. Lors de la contraction auriculaire, le sang dans l'oreillette gauche passe dans le ventricule gauche, et là aussi il y a une valve qui prévient le reflux du sang vers l'oreillette, c'est la **valve mitrale** (ou **auriculo-ventriculaire**).

Finalement, lors de la contraction ventriculaire, le sang est propulsé dans l'**aorte** et se dirigera vers tout le corps. Encore une fois, il y a une valve juste à l'entrée de l'aorte, la **valve aortique**, qui prévient le reflux du sang dans le ventricule gauche.

Tout ceci, bien sûr, se passe en moins d'une seconde, ou environ une seconde en comptant le temps de relaxation du cœur. La phase de contraction du cœur se nomme la **systole**, et la phase de relaxation se nomme la **diastole**. Cette succession de systoles et diastoles se produit de façon autonome. En effet, le cœur bat par lui-même, tout ce qu'il a besoin pour battre c'est du sang bien oxygéné, et ayant suffisamment de nutriments, circulant dans son propre muscle. En passant, la circulation sanguine dans le cœur lui-même se nomme la circulation **coronaire**. L'automatisme du cœur relève de deux principales structures : le nœud sinusal et le réseau de **Purkinje** qui innerve le muscle cardiaque des ventricules.

1.1.1.2 Le système de conduction :

Certains myocytes spéciales assurent la conduction électrique intracardiaque (figure 2). Le nœud sinusal est située à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite et assure la fréquence cardiaque. L'impulsion électrique va se propager dans les deux oreillettes jusqu'au nœud auriculo-ventriculaire. Ce dernier est la seule connexion électrique possible entre les oreillettes et les ventricules, qui sont par ailleurs séparés par un anneau fibreux AV. Le nœud AV est situé à la base de l'oreillette droite ; juste au dessus de la valvule septale de la valvule tricuspide. Le faisceau de His part du nœud AV ; descend le long du septum membraneux et divise en une branche droite et une branche gauche. Cette dernière se divise ensuite en deux branches antérieure gauche et postérieure gauche. Le réseau de Purkinje qui fait suite aux branches droite et gauche diffuse enfin les impulsions électriques dans l'endocarde des ventricules droit et gauche. [David E.2006]

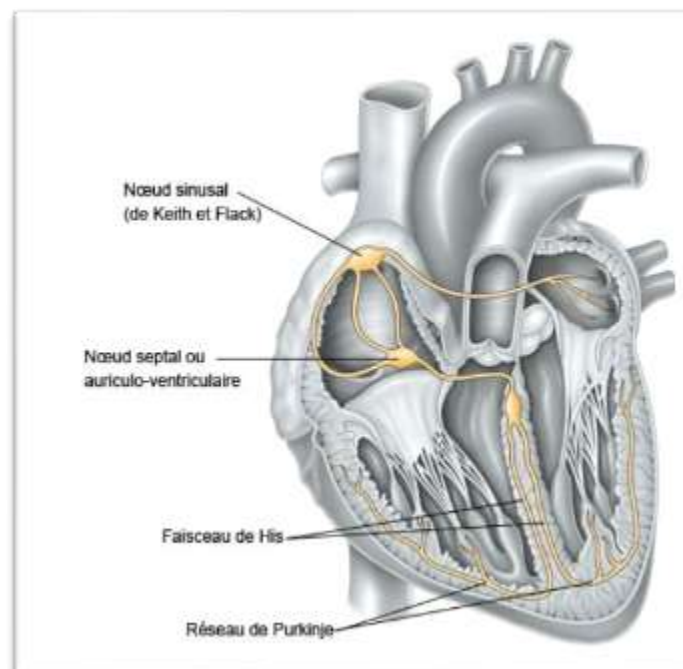


Figure 2 : Conduction électrique du cœur

I.1.2. Physiologie du cœur :

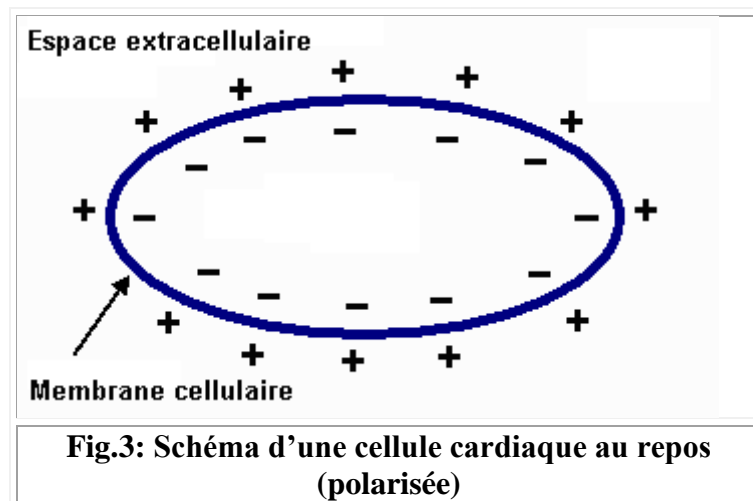
I.1.2.1. Principes de l'électrophysiologie cardiaque :

✚ *Les bases de l'excitabilité de la membrane cellulaire cardiaque* : [Lessard Y, 2009]

Comme c'est le cas pour toutes les cellules excitables, les propriétés des cellules cardiaques dépendent des interactions entre les multiples charges électriques des milieux intra- et extracellulaires. Lorsqu'un stimulus électrique excite une cellule cardiaque, un grand nombre d'ions pénètre dans la cellule à travers des canaux ioniques spécifiques. Ce sont principalement des canaux pour le sodium Na^+ , le potassium K^+ et le calcium Ca^{++} .

➤ La polarisation membranaire :

Dans la cellule cardiaque au repos, la charge positive nette entre les espaces extra- et intracellulaire est en faveur de l'intracellulaire. Pour résumer, ceci est le résultat d'un équilibre électrochimique entre plusieurs ions diffusibles à travers la membrane cellulaire cardiaque. En simplifiant, on peut dire que la membrane cellulaire cardiaque au repos est principalement perméable aux ions potassium dont la concentration intracellulaire est très supérieure à la concentration extracellulaire. Il s'ensuit un flux sortant d'ions potassium positifs qui n'est pas complètement contrebalancé par le flux entrant des ions potassium rappelés par l'excès de charges négatives internes que leur départ a engendré. En conséquence, au repos, la membrane cellulaire cardiaque est légèrement et uniformément positive à l'extérieur et uniformément négative à l'intérieur. C'est l'état de polarisation de la cellule (**Figure 3**).



➤ La dépolarisation :

Lorsqu'elle est stimulée, la cellule cardiaque se dépolarise, c'est-à-dire que la perméabilité de la membrane augmente et des ions positifs, principalement le sodium et dans certaines cellules le calcium, dont les concentrations extracellulaires sont supérieures aux concentrations intracellulaires, entrent dans la cellule. La membrane cellulaire devient négative à l'extérieur et positive à l'intérieur (**Figure 4 et 5**).

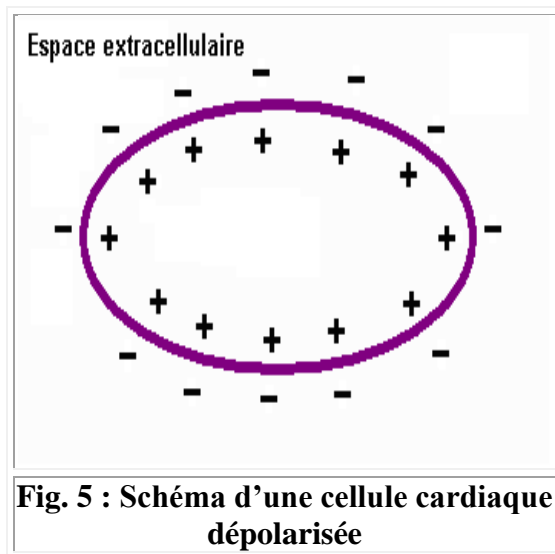


Fig. 5 : Schéma d'une cellule cardiaque dépolarisée

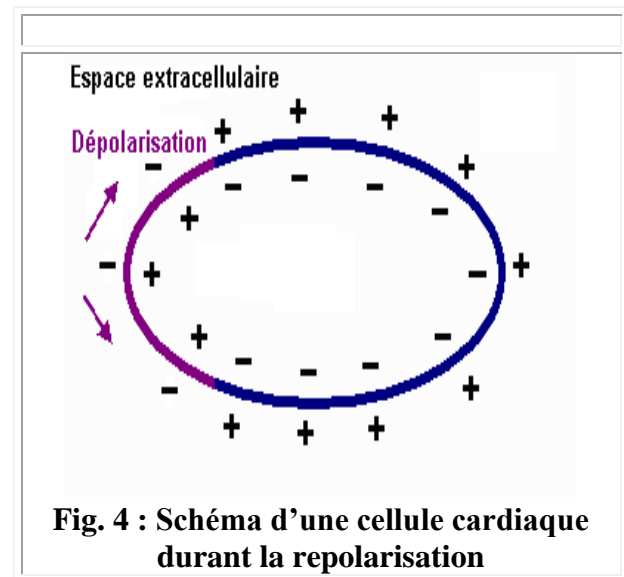


Fig. 4 : Schéma d'une cellule cardiaque durant la repolarisation

➤ La repolarisation :

La membrane cellulaire perd alors sa perméabilité au sodium et au calcium. L'ouverture de canaux potassiques permet le flux sortant d'ions potassium positifs dans le sens du gradient de concentration et dans le sens du gradient électrique. La restitution de la polarité de la membrane cellulaire cardiaque est appelée la repolarisation. Cette étape peut être vue comme une vague de positivité enveloppant les cellules. En conséquence, l'extérieur de la cellule est à nouveau uniformément positif. Il y a, en outre, restauration de la distribution ionique membranaire de repos : le sodium est pompé à l'extérieur de la cellule en échange du potassium. Des pompes et échangeurs calciques rediminent la concentration en ions calciques libres dans le cytoplasme.

✚ *Le Potentiel d'action des cellules cardiaques :*

Au repos, le potentiel transmembranaire de la cellule cardiaque varie entre -70 et -90 millivolts selon le type de cellule. L'excitation de la membrane cellulaire engendre un potentiel d'action. Le potentiel d'action est une perturbation dans la distribution des charges ioniques entre l'extérieur et l'intérieur de la membrane cellulaire (figure 8). Cette perturbation correspond à l'enchaînement dépolérisation puis repolarisation cellulaire que nous venons de décrire. Sur le tracé d'enregistrement d'un potentiel d'action, on peut distinguer 5 phases de la phase 0 à la phase 4 (**Figure 6 et 7**). [Lessard Y, 2009]

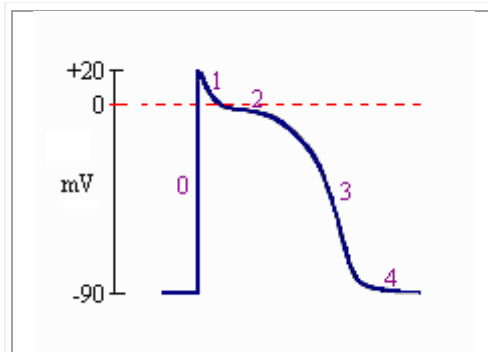


Fig. 6 : Les phases du potentiel d'action d'une cellule du muscle cardiaque

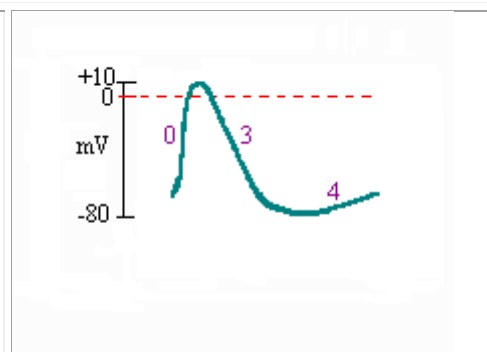


Fig. 7 : Les phases du potentiel d'action d'une cellule du nœud SA

Phase 0: dans les cellules myocardiques des oreillettes et des ventricules, la dépolarisation brusque de la membrane est due à une ouverture des canaux sodiques et à un afflux de Na^+ vers l'intérieur de la cellule (I_{Na}). Dans le nœud du sinus et dans le nœud atrio-ventriculaire, au contraire, la dépolarisation est liée à l'ouverture des canaux calciques (I_{Ca}).

Phase 1: le début de la repolarisation est démarré par la fermeture des canaux Na^+ ou Ca^{2+} , et l'ouverture partielle des canaux potassiques.

Phase 2: le plateau de la repolarisation est une phase d'équilibre électrique entre l'influx de Na^+ et de Ca^{2+} qui rentrent dans la cellule et l'efflux de K^+ qui en sort.

Phase 3: la repolarisation est terminée par la fermeture des canaux Na^+ et Ca^{2+} et l'ouverture des canaux potassiques qui assurent un efflux massif de K^+ .

Phase 4: les cellules myocardiques des oreillettes et des ventricules restent normalement hyper polarisées par la pompe Na/K dépendant de l'ATP. Le potentiel de repos de la membrane myocardique est de -65 à -95 mV. Dans le nœud sinusal et le nœud atrio-ventriculaire (AV), le potentiel de repos n'est que de -50 mV; les cellules du nœud sinusal et du nœud AV se dépolarisent spontanément jusqu'à atteindre le seuil de dépolarisation brusque qui initie le potentiel d'action; la dépolarisation spontanée est le résultat des courants I_{Ca} , I_{K} et I_{f} . [Chassot.PG 2012]

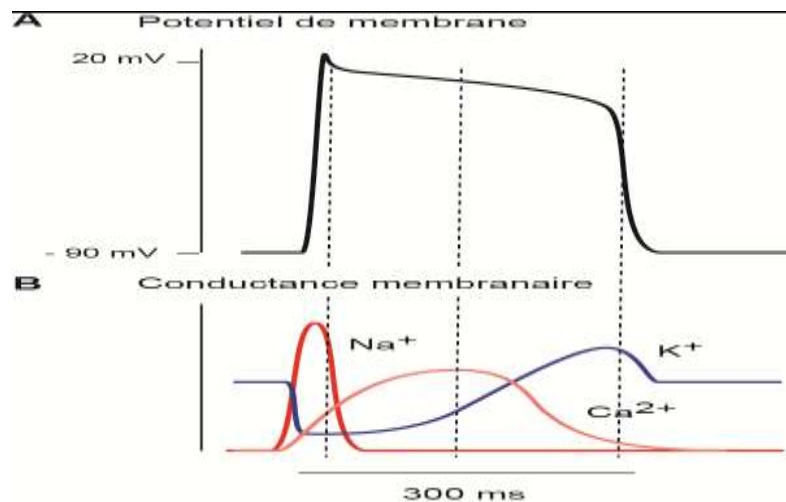


Figure 8 : Potentiel d'action myocardique (A) et conductances ioniques de la membrane du cardiomyocyte (B)

✚ *les propriétés électriques des cellules cardiaques* : [Lessard Y, 2009]

Le muscle cardiaque présente les propriétés physiologiques suivantes : automatisme, excitabilité, conductivité, contractilité et tonicité.

Les deux dernières propriétés sont de nature mécanique. Nous parlerons surtout des trois premières propriétés qui sont de nature électrique et déterminent les mécanismes de formation et de conduction de l'influx cardiaque.

➤ **Automatisme :**

Toutes les cellules cardiaques présentent un seuil d'automatisme mais seules certaines cellules dites automatiques sont capables de l'atteindre spontanément. Dans les conditions physiologiques, les cellules non automatiques atteignent ce seuil sous l'effet de la stimulation électrique des cellules voisines. Elles peuvent aussi atteindre ce seuil sous l'effet d'une stimulation électrique externe ou l'atteindre spontanément dans le cas d'une maladie, d'une hyperactivité du système nerveux orthosympathique ou sous l'effet d'une drogue. Le battement spontané des cellules automatiques résulte de la dépolarisation membranaire diastolique spontanée lente de la phase 4 du potentiel d'action. Cette dépolarisation spontanée est la plus pentue dans certaines cellules automatiques du nœud SA et ces cellules constituent le pacemaker physiologique du cœur qui entraîne la dépolarisation de toutes les autres cellules cardiaques. Les autres cellules automatiques constituent des pacemakers latents qui peuvent prendre la commande cardiaque dans des conditions pathologiques.

➤ **Excitabilité et période réfractaire :**

La capacité de répondre à un stimulus et d'engendrer un potentiel d'action est appelée excitabilité. C'est aussi la capacité de répondre à un influx cardiaque propagé depuis une cellule voisine. Comme nous l'avons vu précédemment, le potentiel d'action lui-même est le stimulus qui amène le potentiel transmembranaire des cellules voisines à son potentiel seuil et ce processus se répète jusqu'à ce que le cœur entier soit dépolarisé. Cette propriété est inhérente aussi bien aux cellules du tissu nodal et de conduction spécialisée qu'aux cellules myocardiques.

La période réfractaire correspond à l'état d'inexcitabilité d'une cellule qui suit une excitation spontanée ou passive. La cellule est inexcitable tant que la repolarisation est incomplète car les courants sodiques rapides I_{Na} et calciques lents I_{Ca} sont inactivés. Le voltage de l'intérieur de la cellule n'est pas devenu suffisamment négatif pour initier ou propager un potentiel d'action. La période réfractaire est reliée à l'excitabilité en ce que la cellule est inexcitable quand le voltage est moins négatif que le seuil de potentiel mentionné précédemment. Cette période est connue comme la période réfractaire absolue et correspond à la phase 2 et au début de la phase 3 du décours du potentiel d'action. L'état de période réfractaire absolue est suivi par la période réfractaire relative lorsque la cellule est capable de répondre à un stimulus plus fort que la normale. A mesure que le voltage de la cellule devient plus négatif à la fin de la phase 3, le potentiel transmembranaire peut ne pas avoir atteint sa valeur normale de repos mais être cependant suffisamment négatif pour qu'un stimulus puissant puisse évoquer une réponse.

➤ **Conduction :**

La conduction de l'influx cardiaque résulte de la propagation de l'activité électrique d'une cellule spécialisée à une autre et finalement aux cellules myocardiques elles-mêmes. La vitesse de conduction est reliée à la valeur du potentiel transmembranaire de repos quand le potentiel d'action commence. Dans les cellules où le potentiel transmembranaire de repos est moins négatif, la pente de la phase 0 est diminuée et la vitesse de conduction est plus faible.

✚ **les propriétés mécaniques des cellules cardiaques :**

➤ **Mécanisme régulant la contractilité cardiaque (Couplage excitation-contraction – relaxation)** [Cellules myocardiques et contraction du cœur]

Les événements cellulaires de la contraction du muscle cardiaque sont comparables à ceux du muscle squelettique. La propagation du potentiel d'action, arrivant d'une cellule voisine et gagnant le sarcolemme et les tubules T, initie la contraction.

Dans un premier temps, la dépolarisation de la membrane des tubules T provoque l'ouverture de canaux calciques sensibles à la tension (récepteurs aux dihydropyridines). Ceci induit un courant calcique entrant transmembranaire, qui provoque l'activation des récepteurs à la ryanodine (RyR2) localisés dans la membrane des citernes latérales du réticulum sarcoplasmique. Ceci provoque la libération de calcium du réticulum vers le cytoplasme (figure 9). Ce processus dans lequel l'entrée de calcium extracellulaire induit le relargage du calcium sarcoplasmique est qualifié de *Calcium induced calcium release*.

L'augmentation de la concentration cytosolique en calcium permet la libération des sites de combinaison de l'actine à la myosine et donc l'enchaînement des processus moléculaires de la contraction musculaire.

La contraction dure tant que la concentration cytoplasmique de Ca^{2+} reste élevée.

La relaxation se produit lorsque le taux de Ca^{2+} diminue par séquestration dans le réticulum sarcoplasmique (Ca^{2+} – ATPase) ou par expulsion de la cellule (Ca^{2+} – ATPase ou échangeur).

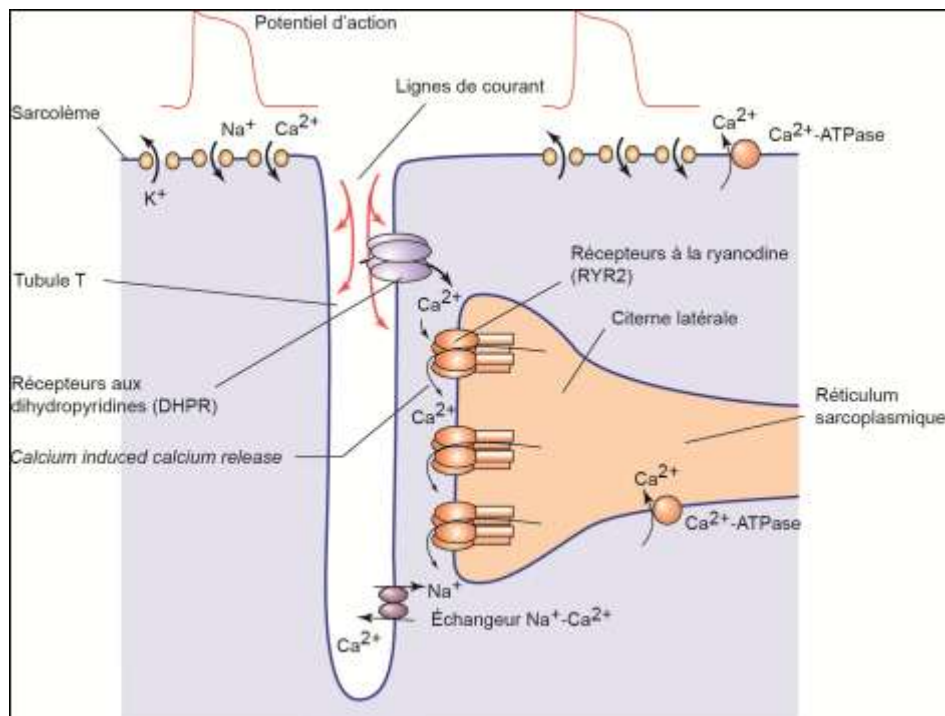


Figure 9 : Couplage excitation contraction dans la cellule du muscle cardiaque

1.1.2.2. Electrocardiogramme:

Un électrocardiogramme (ECG) est un examen médical qui étudie l'activité électrique du cœur. " Il permet aussi de chercher des signes de surcharge du cœur (au niveau des ventricules et des oreillettes), ou de voir s'il y a des signes de souffrance myocardique" [Mansourati Pr.2013]

✚ Lecture de l'électrocardiogramme : [Briand F.2005]

L'ECG classique enregistre la dépolarisation et la repolarisation du massif musculaire auriculaire et du massif musculaire ventriculaire. L'ECG ne permet pas d'enregistrer l'activité électrique spécifique du tissu de conduction, nœud d'Aschoff-Tawara, nœud sinusal, tronc du faisceau de His... Ces phénomènes sont suivis d'un repos électrique, la ligne de base étant isoélectrique qui correspond à la diastole.

1. Onde P : Elle est liée à la dépolarisation auriculaire. C'est une onde de petite amplitude, arrondie, parfois diphasique. Le rythme physiologique est dit sinusal. Dans ce cas les ondes P auriculaires précèdent régulièrement les complexes ventriculaires. Les ondes P dites « sinusales » sont toujours positives en D1 et en D2. La repolarisation auriculaire n'est pas visible sur l'ECG normal car elle est masquée par la dépolarisation ventriculaire.

2. Intervalle P-Q : C'est un court segment iso électrique qui sépare l'onde P du complexe ventriculaire.

3. Complexe QRS : Il témoigne de la dépolarisation ventriculaire, et se compose de plusieurs déflexions rapides :

***L'onde Q** : Physiologiquement, elle est de faible amplitude (moins du tiers du complexe QRS) et de durée brève (inférieure à 0,04 seconde).

***L'onde R** : Elle est par définition la première onde positive, qu'elle soit ou non précédée d'une onde Q. Lorsqu'il existe deux ondes positives, la seconde est dénommée R'.

***L'onde S** : est une onde négative qui fait suite à une onde R.

L'onde Q, l'onde S, ou les deux peuvent manquer. Lorsque le complexe se résume à une seule onde négative il est dénommé onde QS.

***Point J** : c'est le point de jonction entre la fin du QRS et la ligne isoélectrique. Il marque le début du segment ST. Ce point est normalement sur la ligne isoélectrique.

***Segment ST** : il correspond au début de la repolarisation ventriculaire. Il est généralement isoélectrique et suit horizontalement la ligne de base.

***Onde T** : elle est le témoin électrique de la repolarisation ventriculaire. Sa durée est imprécise du fait de sa fin progressive. Elle est généralement dirigée dans le même sens que le complexe QRS. Sa forme est asymétrique, avec un premier versant en pente faible, un sommet arrondi et un 2ème versant descendant en pente rapide.

***Onde U** : c'est une onde positive de faible amplitude, inconstante, qui débute à la fin de l'onde T, et dont l'origine demeure discutée.

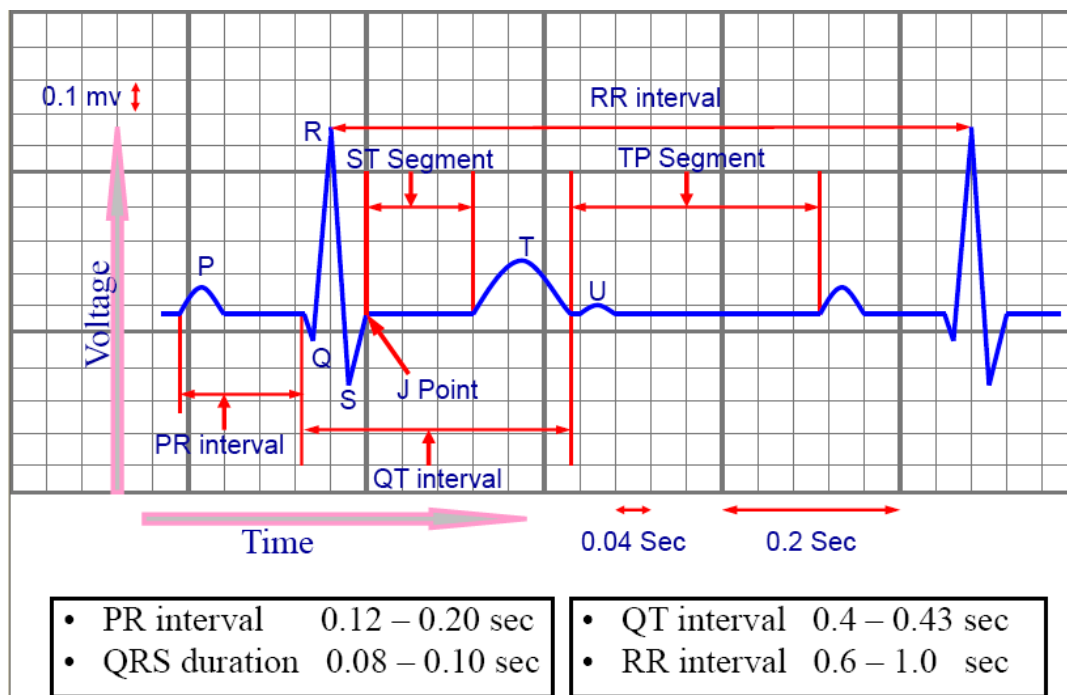


Figure 10 : Electrocardiogramme normale

I.1.2.3. Genèse des arythmies :

Une **arythmie cardiaque** est un problème dû à un fonctionnement anormal de l'électricité cardiaque. Le cœur bat normalement entre 50 et 80 fois à la minute au repos. Une arythmie peut ralentir les battements cardiaques (bradycardie, soit moins de 50 battements à la minute), les accélérer (tachycardie, soit plus de 100 battements à la minute) ou provoquer un rythme irrégulier (fibrillation auriculaire, extrasystole). [Maladies cardiovasculaires. 2015]

Bradycardies : [Blankoff R.2014]

Il y a bradycardie lorsque le sang circule à moins de 60 battements de cœur la minute. Un rythme cardiaque plus lent que la normale ne met pas nécessairement la vie en danger. Il peut même être le signe d'une excellente santé du cœur. Certains athlètes, par exemple, ont une fréquence cardiaque au repos de 40 battements par minute et ont une forme physique remarquable.

Par contre, dans les cas où le cœur n'arrive pas à alimenter adéquatement les organes en oxygène, on parle de bradycardie symptomatique. Les formes suivantes sont les plus courantes :

➤ **Dysfonctionnement du nœud sino-auriculaire :** [Blankoff R.2014]

Cela cause généralement un battement cardiaque inférieur à 50 à la minute. La cause la plus courante est un tissu cicatriciel qui perturbe ou remplace le nœud sino-auriculaire;

➤ **Bloc auriculo-ventriculaire (BAV) :** [Blankoff R.2014]

Ce défaut de transmission de l'influx électrique (ralentissement, interruptions occasionnelles ou interruption complète) entre les oreillettes et les ventricules cause un ralentissement des battements du cœur.

Tachycardies :

Il y a tachycardie lorsque le cœur bat à un rythme supérieur à 100 pulsations à la minute. Certaines tachycardies surviennent aux **oreillettes**. Les formes les plus courantes sont les suivantes : [Blankoff R.2014]

➤ **Fibrillation auriculaire (FA)**

Des signaux électriques désordonnés sont déclenchés en succession rapide, ce qui cause une fibrillation, c'est-à-dire des contractions anarchiques du muscle, qui donnent au cœur l'apparence d'un sac grouillant de vers. L'oreillette cesse alors de pomper efficacement le sang, mais une quantité suffisante de sang est acheminée dans les ventricules pour maintenir la fonction cardiaque. La fibrillation auriculaire est potentiellement dangereuse parce que le sang risque de s'accumuler dans l'oreillette, et d'y former un caillot. Si un de ces caillots atteint le cerveau, il peut causer un accident vasculaire cérébral. La fibrillation auriculaire est la forme d'arythmie dangereuse la plus courante, et son incidence est de 1 %. Elle est plus

fréquente chez les personnes âgées. Une étude a démontré qu'une (1) personne âgée de plus de 40 ans sur 4 développera une FA. : [Blankoff R.2014]

➤ **Flutter auriculaire :**

Dans le cas du flutter auriculaire, une impulsion électrique supplémentaire ou précoce se propage autour de l'oreillette selon un trajet circulaire plutôt que vers le bas, sa trajectoire normale. Ce signal électrique fait palpiter l'oreillette, qui se contracte à un rythme bien supérieur à la normale. Le flutter auriculaire ne met pas la vie en danger, mais peut tout de même provoquer des douleurs thoraciques, des évanouissements et d'autres problèmes plus graves. Dans le cas du flutter auriculaire, une impulsion électrique supplémentaire ou précoce se propage autour de l'oreillette selon un trajet circulaire plutôt que vers le bas, sa trajectoire normale. Ce signal électrique fait palpiter l'oreillette, qui se contracte à un rythme bien supérieur à la normale. Le flutter auriculaire ne met pas la vie en danger, mais peut tout de même provoquer des douleurs thoraciques, des évanouissements et d'autres problèmes plus graves. [Fondation des maladies du cœur et l'AVC. 2015]

➤ **Tachycardie supra-ventriculaire**

Il en existe plusieurs formes. Elle provoque en général de 160 à 200 contractions par minute et peut durer de quelques minutes à quelques heures. Elle survient davantage chez les jeunes et ne met généralement pas la vie en danger. La plus fréquente est la tachycardie supra-ventriculaire **paroxystique** ou **maladie de Bouveret** (une sorte de court-circuit se crée et stimule les ventricules de façon très rapide et régulière). Le **syndrome de Wolff-Parkinson-White** en est une autre forme. Il survient lorsque des impulsions électriques passent de l'oreillette au ventricule sans transiter par le nœud auriculo-ventriculaire. [Blankoff R.2014]

➤ **Tachycardie sinusale**

Elle se caractérise par une **augmentation du rythme cardiaque** au-delà de 100 battements par minute. La tachycardie sinusale est normale dans un cœur sain après un effort physique, en cas de déshydratation, de stress, de consommation de stimulants (café, alcool, nicotine, etc.) ou de certains traitements médicamenteux. Il arrive toutefois qu'elle soit le signe d'un problème de santé majeur au cœur, comme une embolie pulmonaire ou une insuffisance cardiaque. [Blankoff R.2014]

➤ **Extrasystole auriculaire**

Une extrasystole est une contraction prématurée du cœur, généralement suivie d'une pause plus longue que la normale. L'extrasystole se glisse parfois entre les pulsations normales, sans altérer leur succession. Il est normal d'en avoir quelques-unes par jour. Avec l'âge, elles sont plus fréquentes, mais demeurent souvent inoffensives. Cependant, elles peuvent être causées par un problème de santé (cardiaque ou autre). L'extrasystole auriculaire prend naissance dans l'oreillette, tandis que l'extrasystole ventriculaire (voir plus bas) provient des ventricules. [Blankoff R.2014]

D'autres tachycardies surviennent dans les **ventricules**, c'est-à-dire dans les cavités inférieures du cœur : [Blankoff R.2014]

➤ **Tachycardie ventriculaire**

La tachycardie ventriculaire survient lorsque les ventricules (les cavités inférieures du cœur) battent trop rapidement. Ce problème peut être très sérieux parce que les ventricules sont responsables de pomper le sang vers le reste de l'organisme. Si la tachycardie devient assez sévère pour empêcher les ventricules de pomper efficacement, elle peut mettre la vie en danger. La tachycardie ventriculaire peut être traitée à l'aide de médicaments. Parmi les autres traitements possibles, on compte l'implantation d'un défibrillateur interne, l'ablation par cathéter, des interventions non chirurgicales visant la destruction des cellules défectueuses et la chirurgie d'ablation du tissu cardiaque endommagé. [Fondation des maladies du cœur et l'AVC.2015]

➤ **Fibrillation ventriculaire**

Ces contractions rapides et désorganisées des ventricules cardiaques constituent une **urgence médicale**. Le cœur n'arrive plus à pomper et le sang ne circule plus. La plupart des personnes perdent immédiatement connaissance et requièrent une assistance médicale immédiate, dont la **réanimation cardiorespiratoire**. Le rythme cardiaque doit être rétabli avec un défibrillateur, sinon la personne meurt en quelques minutes. [Blankoff R.2014]

➤ **Syndrome du QT long**

Ce problème fait référence à la longueur de l'espace QT sur un électrocardiogramme (ECG), soit le temps entre la charge et la décharge électrique des ventricules. Il est souvent causé par un **trouble génétique** ou une **malformation congénitale du cœur**. En outre, les effets secondaires de plusieurs médicaments peuvent entraîner ce syndrome. Il provoque des battements accélérés et irréguliers du cœur. Il peut mener à la perte de connaissance et même provoquer une mort subite. [Blankoff R.2014]

➤ **Extrasystole ventriculaire**

Une contraction prématurée peut survenir dans les ventricules. L'extrasystole ventriculaire est plus fréquente que celle d'origine auriculaire. Comme pour l'extrasystole auriculaire, elle peut être anodine dans un cœur sain. Il est cependant nécessaire d'explorer plus loin lorsqu'elle est très fréquente. [Blankoff R.2014]

1.1.2.4 Caractéristiques de la pompe cardiaque: [David E.2006]

La quantité suffisante d'oxygène qui arrive aux tissus, est le résultat de la fonction de la pompe cardiaque. Une adaptation de cette pompe et du système cardiovasculaire, permet, l'apport adéquat aux tissus, en O₂ et en nutriments.

Le débit cardiaque (DC) se définit comme étant le volume de sang éjecté par chaque ventricule (VES) par unité de temps. Lorsqu'il est rapporté à la minute il est calculé à partir du produit VES par la fréquence cardiaque (Fc) ; il est exprimé en L/mn.

Il diminue suite au passage en orthostatisme et âge et à partir de l'adolescence.

Fréquence cardiaque : est le nombre de battements, c'est à dire de contractions, que le cœur émet par minute. La fréquence cardiaque se mesure en nombre de battements par minute. Lors

de chaque battement le cœur éjecte du sang oxygéné dans les artères du corps via l'aorte et du sang désoxygéné vers le poumon via l'artère pulmonaire.

I.2. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque (IC) :

I.2.1. Définition :

L'insuffisance cardiaque est caractérisée par l'incapacité du cœur à assurer un débit circulatoire suffisant pour couvrir les besoins énergétiques de l'organisme. [Delahaye F.2008]

Cette défaillance peut être le reflet d'une anomalie de la contraction du muscle cardiaque ventriculaire (dysfonction systolique) ou de remplissage (on parle alors de dysfonction diastolique), voire des deux mécanismes. Lorsque la défaillance atteint le ventricule gauche, on parle d'insuffisance ventriculaire gauche (IVG ou insuffisance cardiaque gauche); lorsqu'elle atteint le ventricule droit, on parle d'insuffisance ventriculaire droite (insuffisance cardiaque droite); lorsque la défaillance atteint le cœur droit et gauche, on parle d'insuffisance cardiaque globale. Il s'agit d'un syndrome pouvant être grave, avec un risque vital, et très souvent handicapant. [Singh V.N, 2015].

I.2.2. Epidémiologie :

C'est un syndrome fréquent qui frappe chaque année une à cinq personnes pour mille dans les pays industrialisés, tous âges confondus, avec une prévalence de trois à vingt pour mille. La survie à un an, tous stades confondus, est de l'ordre de 65%. L'âge moyen de survenue est de 73,5 ans; 2/3 des patients ont plus de 70 ans. [Singh VN, 2015]

Près de 5 millions de personnes sont atteintes d'insuffisance cardiaque aux États-Unis, avec une incidence annuelle de 500 000. 12 à 15 millions de consultations par an et 6,5 millions d'hospitalisations y sont attribuables [Singh VN, 2015].

Elle touche 1 à 2% de la population entre 50 et 59 ans et environ 10% des sujets ayant plus de 80 ans en Europe. Par ailleurs, 37,7% des admissions au Sénégal sont motivées par l'insuffisance cardiaque et environ 14,9% des patients en sont décédés en Australie [Kibikiabo L.2013]

En 2002, ce syndrome représente un problème majeur de santé publique puisqu'on estime que 0,4 à 2% de la population européenne (environ dix millions de personnes) en présentent les caractéristiques cliniques. [Nellessen.E 2002]

Sur 907 242 décès, l'insuffisance cardiaque a été indiquée comme cause primaire dans 29 341 cas (3,2%) et mentionnée par ailleurs sur le certificat de décès dans 135 268 cas (14,9%). Entre 1997 et 2003, on a constaté concernant l'insuffisance cardiaque une diminution en valeur absolue de la mortalité par âge et des taux de mortalité standardisés selon l'âge pour les deux sexes, que cette pathologie soit indiquée comme cause primaire ou autre du décès. L'insuffisance cardiaque a été mentionnée respectivement dans 24,6% et 17,8% des décès imputés à une cardiopathie ischémique et à une affection circulatoire, les proportions n'ayant pas varié au cours de la période étudiée. En outre, l'insuffisance cardiaque comme cause primaire de décès a représenté 8,3% des décès attribués à une affection circulatoire et cette proportion n'a pas sensiblement évolué entre 1997 et 2003. [Najafi F 2015]

La survie à cinq ans s'apparente à celles retrouvées dans les cancers du sein, de la vessie, du côlon, de l'ovaire, de la prostate. Cependant on constate une amélioration des chiffres de la mortalité, grâce notamment à une meilleure prise en charge médicamenteuse (Inhibiteur de l'enzyme de conversion et bêtabloquants) [Singh VN, 2015].

Des traitements efficaces ont permis de diminuer spectaculairement la mortalité dans le post-infarctus, augmentant mécaniquement le nombre de patients coronariens insuffisants cardiaques. L'allongement de l'espérance de vie a également conduit à une augmentation du nombre d'insuffisants cardiaques : l'insuffisance cardiaque est devenue en quelques décennies un problème majeur de santé publique [Singh VN, 2015].

I.2.3. Physiopathologie : [Singh VN, 2015]

Les deux grands mécanismes responsables sont une altération de la contraction du muscle cardiaque (dysfonction systolique, la systole ventriculaire correspondant au temps où le muscle, se contractant, éjecte le sang vers l'aorte pour le ventricule gauche, vers l'artère pulmonaire pour le ventricule droit) et/ou une altération de la fonction diastolique seule (insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée). Ces deux mécanismes entraînent une diminution du débit cardiaque.

Il existe des insuffisances cardiaques à débit élevé, nommées ainsi car l'élévation permanente du débit est la cause (et non la conséquence) de la défaillance cardiaque par épuisement du muscle pour assumer un tel débit.

I.2.4. Causes de l'insuffisance cardiaque : [Singh VN, 2015]

Il peut y avoir plusieurs causes à l'insuffisance cardiaque : crise cardiaque (infarctus), haute pression (hypertension), infection du cœur par un virus, problèmes de valves, abus chronique de drogues ou d'alcool, séquelles de la chimiothérapie ou de la radiothérapie, certains troubles du rythme cardiaque (arythmie). Selon la cause, le ventricule droit ou gauche du cœur sera touché.

➤ **Dysfonction systolique :**

❖ **Insuffisance ventriculaire gauche (IVG) par altération de la fonction musculaire :**

Cardiopathies ischémiques, myocardite : virale (coxsackie, VIH), bactérienne (rhumatisme articulaire aigu, typhoïde, légionellose), parasitaire (maladie de Chagas), cardiomyopathie dilatée à coronaires saines : primitive, toxique (alcool, anthracyclines), maladies de surcharge (maladie générale comportant une surcharge tissulaire ou cellulaire et dont les lésions sont liées directement ou indirectement à cette surcharge), certaines maladies de système : lupus érythémateux disséminé, périarthrite noueuse, maladies endocriniennes avec atteinte myocardique : thyrotoxicose, phéochromocytome, acromégalie, maladie neuromusculaire dégénérative (maladie de Steinert, dystrophie de Duchenne de Boulogne), autres (cardiomyopathie du peripartum, cardiomyopathie de stress...)

❖ **Insuffisance ventriculaire gauche par insuffisance de la pompe cardiaque :**

- Par surcharge de pression : hypertension artérielle, rétrécissement aortique, coarctation de l'aorte, cardiomyopathie hypertrophique obstructive,

- Par surcharge de volume : insuffisance mitrale aiguë (rupture de cordage, dysfonction de pilier, endocardite), ou chronique, communication inter-ventriculaire congénitale ou acquise (infarctus du myocarde)
- Par surcharge en pression et en volume : insuffisance aortique aiguë (endocardite, dissection aortique), ou chronique, persistance du canal artériel.

❖ **Cardiopathies rythmiques :**

L'insuffisance cardiaque est provoquée par une fréquence cardiaque trop rapide ou trop lente : fibrillation auriculaire et autres tachycardies supra-ventriculaires, tachycardie ventriculaire (rarement), troubles de la conduction.

❖ **Insuffisance cardiaque à débit élevé**

Hyperthyroïdie, anémie chronique, carence en vitamine B1, fistule artérioveineuse congénitale ou acquise, maladie osseuse de Paget.

❖ **Insuffisance ventriculaire droite (IVD):**

Secondaire à une insuffisance ventriculaire gauche évoluée, rétrécissement tricuspide serré, hypertension artérielle pulmonaire primitive ou secondaire, infarctus du myocarde du ventricule droit, dysplasie arythmogène du ventricule droit.

➤ **Dysfonction diastolique :**

Remodelage concentrique du ventricule gauche : cardiomyopathies primitives obstructives ou non, cardiomyopathies secondaires à une surcharge de pression (hypertension artérielle systolo-diastolique, rétrécissement aortique), cardiopathie ischémique, cardiopathie diabétique, amylose cardiaque, hémochromatose, maladies de surcharge, cardiomyopathie restrictive, Maladie du péricarde (dont péricardite constrictive, tamponnade).

I.2.5.Symptômes : [Insuffisance cardiaque 2010]

Les symptômes de l'insuffisance cardiaque ne sont pas toujours évidents. Aux premiers stades de l'insuffisance cardiaque, certaines personnes ne présentent aucun symptôme. D'autres peuvent mettre des symptômes comme la fatigue ou la difficulté à respirer sur le compte de la vieillesse.

Mais quelquefois les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont plus évidents. À cause de l'incapacité du cœur à alimenter efficacement vos organes (comme les reins et le cerveau), il se peut que vous éprouviez un certain nombre de symptômes, comme :

Une difficulté à respirer ; Un gonflement des pieds et des jambes ; Un manque d'énergie, un sentiment de fatigue ; Une difficulté à dormir la nuit à cause de problèmes respiratoires ; Un gonflement de l'abdomen, une perte d'appétit ; Une toux accompagnée de mucosités ; Une miction accrue la nuit ; Une confusion mentale ; Des troubles de la mémoire.

I.2.6.Facteurs de risque : [Insuffisance cardiaque 2010]

Certaines personnes risquent plus que d'autres de développer une insuffisance cardiaque. Personne ne peut prévoir à coup sûr qui va la développer mais il existe des facteurs de risque connus. Connaître les facteurs de risque et consulter un médecin pour un traitement précoce est une bonne stratégie pour la gestion d'une insuffisance cardiaque. Parmi les facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque :

Hypertension ; Crise cardiaque (infarctus du myocarde) ; Anomalies valvulaires ; Cardiomyopathie ; Antécédents familiaux d'insuffisance cardiaque ; Diabète

I.2.7.Diagnostic : [Pouchain D.2003]

L'approche diagnostique de l'insuffisance cardiaque repose sur : le contexte cardiovasculaire global du patient, l'écoute des plaintes et l'entretien, l'examen physique, l'électrocardiogramme, la radiographie pulmonaire et surtout l'échocardiographie, seul examen capable de quantifier objectivement la fonction ventriculaire gauche. Même en l'absence de signe clinique. Certaines pathologies cardiovasculaires doivent faire rechercher une insuffisance cardiaque. En particulier les pathologies coronariennes et l'ischémie myocardique, mais aussi les troubles de rythme. Une HTA ancienne et mal contrôlée, les valvulopathies et un diabète évoluant depuis plus de 15 ans.

L'examen clinique recherche les signes classiques d'insuffisance cardiaque : asthénie, dyspnée d'effort, toux, tachycardie, galop, œdème des membres inférieurs, pression artérielle pincée, etc.

L'électrocardiogramme recherche les signes d'hypertrophie ventriculaire et la radiographie thoracique une cardiomégalie. D'après de R Badgett. L'association choc de point (pas toujours facile à objectiver) ; cardiomégalie radiologique et bloc de branche gauche à l'ECG possède la valeur prédictive positive la plus élevée pour le diagnostic clinique d'insuffisance cardiaque. L'échocardiographie est l'examen clé. Elle confirme le diagnostic et quantifie la fonction ventriculaire gauche qui est considérée comme anormale quand elle est inférieure à 45 % ; qu'il y ait ou non des signes cliniques.

I.2.8. La stratégie thérapeutique :

Les objectifs du traitement sont de ralentir la progression de l'insuffisance cardiaque voire d'améliorer la fonction cardiaque, tout en corrigeant les facteurs aggravants. La prise en charge de l'insuffisance cardiaque a fait l'objet de la publication de plusieurs recommandations, les plus notables étant celles américaines [Yancy CW, 2013] et celles européennes. [Dickstein K.2008]

La stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque a considérablement évolué ces dix dernières années. Aux classiques diurétiques associés aux digitaliques sont venus s'ajouter l'exercice physique ; les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ; certains bêtabloquants ; la spironolactone et dans quelques rares cas les antagonistes de l'angiotensine. [Pouchain D.2003]

I.2.8.1 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :

Les études qui ont démontré l'efficacité des IEC en terme de morbi-mortalité sont nombreuses, et une revue de la littérature solide a confirmé leur place fondamentale dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de la dysfonction ventriculaire gauche 11. Ils diminuent la mortalité totale de 27 %, ainsi que la mortalité liée à l'IC, et le nombre d'hospitalisations de 35 %. L'utilisation des IEC est parfois restreinte par la relative fréquence de ses effets secondaires, en particulier la toux (6 à 10 % des patients selon les études). [Pouchain D.2003]

I.2.8.2 Les bêtabloquants :

Les bêtabloquants sont recommandés pour le traitement de tous les patients présentant une insuffisance cardiaque stable, de légère à sévère (NYHA II, III, IV), en association avec des diurétiques et des IEC (hors contre-indications) [Lee S, 2001]

Ils ont fait une apparition remarquable dans le traitement de l'insuffisance cardiaque alors qu'auparavant ils étaient contre indiqués. Une méta-analyse [Lechat P.1998] et une revue de la littérature [Avezum A.1998] ont validé l'efficacité de certains bêtabloquants en termes de morbi-mortalité. Ces publications ne tenaient pas compte de CIBIS II [CIBIS II investigators and committees.1999] et MERIT-HF [MERIT-HF study group.2001], qui ont été prématurément interrompues pour bénéfices importants observés dans les groupes traités : réduction de la mortalité toutes causes de 34 % ($p = 0,00006$) et des hospitalisations de 32 % ($p = 0,002$). CIBIS II a montré qu'il fallait traiter 25 patients pendant 1 an pour éviter un décès et MERIT-HF 27 patients. Ces résultats confirment la place des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque pour peu qu'ils soient prescrits avec précaution. Cependant, les essais menés avec les bêtabloquants, à l'exception de copernicus n'ont pas montré de bénéfice chez les patients en classe IV NYHA. [Pouchain D.2003]

En France seul le carvedilol, le bisprolo et le métoprolol ont une indication validée par l'AMM dans l'insuffisance cardiaque de classe II et III. Le traitement doit être instauré par un cardiologue (selon des modalités précises) et peut être renouvelé par un médecin généraliste. [Pouchain D.2003]

I.2.8.3 Diurétiques : [Bassand J-P.2001]

Ils sont indiqués en présence de manifestations congestives d'insuffisance cardiaque (œdème pulmonaire ou des membres inférieurs).

Leur prescription doit être associée à celle d'un IEC. Les diurétiques de l'anse, lesthiazidiques, ainsi que la spironolactone peuvent être utilisés. Il n'y a aucune étude randomisée qui a montré de réduction de mortalité avec les diurétiques de l'anse ou thiazidiques.

L'étude RALES [Pitt B.1999] a fait évoluer les concepts. Elle a montré que l'adjonction de 25mg de spironolactone au traitement conventionnel diminuait la mortalité toutes causes de 27 % : nombre de sujets à traiter (NST) 9 pendant 2 ans pour éviter un décès, ainsi que la

mortalité cardiaque et les hospitalisations de 22 %, sans provoquer d'anomalie notable de la créatinine ni de la kaliémie (si créatinine < 25 mg/L) et au prix d'une augmentation significative des gynécomasties ou des mastodynies. [Pouchain D.2003]

1.2.8.4 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :

Pour l'instant les antagonistes de l'angiotensine 2 (AA2) n'ont pas montré de supériorité par rapport aux IEC en termes de l'efficacité sur la morbi-mortalité. Une étude a montré que l'adjonction de valsartan [Cohn JN.2001] à un IEC réduisait la fréquence des hospitalisations, sans modification de la mortalité totale et avec un effet délétère dans le groupe prenant un IEC associé à un bêtabloquant. Pour le moment, les AA2 n'ont pas d'indication validée par la commission d'AMM dans l'insuffisance cardiaque. Il n'est donc pas recommandé de les utiliser en routine. Cependant, chez un patient symptomatique qui ne tolère pas les IEC mais qui nécessite un blocage efficace du système rénine-angiotensine-aldostérone, il est légitime de lui proposer un AA2 compte tenu du mécanisme d'action de cette classe et des travaux publiés. Cette prescription doit rester exceptionnelle et justifiée par une situation difficile. [Pouchain D.2003]

1.2.8.5 Digitaliques :

Les digitaliques sont spécifiquement indiqués pour l'insuffisance cardiaque systolique symptomatique s'accompagnant d'un rythme ventriculaire rapide lors d'une fibrillation auriculaire, avec ou sans dysfonction ventriculaire gauche.

En rythme sinusal la digoxine est recommandée pour améliorer l'état clinique des patients présentant une persistance des symptômes malgré l'association IEC-diurétiques. La digoxine ne réduit pas la mortalité mais réduit le taux d'hospitalisation pour décompensation cardiaque. [The Digitalis investigation Group, 1997]

1.2.8.6 Dérivés nitrés : [Singh VN, 2015]

Il s'agit d'un traitement adjuvant et symptomatique dans l'insuffisance cardiaque, en plus de son effet propre en cas d'angine de poitrine. Il n'y a cependant de preuve d'une efficacité sur la morbidité ou la mortalité et doit donc être donné, en plus des autres traitements.

1.2.8.7 Inhibiteurs calciques : [Thackray S, 2000]

Les inhibiteurs calciques ne sont pas recommandés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique, car, de par leur mécanisme d'action, ils peuvent théoriquement diminuer la contraction du muscle cardiaque (effet inotrope négatif). Le diltiazem et le vérapamil, par leur effet bradycardisant, sont de plus contre indiqués en association aux bêtabloquants.

L'ajout d'amlopidine ou de felodipine au traitement standard de l'insuffisance cardiaque n'améliore pas les symptômes et n'a pas d'impact sur la survie. Ces deux molécules neutres sur la survie à long terme peuvent éventuellement être utilisées comme traitement d'une HTA non contrôlée par les dérivés nitrés et les bêtabloquants.

I.2.8.8 Anticoagulants : [Swedberg K.2005]

Ils n'ont pas d'indications en dehors de la fibrillation auriculaire ou d'une complication embolique ; les anticoagulants n'ont pas montré d'efficacité ni sur la mortalité ni sur la survenue d'évènements cardiovasculaires.

I.2.8.9 Anti arythmiques : [Swedberg K.2005]

Les classes I doivent être évités car délétères. Les bêtabloquants réduisent la mort subite et peuvent être indiqués dans la prise en charge des tachyarythmies soutenues ou pas, seul ou en association avec l'amiodarone.

L'amiodarone est efficace sur les arythmies ventriculaires et supra ventriculaires, mais une administration de routine chez les patients insuffisants cardiaques n'est pas justifiée.

Chapitre II
Digitaliques (digoxine)

II.1.Historique : [Joly A. 2010]

En 1542, Leonhart Fuchs (1501-1566), médecin et botaniste allemand publie « De historia stirpium commentarii insignes » (figure 11) où figure la première description connue de la digitale pourpre (*Digitalis Purpurea* L.) accompagnée de l'indication d'un usage thérapeutique voisin de celui des plantes aux « saveurs amères » pour soigner les blessures, les œdèmes du thorax et des poumons.



Figure 11 : Publication de Leonhart Fuchs

En 1597, dans son célèbre herbier « Herball, Generall Historie of Plants », le botaniste anglais John Gerard (1545-1612) décrit de supposés effets d'infusions de digitale dans de l'eau ou du vin sur le « flegme » et les « mauvaises humeurs ».

À la fin du XVIIIe Siècle, William Withering (17 Mars 1741 – 6 Octobre 1799), médecin (mais aussi botaniste, chimiste et géologue) anglais, constate l'efficacité d'une préparation d'herboristerie raditionnelle sur l'hydropisie (en anglais : dropsy).

Parmi la vingtaine de plantes qui compose la décoction, il découvre que le principe actif est issu de la digitale pourpre (*Digitalis Purpurea*).

Pendant 9 ans, il réalise des préparations à base des différentes parties de la plante, récoltées à différentes saisons et en étudie les effets après administration à des patients souffrant d'œdème d'origine cardiaque présumée.

Il publie en 1785 le résultat de ses travaux dans "An account of the foxglove and some of its medical uses; with practical remarks on the dropsy, and some other diseases" (figure 12)

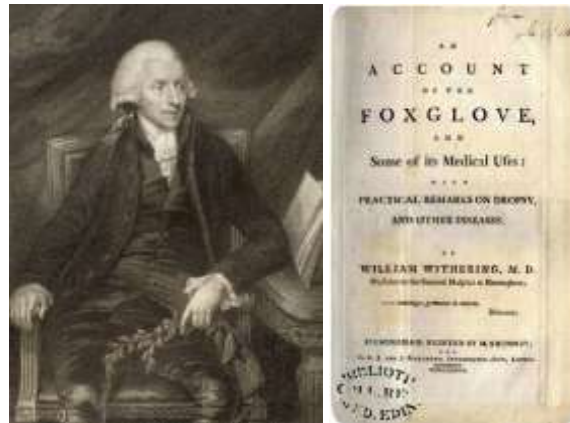


Figure 12: William Withering et son ouvrage

En 1799, John FERRIAR (1761-1815) dans son ouvrage « An Essay on the Medical Properties of the Digitalis Purpurea, or Foxglove » est le premier à placer l'action cardiaque de la digitale comme principale propriété, l'effet diurétique lui paraissant secondaire.

En 1835, la Société Française de Pharmacie mit au concours la recherche du principe actif de la digitale, sans résultat.

Cette question sera remise quatre fois au concours, pour qu'enfin le prix soit remporté par M. Homolle et M. Quevenne (médecin et pharmacien français) en Décembre 1844 pour leur « Mémoire sur la Digitaline et la Digitale » (ce qui rendra Nativelle furieux, celui-ci ayant également concouru et envoyé son mémoire et ses échantillons à la date de clôture)

En 1868, Claude-Adolphe Nativelle (1812-1889), pharmacien français, isole la digitaline cristallisée, ce qui lui vaudra le prix Orfila de l'académie de médecine en 1872.

En 1875, le chimiste allemand Oswald Schmiedeberg (10 octobre 1838-12 Juillet 1921), suivant la méthode de Nativelle, isole la digitoxine ainsi que la strophantine.

II.2. Origine [Haiat. R, 1991. Viala. A, 1998. Moritz. J, 1999] :

Les digitaliques utilisés en thérapeutique sont extraits de plantes à fleurs, et plus particulièrement des feuilles de la «Digitale pourpre» (digitoxine) (**figure 13**) et de la «Digitale laineuse» (digoxine) (**figure 14**).



Figure 13: *Digitalis purpurea* Figure 14: *Digitalis lanata*

II.3. Structure chimique : [Libersa. C, 1992. Bruneton. J, 1999. Melero. CP, 2000. Bruneton. J, 2005]

Les hétérosides cardiotoniques présentent une grande homogénéité de structure. Ils sont constitués de :

- Une partie non glucosidique, appelée génine ou aglycone, qui est porteuse de l'activité pharmacologique. Celui-ci est composé d'un noyau cyclopentanoperhydrophenanthrène (figure 15), d'un cycle lactonique non saturé en C17 et d'un radical hydroxyle en C14.

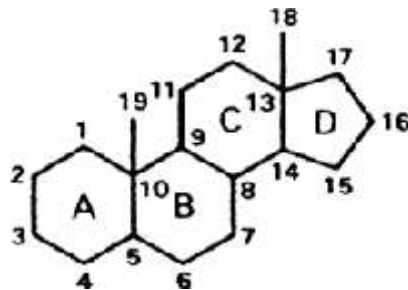


Figure 15: Cyclopentanoperhydrophenanthrène

L'enchaînement des quatre cycles du noyau stéroïdique est habituellement de type cis-trans-cis

- Une partie glucidique comportant 1 à 4 oses branchés en C3 (**figure 16**), conditionnant l'hydrosolubilité mais aussi la pénétration dans la cellule et le métabolisme des hétérosides cardiotoniques.

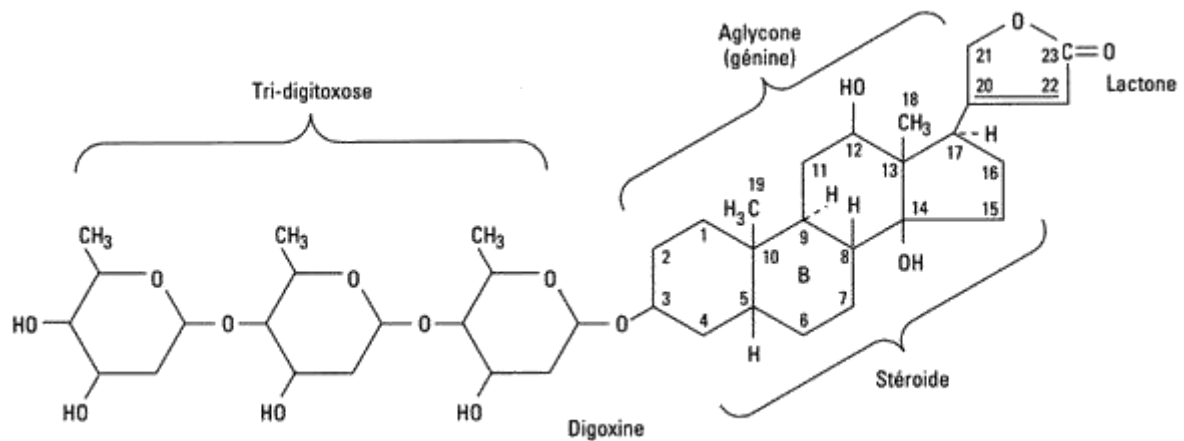


Figure 16: Structure des digitaliques

La chaîne glucidique n'est pas responsable d'une activité pharmacodynamique mais elle influence sur la pharmacocinétique de la molécule. Les molécules dont les noyaux A et B sont en configuration trans ont une activité bien moindre qu'en configuration cis (**figure 17**).

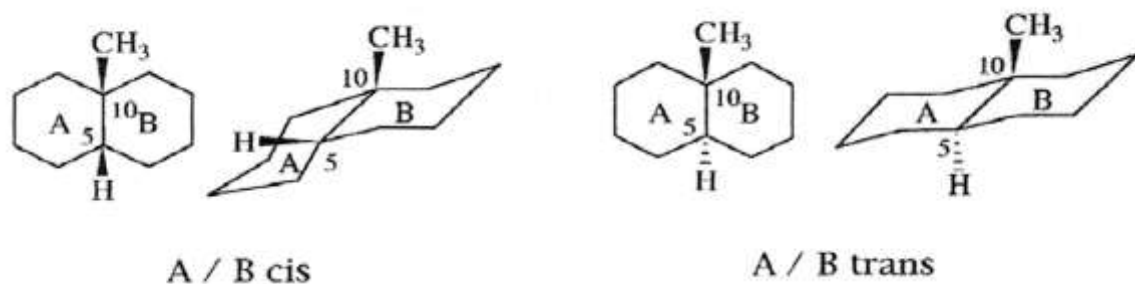


Figure 17: Configuration cis et trans des noyaux A et B

Les noyaux C et D doivent être en configuration cis, en configuration trans, la molécule est inactive.

La lactone insaturée en 17, joue un rôle important dans la liaison au récepteur, la saturation de cette lactone réduit considérablement l'activité de la molécule. La lactone n'est toutefois pas strictement indispensable à l'activité de la molécule, elle peut par exemple être remplacée par un nitrile $\alpha\beta$ -insaturé avec peu ou pas de diminution d'activité.

La lactone seule n'a aucune activité, celle-ci étant liée à la structure stéroïdique.

Le nombre de groupements hydroxyle (-OH) exerce une action sur la biodisponibilité de la molécule.

En effet, les différences pharmacocinétiques des hétérosides cardiotoniques sont fonction du nombre et de la localisation des groupes hydroxyles de la génine. Plus leur nombre est élevé, plus la polarité de la molécule est forte et plus la liposolubilité est faible. [Umesh R. D. 2000]

II.4.Mécanisme d'action :

L'ensemble des effets des digitaliques est probablement le résultat d'une propriété fondamentale unique : l'inhibition d'une enzyme, l'ATPase Na⁺-K⁺dépendante, pompe ionique retrouvée au niveau de toute membrane cellulaire vivante, qui rétablit la polarité membranaire cellulaire de repos, en expulsant les ions Na⁺ qui y ont pénétré lors de la dépolarisation et en les échangeant contre des ions K⁺ [Haiat R. 1995].

Ils agissent en se fixant sur la partie extracellulaire de l'enzyme, c'est-à-dire celle qui fixe le potassium pour le transférer à l'intérieur de la cellule, lorsqu'elle est phosphorylée, et inhibent son fonctionnement. Le potassium extracellulaire qui favorise la déphosphorylation de la sous-unité a atténué les effets des digitaliques [Allain P. 2006].

La digoxine **inhibe sélectivement la Na⁺-K⁺-ATPase des cellules myocardiques** réduisant les échanges Na⁺-K⁺ (figure 18). Cet effet augmente la concentration intracellulaire de Na⁺ ce qui, par action de masse, inhibe les échanges Na⁺-Ca⁺⁺. Il en résulte une **augmentation du Ca⁺⁺ intracellulaire** permettant une facilitation des interactions entre l'actine et la myosine. L'effet obtenu est une **augmentation des forces de contraction des cardiomyocytes**. L'élévation intracellulaire du Na⁺ et du Ca⁺⁺ diminue le potentiel membranaire de repos. Cet effet est responsable d'une augmentation des influx calciques et de la libération du calcium par le réticulum sarcoplasmique. [Muret 2012] L'augmentation de la concentration du Ca⁺⁺ intracellulaire active les éléments contractiles à l'origine de l'effet inotrope positif. [Galnier M. 2006]

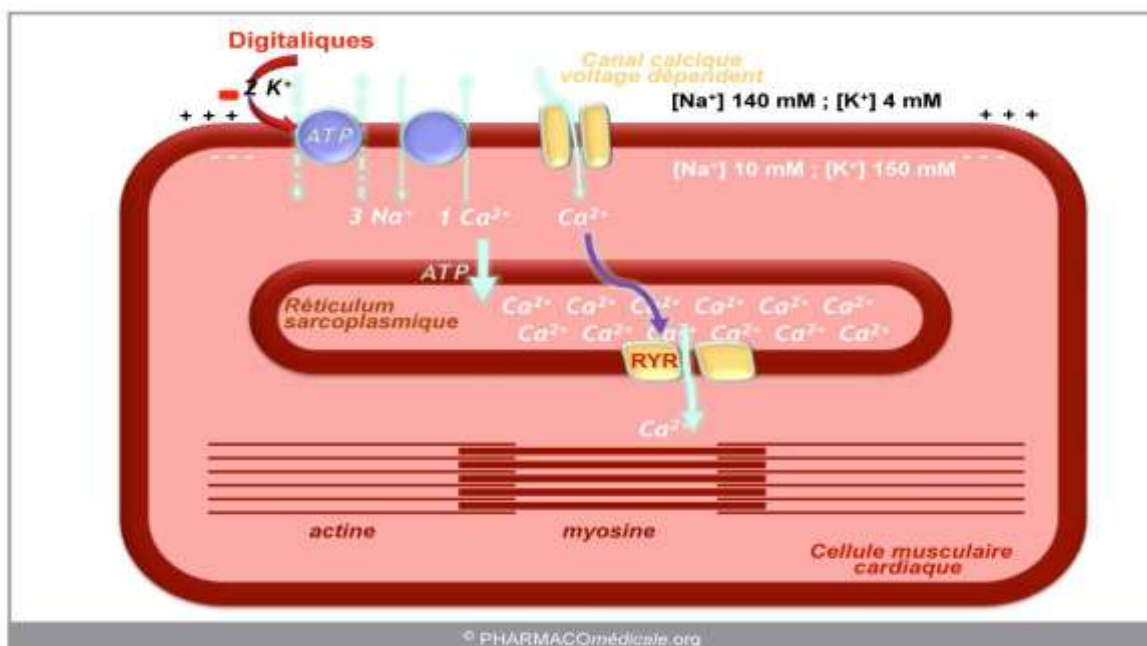


Figure 18 : Mécanisme d'action des digitaliques

L'inhibition de l'ATPase membranaire est les suivant : l'inhibition de l'ATPase $\text{Na}^+\text{-K}^+$ dépendante inhibe la fonction pompe à sodium ce qui induit ainsi une augmentation de la concentration sodique intra-cellulaire. Cette dernière ralentit le fonctionnement du système d'échange $\text{Na}^+\text{-Ca}^{++}$ transmembranaire qui fonctionne lorsque la cellule est polarisée, pour exclure le calcium vers l'extérieur de la cellule en échange d'une entrée de sodium. Lorsque la concentration sodique intra-cellulaire augmente, le gradient sodique transmembranaire diminue, le système d'échange $\text{Na}^+\text{-Ca}^{++}$ se ralentit, moins de calcium est expulsé vers l'extérieur de la cellule. Il en résulte une augmentation de la quantité de calcium recaptée par le réticulum sarcoplasmique dont la fonction est de maintenir constante la concentration calcique cytosolique. Il en résulte une surcharge calcique du réticulum sarcoplasmique et une libération plus importante de calcium lors du potentiel d'action par le phénomène du *calcium induced-calcium release*, d'où l'augmentation de la contractilité [Haiat R. 1995].

Il existe un effet direct des digitaliques sur la réponse baroréflexe carotidienne aux variations de pression (sensibilité diminuée dans l'insuffisance cardiaque, restaurée, peut être par inhibition de l'ATPase des baro-récepteurs) induisant une diminution du tonus sympathique. Cet effet de réduction de l'activation neurohormonale représente sans doute une part importante de l'action des digitaliques [Cracowski J.L. 2010].

II.5.Effets hémodynamiques:

L'inhibition de la $\text{Na}^+\text{/K}^+\text{-ATPase}$ par les glucosides cardiotoniques est responsable de leur effet cardiaque, vasculaire et accessoirement diurétique [Allain P. 2006] (**figure 19**).

II.5.1.Effets cardiaques :

L'action des cardiotoniques digitaliques consiste à ralentir, renforcer et régulariser le rythme 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 [Moritz J. 1999].

Deux types de mécanismes sont ainsi associés : l'un est direct [Gonzalez MD. 1993] sur le potentiel d'action et l'autre est indirect par l'intermédiaire de système nerveux autonome [Moritz J. 1999].

II.5.1.1 Effet inotrope positif [HAIAT R.1995]

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 barorécepteurs. En effet, les digitaliques resensibilisent et réactivent directement les baro- et mécanorécepteurs cardio-pulmonaires désactivés lors de l'insuffisance cardiaque. Cela a pour conséquence de freiner les systèmes neuro-hormonaux,

notamment sympathiques et rénine-angiotensine-vasopressine qui contribuent largement à l'aggravation de la maladie.

Aux faibles niveaux d'inhibition de la pompe à sodium, l'effet inotrope se développe sans augmentation de la concentration calcique cytosolique. Ce n'est qu'aux forts degrés d'inhibition (concentrations toxiques digitaliques) que les capacités de stockage du RS sont dépassées et que les concentrations calciques cytosoliques s'élèvent, entraînant l'acidose intracellulaire, la réduction de la force développée et la contracture (augmentation de la tension de repos)

II.5.1.2 Action électro-physiologique :

Les effets dromotropes et chronotropes négatifs du digitalique sont dus à l'association de l'effet direct cellulaire et indirect sur le SNA [Galinier M, 2004].

Au niveau cellulaire, l'inhibition de la Na⁺-K⁺ ATPase membranaire réduit les échanges ioniques de cations monovalents, entraînant une accumulation de Na⁺ à l'intérieur de la cellule et une augmentation de la concentration de K⁺ extracellulaire, déterminant une réduction du potentiel membranaire.

L'action électro-physiologique de la digoxine a été essentiellement étudiée sur les cellules de Purkinje [Haiat R, 1995] où elle entraîne :

- Une diminution du potentiel diastolique maximum ;
- Une augmentation de la pente de dépolarisation spontanée ;
- Une diminution de la vitesse de l'amplitude de la phase 0 du PA ce qui ralentit la conduction ;
- Une diminution de la durée du PA ;
- Une accélération de la repolarisation.

Quand les effets toxiques apparaissent, le potentiel de repos est encore réduit d'où une augmentation de l'automatisme et l'apparition de post potentiels tardifs, puis la montée du PA est amortie, la vitesse de conduction se ralentit et les fibres peuvent devenir inexcitables.

Les effets sur le SNA sont complexes [Haiat R, 1995] et varient avec la dose, l'état métabolique, l'état pathologique, leur administration aiguë ou chronique. La plupart des travaux font état des effets des digitaliques au cours des traitements aigus [Galinier M, 2004].

- ***Effets sur le système parasympathique*** : à faibles doses, ils augmentent le tonus vagal par action centrale et périphérique. Ils agissent sur les barorécepteurs et les récepteurs ventriculaires : leur action réduit le tonus sympathique, entraîne une bradycardie sinusale, une vasodilatation. L'application directe sur le myocarde, ou leur injection intra-coronaire, favorisent les mêmes effets, évoquant la présence de récepteurs à la surface du cœur. Leurs effets parasympathiques expliquent l'action bradycardisante : ils diminuent la fréquence sinusale, augmentent la période réfractaire du nœud AV. Ils potentialisent les effets de la stimulation vagale sur la conduction A-V. De ce fait, ils pourraient avoir un effet anti-arythmique chez les malades atteints d'arythmies catécholaminergiques.
- ***Effets sur le système sympathique*** : aux doses thérapeutiques, grâce à une resensibilisation du baroréflexe, ils exercent un effet inhibiteur du sympathique. Aux

doses toxiques, ils stimulent ce système ; ceci résulte, soit d'une libération accrue de noradrénaline, soit d'une réduction de sa dégradation.

Les effets dromotrope (conduction) et chronotrope (fréquence) négatifs ne sont pas identiques au niveau du tissu nodal et du reste du myocarde. Ainsi, alors que la digoxine augmente la période réfractaire du tissu de conduction, elle raccourcit la période réfractaire du myocarde auriculaire et ventriculaire. Au niveau du nœud AV, la digoxine diminue la conduction et l'automatisme. Par contre à fortes posologies la digoxine exalte l'automatisme des foyers ectopiques auriculaires et ventriculaires, favorisant les arythmies atriales et ventriculaires [Galinier M, 2004].

L'effet bathmotrope positif [Cracowski JL, 2010] (augmentation de l'excitabilité myocardique) est essentiellement dû à la création de foyers d'automatismes pathologiques probablement secondaires à la surcharge calcique des cellules baroréceptrices. Ces foyers peuvent être à l'origine de troubles du rythme supra-ventriculaires ou ventriculaires.

Chez l'insuffisant cardiaque, il y a une libération excessive de catécholamines avec une diminution de la densité des récepteurs β cardiaques et une diminution de la sensibilité du cœur aux effets β des catécholamines. Cette hyperstimulation adrénergique compensatrice a des effets néfastes à long terme. [Allain P, 2006]. Les digitaliques réduisent à court et à long terme les taux circulants des catécholamines des patients insuffisants cardiaques [Haiat R, 1995]

II.5.1.3 Modifications électro-cardiographiques :

- **Electrocardiogramme de repos :**

Les digitaliques ralentissent la fréquence cardiaque ; ils modifient peu l'intervalle PR qui reste habituellement constant, mais peut augmenter modérément d'environ 0.02 à 0.04s.

Ils altèrent la repolarisation : le point J s'abaisse, réalisant un simple sous-décalage du segment ST ou, au maximum, une cupule à concavité supérieure englobant plus ou moins l'onde T qui s'aplatit, devient diphasique ou négative mais reste asymétrique (il est plus exceptionnel qu'elle se repositivise) ; l'intervalle QT corrigé diminue en raison du raccourcissement du seul segment ST ; l'amplitude de l'onde U augmente parfois légèrement [Hoffman BF.1964].

Les modifications de l'électrocardiogramme de repos s'observent surtout dans les dérivations où les complexes QRS ont le plus haut voltage, c'est-à-dire dans celles qui explorent le ventricule gauche. Elles apparaissent précocement dès la première heure de l'administration intraveineuse du digitalique ou dans les 24 heures qui suivent sa prise orale. Dans l'ordre chronologique, l'aplatissement de l'onde T et le raccourcissement de l'intervalle QT apparaissent les premiers, suivis par la cupule digitalique et l'inversion des ondes T [Smith Tw.1984] (**figure 19**).

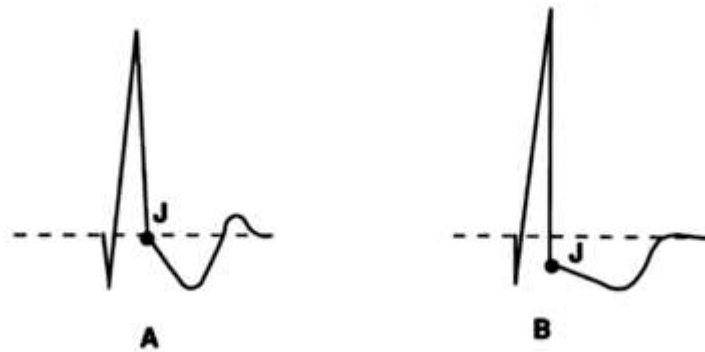


Figure 19: Effets de la digitale sur la phase de repolarisation

A. Imprégnation digitale (doses thérapeutiques) : le segment ST est déprimé et se continue dans une onde T qui est habituellement bi-phasique, négative-positive. Le sous-décalage du segment ST, avec le raccourcissement de l'intervalle QT, produit un aspect caractéristique, en cupule ou "cupuliforme".

B. Intoxication digitale (doses supra-thérapeutiques) : le segment ST a un aspect davantage enraidit, oblique descendant, et l'onde T est entièrement négative. Ceci est d'autant plus significatif que l'onde T était auparavant positive ou que le complexe est principalement négatif.

- **Electrocardiogramme d'effort :**

Il a été montré que la digoxine prescrite en double aveugle à des doses thérapeutiques, induisait à l'effort chez le volontaire sain et encore plus nettement chez les coronariens, un sous-décalage significatif du segment ST. L'importance des modifications de la repolarisation est corrélée à la dose absorbée. Par ailleurs lors d'un test d'effort, le sous-décalage le plus marqué du segment ST survient pour une fréquence cardiaque de 110 à 130 battements/min ; il n'est jamais observé dans les minutes qui suivent l'arrêt de l'effort. L'incidence des faux positifs induits par la digoxine augmente avec l'âge.

Les anomalies de la repolarisation induites par les digitaliques peuvent persister plus longtemps que ne le voudrait leur demi-vie plasmatique. Elles ne sont plus retrouvées deux semaines après l'interruption de la digoxine. Les anomalies de ST-T sont encore décelables à l'effort chez le volontaire sain, six semaines après l'arrêt de la digoxine [Haiat R. 1995].

- **Electrocardiogramme ambulatoire :**

Les sous-décalages du segment ST induits par la digoxine peuvent être mis en évidence sur l'électrocardiogramme ambulatoire enregistré selon la méthode de Holter ; la digoxine peut ainsi être à l'origine de résultats faussement positifs, chez des sujets à cœur sain ou chez des patients indemnes de toute affection coronaire. L'incidence de ces troubles de la repolarisation est la même que lors de l'électrocardiogramme d'effort, mais ils surviennent pour des fréquences cardiaques plus basses. En pratique, l'enregistrement continu de l'électrocardiogramme selon la méthode de Holter a donc beaucoup moins d'intérêt pour évaluer une cardiopathie ischémique, lorsque les patients sont traités par les digitaliques [Moos AN].

II.5.2.Effets extracardiaques :

L'inhibition de l'ATPase membranaire s'effectue au niveau des différents tissus. Cependant son importance dépend en partie du degré d'affinité de l'ATPase pour chaque tissu. D'une manière générale, l'affinité de l'ATPase myocardique est l'une des plus élevées par rapport aux autres tissus, en particulier chez l'homme. La toxicité cardiaque étant le facteur limitant de l'emploi de doses très élevées, les effets extracardiaques digitaliques ne s'exerceront qu'au niveau des tissus où l'inhibition de l'ATPase membranaire atteint un degré suffisamment important pour induire un effet. Des actions extracardiaques vont ainsi s'observer sur les vaisseaux, le rein, le système nerveux central, mais également sur certains viscères [Haiat R. 1995].

II.5.2.1 Action vasculaire:

Les digitaliques possèdent des propriétés vasoconstrictrices directes artérielles et veineuses qui se manifestent aux posologies supérieures à celles qui sont nécessaires pour l'action inotrope positive [Galinier M. 2004].

Au niveau périphérique l'effet vasoconstricteur peut être mis en évidence *in vitro* sur préparation d'anneaux vasculaires humains. L'administration IV rapide, en quelques secondes, de 0,25 mg de digoxine à des patients atteints de diverses cardiopathies en rythme sinusal, élève significativement dès la première minute, les résistances périphériques qui reviennent à la normale en 6 minutes.

L'administration de digoxine au niveau de l'artère fémorale commune, à des patients en IC congestive sévère, atténue partiellement l'effet vasodilatateur induit par l'amrinone, un inhibiteur de la phosphodiesterase [Haiat R. 1995].

Au niveau coronaire, les digitaliques exercent également un effet vasoconstricteur. En présence d'une ischémie myocardique l'effet vasoconstricteur des digitaliques sur la circulation coronaire apparaît malgré la puissante vasodilatation locale induite par les métabolites libérés par l'ischémie. En clinique, il est donc possible que chez les coronariens, l'effet vasoconstricteur des digitaliques aggrave l'ischémie du myocarde et détériore la performance ventriculaire. [Haiat R. 1995]

Les conséquences hémodynamiques *in vivo* de cet effet vasoconstricteur direct dépendent de l'interaction avec le fonctionnement du système nerveux sympathique : [Haiat R. 1995].

-*Chez l'homme sain* : les digitaliques sont dépourvus d'effets sur le débit cardiaque, malgré une action inotrope positive effective, en raison de la vasoconstriction diminuant le retour veineux et de la constriction artériolaire augmentant la résistance à l'éjection Il n'y a donc pas d'argument pour un traitement digitalique préventif chez le patient en rythme sinusal sans IC. Les digitaliques augmentent le travail cardiaque aux dépens d'une augmentation de la consommation myocardique en oxygène [Galinier M. 2004].

-*Chez l'insuffisant cardiaque* : l'effet inotrope positif des digitaliques, associé au ralentissement de la FC, surtout lorsque celle-ci est élevée, améliore la fonction pompe cardiaque et rompt le cercle vicieux d'auto-aggravation installé chez l'insuffisant cardiaque : le débit cardiaque s'élève, la vasoconstriction fait place à une vasodilatation ; le retour veineux augmente et les résistances à l'éjection diminuent. Sur le cœur défaillant, l'amélioration des conditions hémodynamiques, en particulier la baisse des pressions intracardiaques et donc de

la tension myocardique, associée à la réduction du tonus sympathique, entraîne une réduction de la consommation myocardique en oxygène [Galinier M. 2004].

-Chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée en IC congestive, les digitaliques ont amélioré les paramètres hémodynamiques, ils ont réduit les taux plasmatiques de norépinephrine et l'activité plasmatique sans faire diminuer les résistances artérielles périphériques [Haiat R. 1995]

II.5.2.2 Action sur le système nerveux central :

Les digitaliques stimulent diverses structures cérébrales : cortex visuel, centre bulbaire, centres sympathiques avec augmentation du tonus alpha-adrénergique vasoconstricteur. Par cet intermédiaire, ils peuvent, comme cela a été montré expérimentalement, entraîner, des troubles du rythme. On a également signalé la possibilité de troubles psychiques apparus sous traitement digitalique, alors même que les taux plasmatiques du tonicardiaque se situaient dans la zone thérapeutique [Haiat R. 1995]

II.5.2.3 Au niveau des reins : [Haiat R. 1995]

L'action diurétique des digitaliques est due essentiellement à l'amélioration des conditions hémodynamiques rénales, ayant pour conséquence de réduire la sécrétion de rénine.

Les digitaliques en inhibant l'ATPase au niveau de la membrane des cellules tubulaires rénales réduisant directement la réabsorption tubulaire proximale du sodium et induisent ainsi un effet natriurétique. Cependant, cet effet étudié chez l'homme au cours d'administrations intraveineuses, n'est observé qu'à fortes doses et intervient probablement peu en clinique.

Dans l'insuffisance cardiaque, on considère habituellement que l'effet natriurétique observé est la conséquence de l'augmentation du flux sanguin rénal et de la pression de perfusion lors de l'amélioration hémodynamique induite par les digitaliques.

Les digitaliques agissent également en stimulant les barorécepteurs cardiaques ce qui contribue à diminuer la sécrétion d'hormones antidiurétiques et à augmenter l'excrétion du sodium et de l'eau libre ; par ailleurs ils inhibent l'activité rénine plasmatique et diminuent l'activité de l'aldostérone.

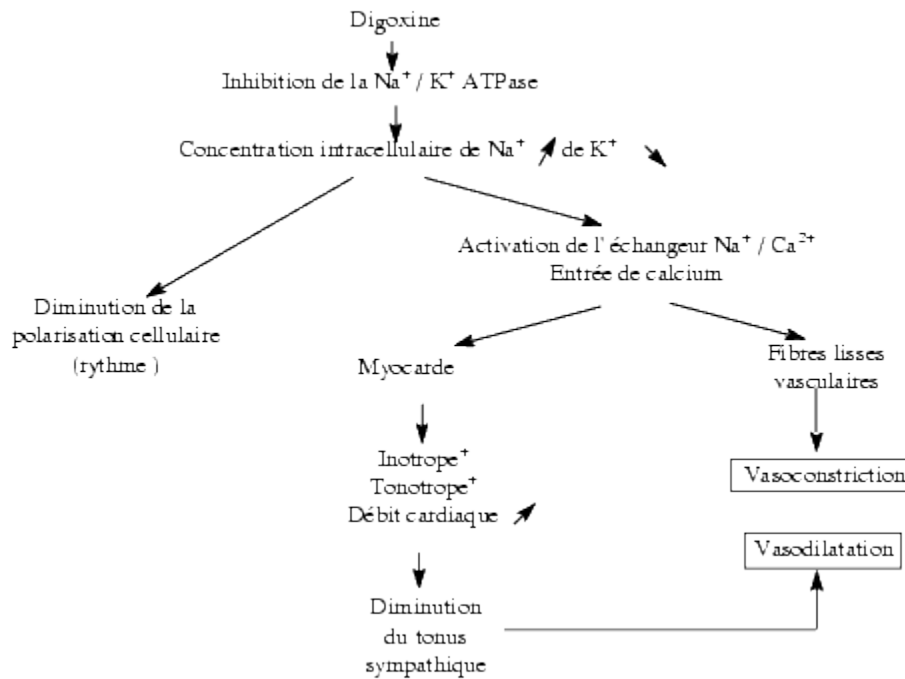


Figure 20: Vue d'ensemble des effets de la digoxine

II.5.2.4 Action sur les autres viscères :

Les digitaliques augmentent le tonus des muscles lisses viscéraux et diminuent le temps de transit à travers le tractus gastro-intestinal. Le rectum est le plus sensible à leur action tandis que l'iléon et l'estomac le sont moins. Les digitaliques agissent également sur la musculature lisse de la vésicule, de l'utérus, des bronchioles et des vaisseaux déférents. Il a enfin été montré expérimentalement que l'ouabaïne, altérait sévèrement la mobilité des spermatozoïdes ; cependant l'effet des digitaliques sur les spermatozoïdes humains n'a pas été clairement établi.

II.6. Pharmacocinétique

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. [Haiat R. 1995].

Digoxine (Digoxine Nativelle®)

La digoxine possède deux radicaux hydroxyles la rendant moins liposoluble que la digitoxine.

II.6.1 Résorption digestive :

La résorption digestive de la digoxine (comme celle de tous les digitaliques) est un phénomène passif ; important, de l'ordre de 70 à 80% pour les comprimés [Viala A. 1998], elle atteint 90 à 100% avec les capsules molles qui contiennent une solution de digoxine et sont commercialisées aux Etats-Unis sous le nom de Lanoxicaps® [Haiat R. 1995].

L'absorption digestive, moins rapide que celle de la digitoxine, a lieu surtout dans l'intestin grêle et 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 [Haiat R. 1995].

Elle peut être diminuée par divers facteurs [Pr Almange 1998] :

- prise simultanée d'aliments (diminue la vitesse d'absorption) ;
- malabsorption ;
- surtout prise de certains médicaments :
 - métoprolol (Primpéran*) ;
 - cholestyramine (Questran*) ;
 - pansements gastriques, antiacides.

II.6.2 Liaison protéique

Seuls 20 à 30% de la digoxine se fixent sur les protéines plasmatiques à savoir presque exclusivement la sérum-albumine, contrairement à la digitoxine qui est fortement liée à raison de 90% ce qui explique l'existence de taux plasmatiques élevés [Haiat R. 1995]. La liaison protéique de la digoxine ne constitue pas un facteur important de son comportement pharmacocinétique car la forme libre du médicament est la seule active [Viala A. 1998].

II.6.3 Distribution

La distribution tissulaire de la digoxine est rapide. Elle se fixe sur la plupart des tissus et en particulier le myocarde, les reins et les muscles. Le volume de distribution (Vd) élevé (5,6 l/kg) (celui de la digitoxine est de 0,56 l/kg).

Aux doses thérapeutiques, il existe une relation stable entre les concentrations myocardiques et plasmatiques de digoxine, ce qui autorise à mesurer les taux plasmatiques de digoxine pour surveiller le traitement [Haiat R. 1995].

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 [Haiat R. 1995].

La fixation tissulaire est importante et les concentrations tissulaires sont 10 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques pour la digitoxine et 30 fois pour la digoxine. Elle est augmentée par l'hypokaliémie favorisant la fixation des digitaliques sur leurs récepteurs et diminuée par l'hyperkaliémie [Moulin M. 2002] ; Elle est solide et rend inefficace les techniques de dialyse.

Enfin, la digoxine comme la digitoxine traverse peu la barrière hémato-encéphalique ; même à doses toxiques, on n'a pas pu mettre en évidence chez l'animal, son accumulation au niveau du SNC. En revanche, la digoxine passe aisément la barrière placentaire [Haiat R. 1995].

II.6.4.Métabolisme :

La digitoxine est fortement métabolisée au niveau du foie, contrairement à la digoxine qui est peu métabolisée. La plupart des patients métabolisent environ 10% de la dose de digoxine ingérée, en métabolites dont certains sont actifs. Cependant 10% environ des sujets peuvent métaboliser jusqu'à 55% de la dose ingérée du fait de la biotransformation de la digoxine par *Eubacterium lentum*, constituant habituel de la flore intestinale ; la digoxine est ainsi

hydrolysée en digoxigénine et en bis et mono-digitoxose qui ont tous une activité pharmacologique, mais aussi réduite en digoxigénine relativement inactive (**Figure 21**).

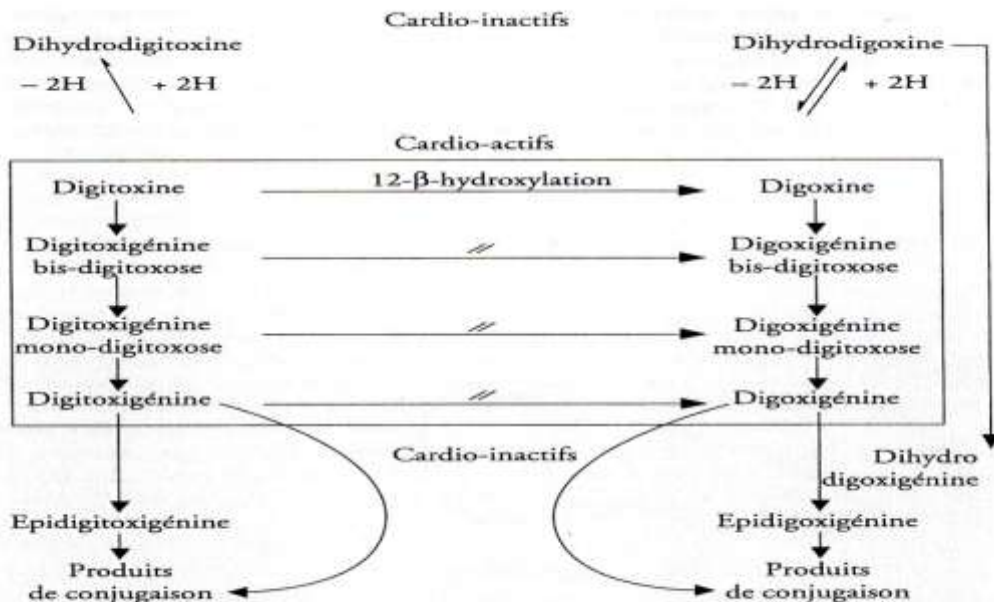


Figure 21: Métabolites de la digoxine et de la digitoxine [Haiat R, 1995]

II.6.5. Elimination :

L'élimination de la digoxine est essentiellement urinaire et 90% de la dose ingérée sont ainsi excrétés sous forme intacte. L'excrétion urinaire de la digoxine libre est habituellement proportionnelle au taux de filtration glomérulaire et à la clairance de la créatinine ; elle est indépendante du débit urinaire. La clairance rénale de la digoxine est de 140ml/min/m^2 . La réabsorption tubulaire de la digoxine est peu importante ; elle décroît si le débit urinaire est faible, comme c'est le cas dans l'insuffisance cardiaque, et s'accroît au contraire sous traitement par les vasodilatateurs. Il existerait en outre une sécrétion tubulaire distale active de digoxine qui serait bloquée par la spironolactone.

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 ; elle est représentée pour environ 50% par de la digoxine et pour 25% par de la digoxigénine, du mono et bis-digitoxose [Haiat R, 1995].

Chez le sujet sain, la demi-vie plasmatique de la digoxine est d'environ 36 heures ce qui équivaut à une perte quotidienne d'environ 37% du pool corporel total du tonocardique. La demi-vie tissulaire est de 44 heures. La clairance corporelle totale est de 180ml/min/m^2 [Haiat R, 1995].

II.6.6. Cinétique des taux sanguins [Haiat R. 1995]

L'action de la digoxine débute 15 à 30 minutes après l'injection intraveineuse ; l'effet maximum est obtenu 90mn 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 se sont liés aux tissus ; à la 2^{ème} heure, 75% de la dose sont parvenus aux sites de fixation. La demi-vie moyenne d'élimination est de 36 heures environ, proche de celle constatée après injection intraveineuse (**tableau 1**).

Après administration orale quotidienne d'une dose de 0,25 mg, la digoxinémie augmente progressivement, une concentration plasmatique stable en plateau, d'un niveau variable selon les sujets, est atteinte en 5 à 6 demi-vies soit 6 à 8 jours. [Maquet P. 2004]

II.6.7. Pharmacocinétique de la digoxine chez l'enfant [Haiat R. 1995] :

Le soluté de la digoxine est pratiquement le seul digitalique utilisé chez l'enfant en raison de sa bonne absorption digestive, de sa rapidité d'action et de son élimination accélérée identique à celle de l'adulte (Rutkowski MM.1973). Par rapport à celle de l'adulte, la pharmacocinétique de la digoxine chez l'enfant a cependant quelques particularités :

- Les concentrations myocardiques en digoxine sont 2 fois plus élevées chez l'enfant que chez l'adulte et le rapport concentration érythrocytaire/concentration plasmatique y est 3fois plus grand. Ces données suggèrent que chez l'enfant, le volume apparent de distribution des digitaliques est plus important que chez l'adulte ; il en serait de même pour le nombre des récepteurs cardiaques dont la sensibilité serait cependant diminuée.
- Le pourcentage élevé d'inactivation intestinale de la digoxine par une bactérie anaérobie, rencontré chez 10% des adultes, ne se retrouve jamais chez l'enfant avant 8 mois.
- La clairance corporelle de la digoxine est basse, de l'ordre de 1.5 à 2 ml/min/kg chez le prématuré. Elle s'élève chez le nouveau-né et le nourrisson pour atteindre respectivement environ 4 et 10 ml/min/kg. La clairance de la digoxine diminue chez l'enfant plus âgé pour se situer autour de 6ml/min/kg ;
- Ces variations de clairance sont essentiellement dues aux changements de la fonction rénale avec l'âge : le prématuré et le nourrisson ont un système glomérulaire encore immature et une capacité moindre d'éliminer la digoxine ;
- Le volume de distribution de la digoxine est approximativement de 5 l/kg chez le prématuré ; il va s'élever pour atteindre un maximum de 16 l/kg chez l'enfant, puis diminuer aux environs de 6-8 l/kg chez l'adulte ;
- La demi-vie d'élimination plasmatique de la digoxine est de 60 heures environ chez le prématuré et le nouveau-né ; elle est d'environ 36 heures chez l'enfant, comparable à celle de l'adulte.

	Digoxine (per os, IV)	Digitoxine (per os)
Classe	Action intermédiaire	Action lente et prolongée
Polarité	2	1
Liposolubilité	+	+++
Absorption digestive	60-85% : Cp (70-80%), Autres formes (90-100%)	Rapide, presque complète (90-100%)
Fixation protéique	20-30%	90-97%
Délai d'action	IV : 15-30 min Per os : 1-2 h	IV: 0,5-2 h Per os: 4-6h
Tmax	IV:90min -5 h Per os: 6 h	IV:4-12 h Per: 9h
V _D (ml)	5-8	0,6
Métabolisme	Hépatique, 10% (Δ) Certains métabolites sont actifs	Hépatique, 75-90% métabolites inactifs
T _{1/2}	36 h (HEMIGOXINE [®]) 30 h (DIGOXINE [®])	4-6 j jusqu'à 9 j
Etat d'équilibre	6-8 j	16-24 j
Elimination	Rénale (90%), rapide 65% inchg	CEH, lente Biliaire (90%) : 20% inchangé, 80% métabolites Rénale (10%) : 10% inchangé, 85% métabolites
Persistance dans l'organisme	4-7 j	2-3 semaines
CEH	5%	10-30%
IA (risque vital)	36 h suivant l'ingestion	5 j suivant l'ingestion

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques des digitaliques.

II.6.8. Facteurs susceptibles de modifier la tolérance et/ou la pharmacocinétique de la digoxine :

II.6.8.1 Contexte clinique :

Poids :

Le poids, et surtout la masse maigre, influe sur le volume de distribution des hétérosides cardiotonique à fixation tissulaire importante (Digoxine par exemple) [Galinié M. 2004].

Ce sont les patients les plus lourds qui nécessitent l'emploi de plus fortes doses de digitaliques ; tandis qu'à l'inverse on verrait plus souvent survenir des signes de surdosage chez ceux dont le poids est moins important [Neil CA. 1965].

Alimentation

Pour certains auteurs une alimentation riche en fibres diminuerait l'absorption de la digoxine qui serait absorbée par le son.

Pour d'autres un tel régime ne modifie ni le taux et le délai d'apparition du pic plasmatique maximal, ni l'élimination urinaire quotidienne de la digoxine [Haia R. 1995].

Heure de la prise :

A tout âge, la biodisponibilité de la digoxine est meilleure, lors qu'elle est administrée le matin. Il est nécessaire de prendre son médicament très régulièrement aux heures fixées. [Haia R. 1995].

II.6.8.2 Facteurs physiologiques :

Age :

Les enfants de 1 mois à 2 ans tolèrent plus de digitaliques par unité de poids corporel que les enfants plus âgés ou les adultes. Cette augmentation de la tolérance aux digitaliques a été attribuée au fait que le rapport poids du cœur/poids corporel est plus élevé chez l'enfant. Les besoins en digitaliques seraient enfin mieux corrélés à la surface corporelle qu'au poids [Haia R. 1995].

Chez le sujet âgé, de nombreux facteurs s'associent pour entraîner un allongement de sa demi-vie plasmatique et une diminution de son volume de distribution responsable d'une hypersensibilité aux : troubles de l'absorption intestinale, modifications des lésions protéiques, altérations du métabolisme hépatique, ralentissement de l'élimination rénale, diminution de la masse musculaire et hypersensibilité des récepteurs membranaires. La posologie doit donc être nettement réduite chez le sujet âgé et basée sur le calcul de la clairance de la créatinine [Galinier M. 2004].

	Digoxine	Digitoxine
Prématurés	60h	
Nouveau-nés	35-45h	
Nourrissons	18-33h	
Enfants	12-24h	130-170h
Adultes	40h	150-170h
Sujets âgés	60-100h	

Tableau 2: Demi-vie d'élimination en fonction de l'âge

Sexe [Jochmann N. 2005] :

Les différences entre les femmes et les hommes en réponse aux médicaments sont liées à un poids bas du corps, à de plus petites tailles d'organe, et à une proportion plus élevée de graisse

chez les femmes en comparaison avec les hommes. En outre, les taux hormonaux et les différences dans le métabolisme peuvent affecter l'absorption et l'élimination des médicaments chez les femmes.

Les différences entre les sexes dans l'élimination des médicaments peut également jouer un rôle, en tant que quel taux de filtrage glomérulaire est inférieur chez les femmes que chez les hommes, même après l'ajustement pour la taille du corps.

Toutes ces différences peuvent tenir compte des effets de genre sur les effets indésirables cardiovasculaires et l'efficacité des médicaments. Dans l'essai DIG, il a été démontré que les femmes affectées par une insuffisance cardiaque qui ont reçu la digoxine eu une mortalité plus élevée que ceux recevant le placebo. Cet effet n'a pas été observé chez les hommes. Notamment, seulement 2,3% des hommes comparés avec 3,4% de femmes a eu des concentrations en digoxine > 2.0 ng/mL. L'observation que la clairance orale de la digoxine, médicament principalement éliminé par le rein, est inférieure chez les femmes que chez les hommes pourrait expliquer en partie ces différents effets de la digitaline sur la mortalité.

Les femmes ont un plus grand risque de développer certains effets indésirables des médicaments que des hommes.

Grossesse et allaitement :

Les taux plasmatiques de digoxine sont significativement plus bas chez la femme enceinte. En effet l'augmentation du volume sanguin maternel, la rétention hydrique, la présence du fœtus augmentent le volume de distribution de la digoxine ; il en résulte un accroissement du taux de filtration glomérulaire qui contribue à élever et à accélérer l'élimination urinaire de la digoxine sous forme inchangée. La métabolisation accrue de la digoxine en dihydrodigoxine par le fœtus paraît négligeable [Haiat R. 1995].

En règle générale, la digitalisation prolongée d'une patiente enceinte est bien tolérée. En raison des caractéristiques de diffusion et de liaison de la digoxine dans le plasma, les taux plasmatiques et tissulaires de digoxine mesurés chez le fœtus et le nouveau-né sont inférieurs aux taux généralement considérés comme thérapeutiques.

La digoxine administrée à la mère traverse librement, en petite quantité, la barrière placentaire. Les taux fœtaux rejoignent les taux maternels [Galinier M. 2004] vers le 7^{ème} jour ; par la suite un équilibre stable est obtenu tout au long de la gestation et le rapport digoxinémie fœtale /digoxinémie maternelle est de l'ordre de 70 à 80% [Haiat R. 1995].

La digoxine se distribue rapidement dans les glandes mammaires des femmes qui allaitent. Après injection intraveineuse, elle apparaît dans le lait maternel en quelques minutes. Le rapport digoxine contenue dans le lait/digoxine plasmatique est de l'ordre de 60 à 80 %. La quantité de digoxine excrétée dans le lait maternel reflète le taux de digoxine plasmatique libre. Les patientes maintenues à une concentration plasmatique thérapeutique de digoxine de l'ordre de 2ng/ml, peuvent allaiter leur nourrisson en toute sécurité ; il n'ingérera en effet qu'une dose 50 à 100 fois moindre que celle préconisée s'il était nécessaire de le traiter par la digoxine [Cheymol G. 1978].

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foeto-toxique de la digoxine. En clinique, l'utilisation de la digoxine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foeto-toxique particulier à ce

jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. Les concentrations mesurées en fin de grossesse sont en général nettement plus faibles que celles retrouvées plusieurs semaines après l'accouchement. En conséquence, l'utilisation de la digoxine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Un contrôle fréquent des concentrations plasmatiques est nécessaire, surtout lorsque l'on se rapproche du terme, afin d'assurer une digitalisation adéquate.

Ce produit passe en très faible quantité dans le lait maternel et donne lieu à des concentrations très inférieures aux doses thérapeutiques néonatales. Il est possible d'allaiter pendant le traitement [vidal 2015].

Exercices physiques

L'effort physique peut diminuer les taux plasmatiques de digoxine dont la concentration augmente dans les muscles squelettiques ; cette redistribution de la digoxine est corrélée à l'intensité de l'exercice et dépendrait de la fréquence de l'activation neuromusculaire [Haiat R. 1995].

Par ailleurs, la digoxine augmente significativement l'hyperkaliémie habituellement observée à l'effort, ce qui peut favoriser la survenue de troubles du rythme

II.6.8.3 Etats pathologiques :

Insuffisance cardiaque :

L'élimination de la digoxine est diminuée en cas d'insuffisance cardiaque, le volume de distribution est augmenté en cas d'œdèmes. La clairance rénale est plus élevée lors de thérapies par les vasodilatateurs [Marquet P. 2004].

Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale prolonge notablement la demi-vie de la digoxine dont l'élimination rénale est effondrée. La clairance de la digoxine étant proportionnelle à celle de la créatinine [Galinier M. 2004]. L'insuffisance rénale majore l'intoxication aux digitalique à élimination urinaire. Par exemple, la demi-vie de la digoxine atteint 57 heures quand la clairance de la créatinine est réduite de moitié et atteint 84 heures quand elle s'abaisse à 8 ml/min. La surveillance des taux plasmatiques de digoxine est donc particulièrement indispensable chez ces sujets [Haiat R. 1995].

La dialyse péritonéale et l'hémodialyse ne permettent d'éliminer que des quantités faibles de digoxine et n'altèrent pas de façon significative sa pharmacocinétique. [Galinier M, 2004].

Insuffisance hépatique :

L'insuffisance hépatique ne modifie pas la pharmacocinétique de la digoxine. Par contre, elle diminue le catabolisme de la digitoxine qui est alors partiellement compensé par une élimination rénale accrue [Haiat R. 1995].

✚ Dysfonctions intestinales :

Toute malabsorption intestinale (résection partielle du grêle, néoplasme, sprue, radiation...) peut diminuer la résorption digestive de la digoxine ; celle-ci ne serait pas altérée au cours de l'insuffisance pancréatique [Haiat R. 1995].

✚ Troubles thyroïdiens :

Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la digoxine sont altérées en cas de dysfonctionnement de la fonction thyroïdienne [Marquet P. 2004]. Les hyperthyroïdiens sont peu sensibles à la digoxine d'autant plus que les concentrations plasmatiques sont diminuées, alors que les hypothyroïdiens ont une sensibilité accrue avec des taux plasmatiques plus élevés [Galinier M. 2004].

L'hyperthyroïdie entraîne une résistance aux digitaliques alors que l'hypothyroïdie entraîne une hypersensibilité [Arnaud J. 2010].

Les avis divergent sur les mécanismes par lesquels la thyroïde altère la tolérance aux digitaliques et il est d'ailleurs probable qu'ils s'intriquent :

- Pour certains le taux d'excrétion et la demi-vie sérique de la digoxine sont semblables dans l'euthyroïdie, l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie ; les différences de concentrations en digoxine sont alors attribuées à l'effet direct de l'hormone thyroïdienne qui augmente la densité de l'ATPase $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ tissulaire, augmentant le volume de distribution de la digoxine [Haiat R. 1995].
- Pour d'autres, la différence de tolérance aux digitaliques est la conséquence de leur élimination plus rapide en cas d'hyperthyroïdie qui augmente la clairance à la créatinine et de leur élimination plus lente en cas d'hypothyroïdie qui diminue la clairance à la créatinine [Haiat R. 1995].

✚ Insuffisance respiratoire chronique :

L'hypoxie qu'elle entraîne augmente les risques d'intoxication digitalique et peut favoriser les arythmies supra-ventriculaires toxiques [Galinier M. 2004].

✚ Troubles électrolytiques et métaboliques :

• Hypokaliémie

L'hypokaliémie est le facteur le plus important et le plus fréquent (association fréquente de digitaliques et de diurétiques) d'accroissement de la sensibilité des tissus. Une réduction de la kaliémie de 3.5 à 3.0 mmol/l induit une augmentation de la sensibilité de 50 % environ [Marquet P. 2004].

L'hypokaliémie augmente la toxicité digitalique. Elle augmente la liaison des digitaliques sur l'ATPase $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ membranaire, donc leur fixation myocardique et leurs effets toxiques.

L'hypokaliémie raccourcit la période réfractaire effective du myocarde ventriculaire ; elle augmente l'automaticité des pace-makers ectopiques, déprime la conduction auriculo-

ventriculaire et raccourcit le couplage des ectopies ventriculaires complexes. De faibles doses de digitaliques administrées en présence d'une hypokaliémie peuvent provoquer une arythmie polymorphe [Haiat R. 1995].

- **Hyperkaliémie**

L'hyperkaliémie diminue la liaison des digitaliques sur l'ATPase $\text{Na}^+\text{-K}^+$ membranaire ; elle réduit donc leur fixation myocardique et cette réduction peut atteindre 40% pour la digoxine dans certaines situations aiguës.

Une hyperkaliémie modérée peut accélérer la conduction en diminuant la différence entre le potentiel de repos et le potentiel seuil. Par contre, une hyperkaliémie plus importante ralentit la conduction dans toutes les structures cardiaques ce qui devrait théoriquement augmenter le bloc auriculo-ventriculaire induit par la digoxine [Haiat R. 1995].

- **Hypocalcémie et hypercalcémie**

L'hypocalcémie rend le cœur moins sensible aux digitaliques et peut corriger certaines arythmies digitaliques.

L'hypercalcémie augmente la toxicité myocardique de la digoxine ; elle accroît l'automatisme ventriculaire et abaisse le seuil de fibrillation ventriculaire. Cet effet s'ajoute à celui de la digoxine dont il est synergique [Haiat R. 1995]. L'injection de calcium est contre-indiquée en cas de traitement digitalique [Galinier M. 2004].

- **Hyponatrémie et hypomagnésémie**

L'hyponatrémie qui accompagne la déplétion sodée, réduit la fixation myocardique de la digoxine.

L'hypomagnésémie facilite l'apparition des troubles du rythme auriculo-ventriculaire déclenchés expérimentalement par la digoxine. A l'inverse, lorsque l'on multiplie par quatre le contenu en magnésium du liquide de perfusion, on corrige les modifications du potentiel d'action induites sur les fibres auriculaires du cobaye [Haiat R. 1995]

- **Alcalose**

L'alcalose respiratoire ou métabolique isolée, qui survient en l'absence d'hypokaliémie augmente la prévalence des troubles du rythme digitaliques, sans connaître précisément la raison [Haiat R, 1995].

II.7. Forme galénique, posologie, voie et mode d'administration [Vidal, 2009. Drug Lib, 2009]

❖ *Adulte :*

✚ **Voie orale (comprimé) :** Les comprimés sont à avaler avec un peu d'eau.

- **Dose d'entretien chez l'adulte:**
0,25 mg/jour, soit 1 comprimé de Digoxine Nativelle à 0,25 mg/ jour.

- **Sujet âgé (plus de 70 ans)**
En raison d'une baisse physiologique de la fonction rénale et d'une sensibilité augmentée à la digoxine, la posologie doit généralement être réduite à 0,125 mg/jour, soit 1 comprimé d'Hemigoxine Nativelle à 0,125 mg/jour (Cracowski JL, 2010).
- **Insuffisant rénal :**
En raison de l'élimination rénale de la digoxine, la posologie doit être réduite en fonction du degré de l'insuffisance rénale appréciée par la clairance de la créatinine mesurée selon la formule de Cockcroft.

Chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal, un dosage de la digoxine plasmatique est nécessaire pour adapter la posologie, notamment vers la fin de la première semaine, et si des signes évoquant un surdosage (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée), un sous-dosage (non-contrôle de l'insuffisance cardiaque) ou des anomalies électriques l'exigent. (Voir plus loin, chapitre III, suivi thérapeutique de la digoxine)

La dose d'entretien doit être basée sur le pourcentage des réserves corporelles de pointe perdue chaque jour grâce à l'élimination. La formule suivante a bénéficié d'une vaste utilisation clinique:

Dose d'entretien = réserves corporelles de pointe (c.-à-dose de charge)% x quotidienne Loss/100
--


Où: Perte% par jour = $14 + Ccr / 5$

(CICr est clairance de la créatinine, corrigé à 70 kg de poids corporel ou 1,73 m² de surface corporelle.)

 **Voie veineuse :**

- Dose d'attaque : 1 à 2 ampoules par jour ;
- dose d'entretien : ½ à 1 ampoule soit chaque jour, soit 3 jours par semaine.

❖ **Enfant :**

 **Voie orale (solution buvable à usage pédiatrique) :**

Le flacon de solution est accompagné d'une pipette doseuse graduée en vingtièmes de millilitre (0,05 ml).

1 ml contient 0,05 mg, soit 50 µg, de digoxine.

Le produit doit être administré directement dans la bouche du nourrisson ou de l'enfant à l'aide de la pipette doseuse, et non dans le biberon.

Le traitement est commencé par une dose initiale administrée en une prise. Il est suivi 8 heures plus tard par des doses d'entretien réparties en 2 ou 3 prises par 24 heures : le tiers de la dose initiale est administré toutes les 8 heures. Les doses varient, non pas en fonction de la gravité apparente de l'affection à traiter mais avec le poids de l'enfant

Poids de l'enfant (en kg)	Dose initiale (en µg/kg et en ml/kg)	Dose d'entretien en 2 ou 3 prises par jour (en µg/kg/jour)
< 12	15 µg (0,3 ml)	15
12 à 24	10 µg (0,2 ml)	10
> 24	7 µg(égal environ 0,1 ml)	7

Tableau 3 : Posologie de la digoxine par voie orale chez l'enfant à fonction rénale normale (vidal 2009)

En cas d'insuffisance rénale, ce qui s'observe souvent dans les cardiopathies gauches par réduction du débit artériel rénal et qu'on peut grossièrement apprécier par la détermination du taux de créatininémie, on doit réduire la dose d'entretien en lui appliquant un coefficient d'autant plus sévère que l'insuffisance rénale est plus grave.

Le dosage de la digoxine plasmatique est nécessaire pour adapter la posologie, notamment vers la fin de la première semaine, dans les formes sévères ou de traitement difficile et chez le nouveau-né (surtout de moins de 72 h, chez lequel la fonction rénale n'est pas facile à apprécier). La digoxinémie doit être mesurée lorsqu'un surdosage est à redouter (en cas d'insuffisance rénale en particulier) ou lorsqu'une majoration des doses paraît nécessaire (action insuffisante des doses usuelles). (Voir plus loin, chapitre III, suivi thérapeutique de la digoxine).

II.8. Indications thérapeutiques des digitaliques :

Les principales indications thérapeutiques des digitaliques sont [Moulin M. 2002] :

- Les troubles de rythme supra-ventriculaire
- L'insuffisance cardiaque congestive

II.8.1. Insuffisance cardiaque congestive :

Les digitaliques sont indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive des cardiomyopathies non obstructives, des cardiopathies ischémiques, des cardiopathies valvulaires, des cardiopathies hypertensives parvenues au stade de dilatation ventriculaire, des cardiopathies congénitales avec surcharge ventriculaire [Haiat R. 1995].

Les défaillances à bas débit réagissent mieux que celles à fort débit. L'efficacité à long terme du traitement est fonction de la persistance de la cause mécanique, toxique, carencielle, tumorale, ischémique, etc.

Les obstacles à l'éjection du ventricule gauche (sténose aortique, coarctation de l'aorte) sont des contre-indications [Moulin M. 2002].

On peut distinguer les indications suivantes :

- ✓ **Insuffisances cardiaques gauches**

Ce sont les indications les plus fréquentes de la digoxine :

- Œdème aigu pulmonaire, « asthme cardiaque », accidents du rétrécissement mitral ;

- Défaillances cardiaques de l'HTA, de l'insuffisance aortique, de l'insuffisance mitrale, des lésions myocardiques sans traitement spécifique (toxiques ou médicamenteuses)
- ✓ **Insuffisances cardiaques droites**
 - Œdèmes périphériques, élévation de la pression veineuse centrale.
 - Péricardites chroniques constrictives (en l'absence d'intervention), malformations congénitales, rétrécissement pulmonaire, hypertension pulmonaire, cœur pulmonaire aigu ou chronique, tumeurs de l'OD ou du VD, rétrécissement ou insuffisance tricuspide.
- ✓ **Insuffisances cardiaques globales**

Celles qui sont la conséquence d'une insuffisance ventriculaire gauche.

Plusieurs études ont montré l'efficacité des digitaliques dans l'insuffisance cardiaque.

L'étude PROVED (Prospective Randomized study of Ventricular failure and the efficacy of Digoxin) (Uretsky B.F. 1993) a démontré que la digoxine en association avec les 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) (Packer M. 1993) 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.

En pratique, des résultats de l'étude DIG on peut retenir que :

- Chez les patients en IC sévère, l'efficacité des digitaliques tend à être plus importante et ils méritent d'être systématiquement prescrits, en l'absence de contre-indication ;
- Chez les patients en IC modérée, si l'effet de la digoxine sur la mortalité est neutre, elle permet une diminution des aggravations de l'IC, tant en termes d'hospitalisation que de mortalité spécifique. L'argument économique, la diminution du coût de l'IC lié aux réhospitalisations, plaide pour l'introduction de la molécule, en dehors de la phase du post-infarctus et au cours de l'angor instable, en l'absence d'arythmies ventriculaires sévères. Une indication plus restrictive peut être également envisagée à ce stade, consistant à réserver la digoxine aux patients ayant les indicateurs d'un effet bénéfique hautement probable : rapport cardiothoracique supérieur à 55 %, fraction d'éjection inférieure à 25 % ;
- Chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique ou une fraction d'éjection supérieure à 40 %, aucune donnée ne valide l'intérêt de la digoxine qui ne peut donc pas être préconisée [Galinié M. 2004].

II.8.2. Troubles du rythme supra-ventriculaire

Ce sont essentiellement les troubles du rythme d'origine atriale qui sont justiciables des hétérosides cardiotoniques ; leur utilisation dans le traitement des tachycardies jonctionnelles est plutôt exceptionnelle [Moulin M. 2002].

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 [Murgatroyd F. 1999].

✓ Fibrillation auriculaire :

La digoxine est utilisée pour tenter de réduire et ralentir la fréquence ventriculaire lors des tachycardies atriales. Elle est particulièrement utilisée au cours de la fibrillation auriculaire chronique en association avec les anticoagulants [Galinier M. 2004].

- **Fibrillation auriculaire récente** : quoi qu'il en soit, à défaut de restaurer le rythme sinusal, la digoxine permet souvent de contrôler graduellement la fréquence ventriculaire ; un contrôle plus rapide nécessitant l'adjonction d'autres thérapeutiques [Sarter BH, 1992].

- **Fibrillation auriculaire chronique** : à l'état basal, la digoxine contrôle efficacement le rythme cardiaque des patients en fibrillation auriculaire chronique. La mesure de la fréquence de repos est souvent utilisée comme critère d'une digitalisation adéquate [Sarter BH, 1992].

✓ Utilisation dans certains cas particuliers

Tachycardies supra-ventriculaires paroxystiques fœtales (TSV fœtale)

Le trouble du rythme est en règle identifié par l'échocardiographie fœtale qui analyse la relation entre les contractions auriculaire et ventriculaire. Le but du traitement par la digoxine est de restaurer le rythme sinusal, de prévenir ou de traiter une insuffisance cardiaque et d'éviter une naissance avant terme [Harrigan JT. 1981].

✓ Flutter atrial [Moulin M. 2002] :

L'administration des digitaliques provoque :

- Une majoration du bloc A-V : ralentissement de la fréquence ventriculaire, un flutter 2/1 peut être transformé sous traitement en un 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 [Delahaye JP. 2000].

- Une dégradation du flutter en fibrillation ;

- Eventuellement, une restauration spontanée du rythme sinusal.

II.8.3 Interférence de la prise de digoxine sur certaines interventions thérapeutiques :

✓ Choc électrique externe :

Selon une opinion très répandue le choc électrique externe est dangereux chez les patients traités par les glucosides cardiotoniques. En effet, il peut entraîner des troubles complexes du rythme supra-ventriculaire et ventriculaire. Le choc électrique externe potentialiserait l'effet

arythmogène des digitaliques par le biais d'une fuite potassique cellulaire et/ou d'une ischémie myocardique, toutes deux transitoires. Ainsi, selon les données classiques il est préférable de suspendre tout traitement digitalique avant cardioversion : pendant 8 jours pour la digitoxine, pendant 3 jours pour la digoxine.

✓ **Hémodialyse :**

L'hémodialyse réalisée par voie péritonéale ou par rein artificiel n'élimine que de très faibles quantités de digoxine. A peine 2% d'une dose unique de digoxine administrée *per os* sont retrouvés dans le bain d'une dialyse effectuée dans les heures suivantes. Le rein artificiel ne retire du plasma que le 1/10^{ème} de la digoxine qu'aurait éliminé un rein normal. L'hémodialyse augmente de seulement 5% la fraction libre de la digoxine.

✓ **Circulation extracorporelle :**

La perte de digitaliques dans l'oxygénateur d'une circulation extracorporelle est très faible. Au cours de la procédure les taux plasmatiques de digitaliques diminuent, probablement par hémodilution, pour retrouver ensuite leurs valeurs initiales. Après la circulation extracorporelle on observe, même pour des taux de digoxine situés dans les limites thérapeutiques, une plus grande fréquence d'arythmies qui ne paraissent pas liées à une anomalie de la gazométrie ou à une perturbation des concentrations électrolytiques.

II.9. Contre-indications :

La digoxine risque d'être peu efficace, voire délétère, lorsque les signes de défaillance cardiaque sont secondaires à un obstacle mécanique (sténose aortique et mitrale, cardiopathie congénitale cyanogène avec sténose artérielle pulmonaire sévère ou hypertension artérielle pulmonaire importante, péricardite constrictive), lors des cardiomyopathies restrictives et des insuffisances cardiaques à haut débit [Galinier M. 2004].

✓ **Contre-indications formelles:**

Certains troubles du rythme patents ou latents [Moulin M. 2002] :

- Bradycardie et blocs auriculo-ventriculaires du 2° ou 3° degré
- Troubles du rythme ventriculaire graves (extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire),
- Troubles des rythmes ventriculaires liés à une préexcitation ventriculaire (syndrome de Wolff-Parkinson-White) avec crises fréquentes et graves. Les digitaliques dépriment la conduction dans la voie nodohissienne et favorisent le passage de l'influx dans la voie accessoire.

Obstacles à l'éjection ventriculaire :

- Cardiomyopathie hypertrophique obstructive et rétrécissement aortique serré, car ils risquent d'accroître le gradient intra-ventriculaire [Haiat R. 1991].
- Les troubles du rythme secondaires à une intoxication digitalique.
- Sténose de l'isthme de l'aorte.

Troubles électrolytiques :

- Hypokaliémie : augmente la toxicité myocardique des digitaliques et favorise les troubles du rythme ventriculaire [Cracowski J. L. 2010].
- Hypercalcémies, hypomagnésémie.

Hypoxie aiguë.**Surcharge digitalique toxique (tachysystolie atriale).**

- ✓ **Contre-indications relatives** [Moulin M. 2002. Galinier M. 2004. Cracowski J. L. 2010]
- Bloc auriculo-ventriculaire du 1° degré : surveillance stricte (clinique + E.C.G) lors de l'instauration du traitement
- Insuffisance rénale sévère: nécessité de diminuer les doses et de vérifier par suivi thérapeutique pharmacologique la concentration plasmatique de la digoxine
- Age: les sujets âgés, avec amaigrissement et fonction rénale altérée sont un terrain favorisant l'intoxication digitalique. Nécessité d'une surveillance
- Infarctus myocardique récent (dangereux, car il y a augmentation du travail cardiaque);
- Insuffisance hépatique
- Le cœur pulmonaire chronique où l'hypoxie et les troubles acido-basiques favorisent leur toxicité

II.10. Interactions médicamenteuses

La Co-prescription de digitaliques et de certaines médications peut affecter l'action ou la concentration efficace des digitaliques en modifiant par exemple leur absorption, en stimulant ou en inhibant leur métabolisme ou leur excrétion [Haiat R. 1995].

II.10.1 Médicaments modifiants l'absorption [Haiat R, 1995]**✚ Cholestyramine et charbon activé**

La cholestyramine et le colestipol peuvent interférer avec l'absorption gastro-intestinale de la digoxine. Pour empêcher cette interférence, la prise de la digoxine doit précéder ou suivre de 2 heures celle de la cholestyramine, à la posologie de 4 à 8g/jour, diminue à l'équilibre la digoxinémie de 25%. En clinique pour empêcher cette interférence, la prise de digoxine doit précéder ou suivre de 2 heures celle de la cholestyramine.

Le charbon activé, diminue de plus de 90% l'absorption de la digoxine.

✚ Pectine et kaolin

La prise concomitante des médicaments anti-diarrhéiques contenant du kaolin et de la pectine réduit l'absorption de la digoxine et diminue sa biodisponibilité. On peut éviter cette interaction, en administrant la digoxine 2 heures avant l'agent anti-diarrhéique.

Anti-acides

Les gels antiacides, diminuent d'environ 25% l'absorption d'une dose unique de digoxine, sans que le mécanisme ne soit élucidé.

La cimétidine ne modifie pas la demi-vie d'élimination, le volume apparent de distribution, la clairance systémique et l'excrétion urinaire de la digoxine.

L'oméprazole (Mopral®) peut augmenter la biodisponibilité de la forme inchangée de la digoxine. Administré à la posologie de 20mg/jour, il augmente discrètement, sans que cela n'ait de conséquence clinique, l'absorption d'une dose unique de digoxine ingérée par les volontaires sains

Agents antimicrobiens

La néomycine diminue l'absorption de la digoxine. Cette interaction réduit d'environ 20% la biodisponibilité de la digoxine, sans qu'on puisse y remédier en décalant dans le temps la prise de ces 2 médicaments.

L'isoniazide et l'éthambutol diminuent à l'équilibre le taux sérique de digitoxine. La rifampicine accélère le métabolisme de la digoxine et pourrait diminuer son absorption ou augmenter son excrétion biliaire ; elle diminue le taux de digoxine sérique des patients soumis à des hémodialyses itératives.

La rifampicine accélère le métabolisme de la digoxine et pourrait diminuer son absorption ou augmenter son excrétion biliaire ; elle diminue le taux de digoxine sérique des patients soumis à des hémodialyses itératives.

L'érythromycine entraîne une augmentation de la digoxinémie par augmentation de son absorption ce qui implique une surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt [ANSM 2014].

Chimiothérapies anticancéreuses (Bjornsson TD, 1986):

Les chimiothérapies cancéreuses diminuent l'absorption orale de la digoxine en raison des lésions qu'elles créent au niveau de l'épithélium.

II.10.2 Digitaliques et anti-arythmiques :

Digoxine et quinidine

L'administration concomitante de digoxine et de quinidine augmente le taux de digoxine sérique par diminution de la clairance rénale de la digoxine. De plus, troubles de l'automatisme (bradycardie excessive et troubles de la conduction auriculo-ventriculaire) qui implique une surveillance clinique et ECG. En cas de réponse inattendue, contrôler la digoxinémie et adapter la posologie [ANSM 2014].

Digoxine et amiodarone [Haiat R. 1995] :

Cette association augmente le taux sérique de la digoxine d'une valeur qui peut atteindre 30%. Cette augmentation est en partie directement corrélée à la posologie de l'amiodarone et on a mis en évidence une relation linéaire entre les taux plasmatiques d'amiodarone et de

digoxine. L'administration quotidienne d'amiodarone à des patients traités au long cours par la digoxine augmenterait de 70% le taux de digoxinémie qui sera multiplié par 3 ou 4 avec parfois peu ou pas de modification.

L'élévation du taux sérique de digoxine sous amiodarone est probablement multifactorielle. L'amiodarone diminue la clairance rénale et extra-rénale de la digoxine ; elle réduit sa sécrétion tubulaire active. Elle allonge la demi-vie de la digoxine mais ne modifie pas son volume de distribution.

Cette association entraîne une dépression de l'automatisme (bradycardie excessive) et des troubles de la conduction A-V.

Digoxine et autres anti-arythmiques [Haiat R. 1995] :

L'interaction digoxine-propafénone est controversée. L'administration quotidienne de propafénone à des patients traités par 0.25 mg/jour de digoxine élève modérément ou franchement la digoxinémie. La propafénone réduirait le volume de distribution et l'élimination extra-rénale de la digoxine.

Les autres anti-arythmiques ne paraissent pas interférer sur la pharmacocinétique de la digoxine et ne modifient pas son taux sérique. Il en est ainsi du procainide, du disopyramide, de la mexilétine, de la cibenzoline, de la moricizine, de l'encainide, et du lorcaïnide. Le flécaïnide peut augmenter, discrètement mais significativement, les taux plasmatiques de digoxine.

II.10.3 Digitaliques et inhibiteurs calciques [Haiat R. 1995] :

Les inhibiteurs calciques élèvent les concentrations plasmatiques de la digoxine. Cette augmentation est moindre avec les dihydropyridines.

Digoxine et vérapamil

La prise concomitante de vérapamil et de digoxine élève la digoxinémie de 40 à 75 % soit en moyenne de plus de 60 %. Le vérapamil diminue la clairance rénale de la digoxine en inhibant sa sécrétion tubulaire active sans altérer sa filtration glomérulaire. Il réduit également la clairance extra-rénale de la digoxine, son volume de distribution et allonge sa demi-vie. Sur le plan clinique, il faut diminuer de 35 à 50 % la dose de digoxine lorsqu'on souhaite l'associer au vérapamil.

Cette association entraîne une bradycardie excessive et un bloc auriculo-ventriculaire par majoration des effets de la digoxine sur l'automatisme et la conduction.

Digoxine et dihydropyridines

Certaines études signalent cependant que la nifédipine augmente modérément d'environ 15% mais significativement, les taux plasmatiques de digoxine par réduction de sa clairance rénale et de sa clairance totale.

Digoxine et diltiazem

Le diltiazem (Tildiem[®]) augmente de 20% la digoxinémie mais moins que le vérapamil, et diminue la clairance rénale, voir extra-rénale de la digoxine.

II.10.4 Digoxine et Hypokaliémiants [Haiat R. 1995]

L'amphotéricine B (voie IV), les corticoïdes (gluco, minéralo) sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison (voie générale), les diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), le tétracosactide, les laxatifs stimulants, les résines hypokaliémiants, l'abus de réglisse, le traitement d'un coma diabétique ; sont responsables d'une hypokaliémie favorisant les effets toxiques de la digoxine.

II.10.5 Digoxine et inhibiteurs de l'enzyme de conversion [Haiat R. 1995]

Les premières études menées avec le captopril (Lopril[®]), administré à des patients en IC congestive, montraient que l'IEC augmentait la digoxinémie sans entrainer de signes de toxicité.

Des études récentes, n'ont pas montré de modification de la pharmacocinétique de la digoxine sous captopril. Ce résultat semble plus en accord avec la plupart des études qui, menées avec l'énalapril, le périndopril, le lisinopril, le ramipril, et le spirapril, montrent que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne modifient pas habituellement la pharmacocinétique de la digoxine chez les volontaires sains et les patients en insuffisance cardiaque.

II.10.6 Digoxine et vasodilatateurs artériels

La dihydralazine (Népressol[®]) et le nitroprussiate de sodium (Nipride[®]), prescrits chez les patients en IC congestive, augmentent de 50% la clairance rénale de la digoxine, ils ne modifient pas son taux de filtration glomérulaire mais augmentent probablement sa sécrétion tubulaire

II.10.7 Digoxine et antagoniste de l'aldostérone

La spironolactone (Aldactone[®]), diurétique d'épargne potassique, diminue la clairance rénale de la digoxine, en inhibant sa sécrétion tubulaire, mais également la clairance extra-rénale et le volume apparent de distribution de la digoxine.

II.10.8 Digoxine et bêtabloquants

L'association digoxine-bêtabloquant comme, l'aténolol (Tenormine[®]) est à prendre en compte, vu les troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction SA et AV qu'elle entraîne.

II.10.9 Digoxine et anti-inflammatoires

L'aspirine, l'ibuprofène et l'indométacine, ne modifient pas la pharmacocinétique de la digoxine ni son taux plasmatique chez les personnes à fonction rénale normale, mais qui peut augmenter dans le cas d'une insuffisance rénale ou cardiaque.

II.10.10 Digoxine et insuline :

L'insuline semble présenter une interaction directe avec la pompe Na/K-ATPase en stimulant son activité et en levant l'inhibition provoquée par la digoxine. Cet effet direct de l'insuline concerne vraisemblablement une action sur la sous unité $\alpha 1$. Ces résultats ouvrent de nouvelles actions possibles de l'insuline notamment dans son rôle cardioprotecteur [Oubaassine R. 2009].

II.10.11 Digoxine et autres médicaments [Vidal 2006]

- **Digoxine et carbamazépine :**

Augmentation des concentrations plasmatiques de la carbamazépine et diminution de la digoxinémie.

- **Digoxine et clarithromycine et érythromycine :**

Augmentation de la digoxinémie par augmentation de son absorption.

- **Digoxine et itraconazole :**

Augmentation de la digoxinémie avec nausées, vomissements, troubles du rythme : diminution de l'élimination.

- **Digoxine et sucralfate :**

Diminution de l'absorption digestive de la digoxine.

- **Digoxine et sulfalazine :**

Diminution de la digoxinémie pouvant atteindre 50%.

II.11 Surdosage et intoxication :

L'intoxication digitalique est une intoxication grave, sa mortalité était de l'ordre de 20 %, donc très importante [bismuth C.1999]. Cependant, la marge entre dose thérapeutique et dose toxique est très étroite, en particulier chez le sujet âgé ou insuffisant rénal [Cracowski J-1.2010].

Une intoxication à la digitale peut survenir à la suite d'interactions médicamenteuses, d'utilisation de doses supra-thérapeutiques ou lors d'une diminution de l'élimination (insuffisance rénale). Par ailleurs, une intoxication à la digitale, malgré des niveaux sériques thérapeutiques, peut apparaître dans des cas où la sensibilité myocardique est augmentée tels que dans l'hypothyroïdisme, l'âge avancé, les maladies cardiaques avancées, l'ischémie myocardique, l'hypoxémie, les désordres électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie et hypercalcémie) et acido-basiques [Dubuc A.2000]

II.11.1 Le tableau clinique :

La clinique de l'intoxication digitalique associe des troubles digestifs et neurosensoriels, mais toute la gravité de l'intoxication est le fait des troubles cardiaques [Haiat R.1995]

Les propriétés pharmacocinétiques respectives de la digoxine et de la digitoxine rendent compte des différences observées entre ses deux intoxications dont l'expression clinique est identique. Dans le cas de la digoxine, le pronostic vital est en jeu pendant plusieurs jours en

raison de la longueur de sa demi-vie d'élimination : 7 jours. Dans le cas de la digitoxine, l'existence d'une insuffisance rénale est un facteur qui favorise la survenue et prolonge la durée d'une intoxication [Bismuth C.1987].

Il existe des manifestations cardiaques et extracardiaques : [Haiat R.1995]

II.11.1.1 Troubles extracardiaques :

- **Troubles digestifs :**

Les premiers signes cliniques de surdosage à apparaître sont les troubles digestifs. Ils sont corrélés aux taux plasmatique et cèdent rapidement à l'arrêt de l'intoxication. [Haiat R.1995]

L'anorexie est un signe fréquent, présent dans 80 % des cas et précoce de la toxicité digitalique ; elle passe souvent inaperçue car masquée par des nausées et des vomissements, dont la fréquence ne paraît pas influencée par l'âge : ainsi la proportion de sujets présentant des nausées et vomissement n'est pas plus importante après 85ans qu'entre 55 et 65 ans. Les effets émétisants des digitaliques ne seraient pas liés à une action irritative directe sur le tractus gastro-intestinale ; ils seraient plutôt d'origine centrale et s'exerceraient par l'intermédiaire de chémorécepteurs situés dans l'area postrema de la moelle. [Haiat R.1995]

A coté des vomissements, on a également décrit : une dysphagie, parfois accompagnée d'une dysphonie ; des douleurs abdominales, des troubles du transit à type de constipation voire d'iléus paralytique très rare, une diarrhée (5 à 7 selles par jour) évoluant sur plusieurs semaines ; parfois responsable d'un amaigrissement important elle est réversible à l'arrêt de la digoxine. [Haiat R.1995]

Des cas d'ischémies intestinales ou mésentériques entraînant des nécroses hémorragiques du tube digestif ont été décrits. Ces manifestations sont liées à l'effet vasoconstricteur sur les artères splanchniques. [Moritz J.1999]

- **Troubles visuels :**

Les manifestations visuelles sont signalées dans 6 à 20 % des cas ; en fait quand on les recherche systématiquement, des troubles de la vision des couleurs sont présents dans 80 % des cas. [Haiat R.1995]

Les troubles oculaires sont rares au cours des intoxications aiguës à l'inverse des surdosages où ils semblent fréquents. Il peut s'agir soit d'une dyschromatopsie avec auréoles colorés, soit de scotomes scintillants, soit d'une vision floue ou tremblante. Une micropsie, une amblyopie ont été décrites. [Bismuth C.1987]

Les hallucinations visuelles peuvent être la manifestation la plus précoce de la toxicité digitalique. [Kelly RA.1992]

- **Troubles neurologiques :**

La fréquence des signes neurologiques est de l'ordre de 25 % ; elle atteint parfois 65 % des cas [Haiat R.1995]. Environ le quart de nos patients a présenté, de façon précoce, une obnubilation et une somnolence ou une agitation avec angoisse. Parfois il s'agit d'un véritable état psychotique aigu (délire confusionnel, hallucinatoire) d'adaptation plus tardive que les troubles digestifs. ces troubles neuropsychiatriques ne sont pas la conséquence d'un collapsus ou d'un désordre hydro-électrique ; ils peuvent être aggravés par l'atropine. [Bismuth C.1987]

Il peut s'agir de vertiges, céphalées, insomnie, cauchemars ; plus rarement de paresthésies, de névralgies du trijumeau, d'hémichorée ou de chorée généralisée, résolutive en un mois à l'arrêt de la digoxine et sous halopéridol (Haldol) à la posologie de 5 mg / jour ; les crises comitiales sont plus rares, parfois accompagnées de signes électro-encéphalographiques. [Haiat R.1995]

Chez le sujet âgé des troubles psychiques sont possibles ; on peut ainsi observer : nervosité, agitation et troubles mnésiques, hallucinations auditives et visuelles, somnolence, confusion ; on a également décrit une psychose aiguë voire un coma dans certaines formes graves. [Haiat R.1995]

- **Atteinte rénale :**

Atteignant les deux tiers des intoxiqués, fonctionnelle, elle peut être la conséquence, soit des perturbations hémodynamique, soit des pertes digestives non compensées. [Bismuth C.1987]

- **Vasoconstriction artérielle :**

Incriminée dans la survenue des nécroses du tube digestif, la vasoconstriction a pu être à l'origine d'un syndrome ischémique aigu des extrémités [Haiat R.1995] ; elle est parfois la conséquence d'un spasme artériel diffus. [Granier PH.1983]

- **Troubles cutanés et musculaires** [Haiat R.1995]

Des cas de sueurs profuses, prurit, urticaire, exanthèmes scarlatiniformes, papules et vésicules, éruptions psoriasiformes, œdèmes angioneurotiques, sont exceptionnels mais possibles.

Ces troubles cutanés seraient la conséquence d'une allergie et / ou d'une hypersensibilité à la digoxine

Une fatigue et faiblesse musculaire sont fréquemment signalées.

- **Troubles hématologiques :**

Des troubles de la numération formule sanguine sont possibles : éosinophilie, thrombocytopenie [Gouello JP.1993]. La thrombopénie est le plus souvent sévère, inférieure à 50000 plaquettes ; elle est réversible en 7 jours en moyenne, après l'arrêt du digitalique ; le pronostic vital ne dépend pas du trouble de l'hémostase mais d'éventuelles arythmie concomitante ; la thrombopénie est secondaire à une destruction plaquettaire périphérique, purpura, voire agranulocytose ; cette dernière est exceptionnelle, son risque étant estimé à 1-3 cas pour 10 millions de patients traités pendant au moins une semaine. [Haiat R.1995]

- **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 chez l'homme. [Haiat R.1995]. Cette gynécomastie bilatérale est parfois douloureuse. Elle régresse habituellement quelques semaines après l'arrêt de la thérapeutique. Elle s'associe à une élévation du taux sérique de la FSH et d'œstrogènes et à une diminution des concentrations plasmatiques de testostérone et d'hormones lutéales [Stoffer SS.1985]. Cet effet secondaire serait lié à des similarités de structure entre les glucosides digitaliques (et leurs métabolites) et les œstrogènes (**Figure 22**) [Haiat R.1995]

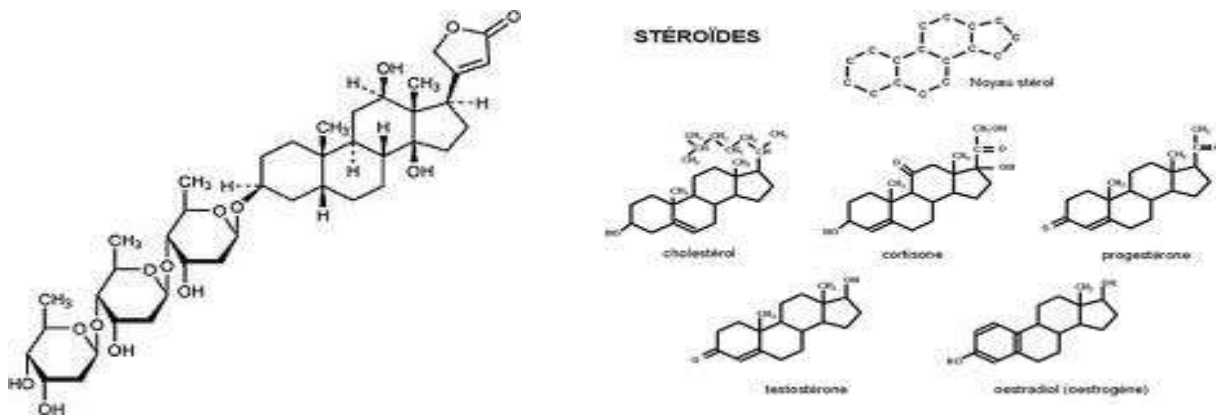


Figure 22 : Similarités de structure entre les digitaliques et les stéroïdes

II.11.1.2 Troubles cardiaques : [Bismuth C.1987]

Elles font tout le pronostic de l'intoxication.

D'une façon générale, les désordres cardiaque de l'intoxication digitalique aigue se manifeste au niveau du tissu spécifique et d'autant plus dangereux que l'étage où ils s'exercent est bas situé.

On peut distinguer des troubles de l'automatisme et de la conduction en sachant que ceux-ci sont souvent concomitants et liés.

- **Troubles du rythme et de la conduction : ils répondent à divers mécanismes [Haiat R.1991]**

Les rythmes ectopiques dus à une réentrée ou à une augmentation de l'automatisme sont à l'ordre de : flutter et fibrillation auriculaire, tachysystolie avec BAV, tachycardie jonctionnelle non paroxystique, extrasystoles ventriculaire, rythme idioventriculaire accéléré, tachycardie ventriculaire, tachycardie ventriculaire bidirectionnelle, flutter et fibrillation ventriculaire.

La dépression de l'automaticité peut entrainer un arrêt sinusal.

La dépression de la conduction expose à la survenue d'un bloc sinuso-auriculaire, BAV, bloc de sortie, rythme réciproque, qui peuvent conduire à une bradycardie extrême avec désynchronisation des périodes réfractaires à l'origine de réentrée ventriculaire et donc de TV.

La dissociation ventriculaire est la conséquence de la suppression du pacemaker dominant avec échappement d'un pacemaker subsidiaire, de l'accélération inapproprié d'un pacemaker subsidiaire ou plus rarement d'une dissociation intra nodale avec double tachycardie jonctionnelle.

Enfin un arrêt ou une pause sinusale peuvent être causés par un bloc sinuso-auriculaire de haut degré ou une arythmie sinuso-auriculaire.

✚ En clinique

La tachysystolie auriculaire avec BAV variable est l'arythmie la plus évocatrice de toxicité digitalique ; elle est favorisée par l'augmentation de l'excitabilité des fibres auriculaires et par le ralentissement de la conduction au niveau de nœud de Tawar. [Haiat R.1995]

La tachycardie jonctionnelle non paroxystique est fréquente ; elle diffère de la tachycardie jonctionnelle paroxystique ou des autres tachycardies supra ventriculaires ; elle apparait et disparaît progressivement ; lorsqu'elle répète le couplage du premier complexe ectopique par rapport au rythme de base est variable. La tachycardie jonctionnelle est habituellement active, plus rapide que le rythme sinusal : sa fréquence est de 70-130 battements/min. Dans 85% des cas, on enregistre la dissociation auriculo ventriculaire par interférence qui résulte de l'accélération du pacemaker jonctionnel ; dans 15% des cas le foyer jonctionnel ectopique active à la fois les oreillettes et les ventricules. Il est plus rare qu'en raison d'une dissociation intra nodale, deux foyers jonctionnels coexistent, l'un contrôlant les oreillettes, l'autre les ventricules ce qui entraîne une double tachycardie jonctionnelle. [Braunwald E.1992]

Les extrasystoles ventriculaires représentent la manifestation la plus fréquente mais la moins spécifique surtout en cas d'atteinte myocardique sévère [Iejasaka Y.1983]. Le bigéminisme ou le trigéminisme ventriculaires sont cependant caractéristiques, tout comme les extrasystoles multifocales ou bidirectionnelles avec en alternance déviation droite ou gauche de l'axe de QRS. L'association d'extrasystoles ventriculaires à un BAV ou à un rythme jonctionnel permet pratiquement d'affirmer l'intoxication digitalique. L'apparition d'extrasystoles ventriculaires répétitives et multiformes au cours d'une fibrillation auriculaire dont la réponse ventriculaire était jusqu'alors bien contrôlée par la digoxine est également hautement suggestive de toxicité [kelly JP.1991]. Les extrasystoles ventriculaires peuvent survenir en courtes salves de 3 à 4 complexes, voire dégénérer en tachycardie ventriculaire soutenue. [Haiat R.1995]

Un rythme idio-ventriculaire accéléré (entre 80 et 120 battements/min) peut survenir à l'occasion ; il est plus lent que les tachycardies ventriculaires habituelles et s'accompagne d'une dissociation auriculo-ventriculaire [Fauchier JP.1993]. Il peut s'agir également de deux foyers situés sur chaque hémi-branche et déchargeant alternativement. Ce ou ces foyers peuvent être provoqués par une activité automatique répétitive et/ou une réentrée. [Fauchier JP.1993]

La tachycardie ventriculaire avec bloc de sortie est très évocatrice de la présence d'une toxicité digitalique. Il en est même de la tachycardie ventriculaire bidirectionnelle, dont le mécanisme est incertain. Elle a parfois une origine supra-ventriculaire confirmée par l'enregistrement hisien. Le plus souvent cependant elle naît dans le ventricule. Il peut s'agir alors d'un seul foyer ectopique situé au dessus de la bifurcation de la branche gauche (avec aspect de retard droit) associé à un trouble de conduction alternant de chaque hémi-branche. La parasystolie ventriculaire est plus rare. La tachycardie ventriculaire peut menacer le pronostic vital ; dans les intoxications massives elle risque de dégénérer en fibrillation ventriculaire. [Fauchier JP.1993]

La fibrillation ventriculaire est rarement la première manifestation de la toxicité digitalique [kelly JP.1991]. C'est ainsi que l'étude des taux de la digoxinémie d'une série de patients ayant présenté une mort subite récupérée en dehors du milieu hospitalier, a montré que 10 % des taux plasmatiques des patients traités par la digoxine étaient supérieurs à 2,1 ng/ml ; mais aucun d'entre eux n'a cependant présenté de fibrillation ventriculaire [Haiat R.1995].

Le BAV est toujours suprahisien ; de siège nodal, il régresse progressivement et disparaît sans laisser de séquelle. Le BAV du 1^{er} degré témoigne de l'imprégnation myocardique digitalique et peut se rencontrer en dehors de tout toxicité. Les BAV de plus degré sont eux le signe d'une intoxication. Le BAV du 2^{ème} ou 3^{ème} degré se rencontre chez un tiers des patients ayant une intoxication digitalique ; cependant seuls 5 % d'entre eux vont nécessiter une stimulation ventriculaire temporaire [Kelly JP.1992, Haiat R.1995]

Les troubles de conduction intra-ventriculaire sont exceptionnels. On a ainsi pu rapporter un cas de bloc de branche gauche ou droit (Haiat R.1995)

La FA est rarement la 1^{ère} manifestation de la toxicité digitalique (Kelly RA, 1992), mais représente l'une des principales causes de décès avec 65% suivie de l'asystole prolongée (25%) ou d'insuffisance circulatoire sévère (10%) [Bismuth C, 2000], généralement précédée par une bradycardie sévère, rebelle à l'**atropine**. Il peut aussi survenir chez un sujet âgé à l'occasion d'un infarctus mésentérique lié au bas débit.

Outre les troubles de la conduction et les troubles du rythme, on peut observer un aplatissement de l'onde T qui devient volontiers négative mais reste asymétrique ; un abaissement du point J avec un sous-décalage du segment ST à type de cupule à concavité supérieure. L'espace QT est raccourci [Bismuth C, 2000]

Pronostic :

Le pronostic du surdosage thérapeutique est habituellement favorable dès l'arrêt du traitement digitalique. Les signes fonctionnels et les éventuels troubles du rythme ou de la conduction auriculo-ventriculaire, régressent en quelques jours tandis que l'on assiste à la décroissance progressive des taux plasmatiques du digitalique. [Haiat R.1995]

Le pronostic de l'intoxication digitalique massive a été transformé par l'utilisation d'anticorps spécifiques anti digitalique ; ils permettent aujourd'hui de sauver des patients qui ont absorbé des quantités considérables de digoxine, et qui présentent de graves troubles du rythme ou de la conduction associés à une kaliémie très élevée. C'est ainsi que dans une série de 41 patients traités par Fab, 3 sont décédés, soit une mortalité de 7%. Un seul de ces décès est lié à un trouble cardiaque, une fibrillation ventriculaire non contrôlée par les anticorps. Les 2 autres patients sont décédés d'une défaillance multi-viscérale à distance (4j) de l'intoxication (Haiat R, 1995).

Un certain nombre de facteurs constituent des signes de gravité : le sexe masculin, l'âge avancé, la présence d'une cardiopathie sous-jacente, l'importance de la dose ingérée, un taux plasmatique élevé du digitalique, la survenue de tachycardies voire de fibrillations ventriculaires souvent difficiles à réduire ; la fréquence ventriculaire après atropinisation (plus la fréquence cardiaque est lente et rebelle à l'atropine, plus le risque est grand de voir survenir une fibrillation ventriculaire ou une asystolie), enfin et surtout la présence d'une hyperkaliémie. [Haiat R.1995]

Les données de l'étude du **DIG** (Digitalis Investigation Group) entreprise chez des insuffisants cardiaques ont en effet mis en évidence un surplus de mortalité sous digoxine par rapport au placebo dans le sexe féminin (33,1 versus 28,9 %), alors que ce n'était pas le cas dans le sexe masculin. Comme l'indique dans leur éditorial. Cette élévation du nombre de décès semble être imputable à une élévation des taux plasmatiques de ce médicament chez les femmes [Stramba-Badiale M.2005]. En effet, 3,4 % des femmes avaient des concentrations de

digoxine dépassant 2 ng/ml contre seulement 2,3 % des hommes et la clairance de cette drogue, qui est principalement éliminée par le rein, est diminuée chez les femmes. [DIG.1997]

Cet excès de mortalité sous digoxine a essentiellement été observé chez des femmes âgées à haut risque et probablement, pour certaines, porteuses d'insuffisance rénale. Chez les femmes âgées avec une fonction rénale altérée, il convient donc d'être tout particulièrement attentif lorsqu'on prescrit ce médicament. En pratique, il faut veiller à avoir une digoxinémie inférieure à 1 ng/ml. [Lechat P.2005]

Un risque majoré de torsades de pointe

L'intervalle QT est physiologiquement plus long chez les femmes. Ceci pourrait expliquer pourquoi ces dernières présentent un risque accru de torsades de pointe après prise d'anti arythmiques de classe I et III, mais les mécanismes à l'origine de cette complication ne sont pas totalement explicités. Quoiqu'il en soit, les deux éditorialistes soulignent que "70 % des torsades de pointe sont observées dans le sexe féminin. Ce trouble du rythme grave est, par exemple, retrouvé chez 4,1 % des femmes sous **sotalol** contre seulement 1,9 % des hommes. [Lechat P.2005]

Principaux examens complémentaires

Ionogramme : la kaliémie est le paramètre le plus important à doser, et si possible, une magnésémie est requise pour exclure une hypomagnésémie, comme cela est fréquent en cas d'hypokaliémie.

Un dosage de la digoxine est utile, les symptômes cliniques, ECG et le bilan rénal (calcul de la clairance de la créatinine) est capital pour déterminer la présence d'une éventuelle insuffisance rénale.

Tous ces examens constituent le meilleur critère d'évaluation de l'intoxication digitalique et d'orientation thérapeutique

II.12 Traitement de l'intoxication

Deux traitements sont à disposition dans la prise en charge de l'intoxication digitalique aiguë [Haiat R. 1991] :

Le traitement conventionnel de l'intoxication digitalique se propose de diminuer l'absorption et d'augmenter l'élimination du digitalique, de corriger les désordres hydro-électrolytique, et de réduire les troubles du rythme et de conduction.

C'est le traitement moderne, vise à déplacer le digitalique de ses sites membranaires par des anticorps spécifiques, les Fab (*antigen binding fragments*).

II.12.1. Traitement conventionnel :**II.12.1.1 Diminution de l'absorption du digitalique :****+ lavage gastrique :**

le lavage gastrique est essentiellement indiqué dans les trois heures qui suivent l'ingestion d'une forte dose, même si le patient a déjà beaucoup vomi [Taboulet P 1993]. Le lavage doit être pratiqué en l'absence d'arythmie menaçante car il peut précipiter la survenue d'une fibrillation ventriculaire ou d'une asystole ; utilisé avant la 1^{ère} heure il permet d'éliminer 35 à 40% de la médication.

Avant tout lavage gastrique, il est recommandé de disposer d'une voie veineuse et de faire une injection préventive d'atropine car la procédure peut provoquer un réflexe vagal et entraîner un arrêt cardiaque. Certains vont jusqu'à conseiller l'insertion préalable d'une sonde de stimulation ventriculaire [Haiat R, 1995].

+ adsorbants :

Une dose de charge de charbon activé (50g chez l'adulte et 1g/kg de poids corporel chez l'enfant) doit être administrée à tous les patients pris en charge dans l'heure suivant l'intoxication. L'utilisation de doses multiples de charbon activé (50g toutes les 4 heures chez l'adulte) est controversée. Même s'il semble que ce régime d'administration puisse accélérer l'élimination de la digoxine, il n'existe aucune évidence clinique d'un bénéfice sur l'évolution des patients. Quoi qu'il en soit, l'utilisation des doses multiples de charbon activé semble utile aussi, car elle pourrait limiter le cycle entéro-hépatique de la digoxine [Jones L, 2008].

II.12.1.2 Augmentation de l'élimination du digitalique :

L'exsanguino-transfusion, la dialyse péritonéal ou l'hémodialyse n'épurent que des quantités limitées de glucosides cardiotoniques qui, fortement liés aux tissus, sont présents en très faible quantité dans le compartiment vasculaire [Haiat R. 1995].

La dérivation du sang sur des colonnes utilisant des microsphères de polyacroléine combinées à des anticorps antidigoxine a pu être utilisée avec succès en clinique. [Haiat R, 1995].

II.12.1.3 Correction des désordres hydro-électrolytiques :

L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie et l'hypomagnésémie peuvent augmenter les troubles du rythme induits par les digitaliques ; il importe donc de les corriger [Haiat R. 1995].

+ Hypokaliémie :

Il concerne la correction des pertes induites par les vomissements, une diarrhée et le maintien d'une kaliémie normale. A ce propos, il faut distinguer l'hyperkaliémie, facteur de gravité de l'intoxication, de l'hypokaliémie, facteur aggravant. L'hypokaliémie favorise probablement une plus grande fixation des hétérosides cardiotoniques sur leurs récepteurs myocardiques ; elle favorise certainement les arythmies induites par les digitaliques.

La quantité de potassium perfusée est fonction du degré de l'hypokaliémie et de l'importance du trouble du rythme. Lorsque le potassium est administré par voie orale, une dose de 40 mEq

toutes les heures ou toutes les 4 heures peut être prescrite sans effet secondaire digestif notable.

L'administration de potassium peut entraîner l'aggravation paradoxale de l'hypokaliémie, lorsque la déplétion potassique est intense ou lorsque le potassium est administré dans un soluté glucosé qui augmente sa pénétration cellulaire ; c'est la raison pour laquelle il vaut mieux corriger une déplétion potassique sévère en utilisant un soluté salé [Haiat R, 1995, Bismuth C, 2000]

L'administration de potassium est contre-indiquée s'il existe une insuffisance rénale. En présence d'un bloc auriculo-ventriculaire de degré élevé, la correction de l'hypokaliémie impose la mise en place préalable d'une stimulation ventriculaire temporaire [Haiat R. 1995].

Hyperkaliémie :

L'hyperkaliémie contemporaine de l'intoxication digitalique, peut se montrer extrêmement réfractaire au traitement classique à savoir perfusion d'insuline-glucose, bicarbonate de sodium ou le Kayexalate® [Bismuth C, 2000] d'administration de résines échangeuses d'ions, voire dialyse péritonéale ou hémodialyse. Elle ne va céder qu'avec la guérison de l'intoxication ; elle va réagir rapidement aux Fab, qui sont capables à eux seuls de réduire en moins de 30 min une hyperkaliémie menaçante. Lorsqu'on a décidé d'entreprendre un tel traitement, il n'est pas utile de tenter de réduire l'hyperkaliémie par d'autres moyens si l'on veut éviter une hypokaliémie secondaire [Haiat R, 1995].

Hypomagnésémie :

L'hypomagnésémie est fréquente chez les patients déjà traités par digitaliques et diurétiques 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. L'hypomagnésémie nécessite l'administration en perfusion IV de 20ml d'une solution à 20% de sulfate de magnésium au rythme d'1 ml/min, soit en une vingtaine de minutes [Haiat R. 1995].

Hypocalcémie et hypercalcémie :

L'hypercalcémie, si elle existe, doit être corrigée ; en effet, elle est synergique avec les digitaliques au niveau du myocarde et, surtout, au niveau de l'automatisme cardiaque. A l'inverse, l'hypocalcémie diminue notablement les effets toxiques des hétérosides cardiotoniques [Bismuth C, 2000].

II.12.1.4 Traitement des troubles du rythme et de la conduction :

Il fait appel à l'utilisation de vagolytiques, d'anti-arythmiques, de bêta-bloquants, d'inhibiteurs calciques et surtout à la stimulation ventriculaire droite ; en pratique cependant si l'arythmie ventriculaire est menaçante, l'immunothérapie représente le traitement le plus sûr et le moins dangereux [Haiat R. 1995].

- Vagolytiques (atropine) : [Arnaud J. 2010]

C'est le traitement de première intention de la bradycardie des intoxications digitaliques. Il convient d'injecter un bolus d'1 mg (0,02 mg/kg chez l'enfant) ; à renouveler une fois en l'absence d'efficacité ou en cas de récurrence de la bradycardie.

L'objectif est de maintenir une fréquence cardiaque supérieure à 60/min.

L'absence de réponse de la bradycardie à l'atropine est un signe de gravité qui doit conduire à envisager un traitement par fragments Fab si disponible, ou à défaut la mise en place d'un entraînement électro-systolique.

L'injection répétée d'atropine peut entraîner une encéphalopathie atropinique dont certains des signes (confusion, hallucinations, délire, dysarthrie, mydriase bilatérale symétrique, tremblements, agitation) peuvent être confondus avec les signes neuropsychiatriques de l'intoxication aux hétérosides cardiotoniques que l'atropine ne fait pas régresser (contrairement aux fragments Fab anti-digoxine).

- Anti-arythmiques : [Bismuth C. 1987]

Les médicaments anti-arythmiques sont efficaces, à des degrés divers, sur les arythmies induites expérimentalement par les digitaliques, c'est-à-dire que l'éventail des prescriptions est large. Cependant, la gravité de l'intoxication digitalique aiguë étant le fait des manifestations d'hyperexcitabilité ventriculaire, ce sont les anti-arythmiques actifs à ce niveau qui sont les plus intéressants. De plus, le choix d'un anti-arythmique doit tenir compte de deux autres paramètres : l'état myocardique du patient et la présence d'une sonde d'entraînement au moment de leur utilisation. L'existence d'une insuffisance cardiaque rend dangereuse l'utilisation de drogues fortement inotropes négatives, tels les bêtabloquants, le vérapamil. L'absence de sonde d'entraînement au moment de leur utilisation doit faire préférer les anti-arythmiques ne déprimant pas ou peu la conduction auriculo-ventriculaire.

De première intention, la lidocaïne et la phénytoïne, ainsi que l'atropine sont les médicaments les plus utilisés.

L'atropine est susceptible de s'opposer à l'action cholinergique des digitaliques. Peu dangereuse, elle est utile dans les bradycardies d'origine sinusale, les blocs sino-auriculaires, les blocs auriculo-ventriculaires, mais son action est limitée.

La lidocaïne agit sur pratiquement tous les troubles du rythme d'origine ventriculaire, secondaires à un hyperautomatisme ou à des réentrées. Elle ne paraît pas active sur les post-potentiels.

La phénytoïne ne déprime pas à dose thérapeutique la conduction et possède même une action dromotrope positive sur le nœud d'Aschoff-Tawara déprimé par les digitaliques. Cet avantage théorique en fait le médicament de choix lorsque la réduction d'une arythmie ventriculaire s'avère nécessaire avant ou pendant la montée d'une sonde d'entraînement.

II.12.1.5 Entraînement électro-systolique externe [Bismuth C. 1987] :

L'utilisation de l'entraînement électro-systolique est justifiée dans la mesure où il doit prévenir les troubles de la conduction et tout particulièrement de la conduction auriculo-ventriculaire ; les troubles de l'automatisme cardiaque qu'ils soient par déficience (au niveau sinusal notamment), par exagération d'un automatisme ou par réentrée.

L'indication d'un entraînement électro-systolique peut être posée dans deux situations différentes selon l'ECG à l'admission :

- En raison de l'existence ou de l'apparition de troubles avancés de la conduction ou de manifestations d'hyperexcitabilité ventriculaire justifiant l'utilisation d'anti-arythmiques
- A l'inverse l'indication d'un entraînement électro-systolique peut également être portée malgré un ECG d'entrée peu inquiétant mais en raison de la présence de facteurs de gravité de l'intoxication

Par l'irritation mécanique et électrique du myocarde, il y a des risques d'induire des troubles du rythme ventriculaire, il est donc préférable d'administrer préalablement de la lidocaïne (Anaud J. 2010).

II.12.2. Traitement spécifique :

Si le traitement symptomatique reste primordial dans les intoxications digitaliques, le recours au traitement antidotique (immunothérapie anti-digitalique) a un intérêt majeur dans les intoxications mettant en jeu le pronostic vital ou celles présentant des critères de gravité. Lors des intoxications volontaires aiguës, le traitement antidotique est largement utilisé, contrairement aux surdosages survenant dans un contexte thérapeutique bien qu'ils exposent à un risque de mortalité significativement plus élevé. Il semble important de rappeler que le recours au traitement antidotique repose sur un certain nombre de critères indépendants du contexte et que ces critères sont plus volontiers présents lors des surdosages chroniques.

Les Fab qui se sont montrés efficaces sur l'intoxication expérimentale à la digoxine dès 1971, ont été utilisés pour la première fois chez l'homme en 1976. A l'heure actuelle plusieurs milliers d'intoxications digitaliques massives, volontaires ou accidentelles, ont été traitées avec succès par cette sérothérapie spécifique. [Haiat R.1995]

II.12.2.1 Obtention des Fab :

Les digitaliques ne sont pas spontanément immuno-géniques mais ils peuvent le devenir après avoir été fixés sur une protéine porteuse. La première étape consiste donc à combiner la digitalique, la digoxine en l'occurrence, avec la sérum-albumine. Les complexes ainsi obtenus sont capables de susciter la production d'anticorps spécifique et il devient possible de les utiliser pour hyper-immuniser des ovins, le mouton essentiellement. Injecté de façon répétée à l'animal, ils induisent en trois mois la synthèse d'une quantité élevée d'immunoglobulines spécifiques antidigoxine, véritables anticorps antidigaxine. Le sérum immunoglobulines douées d'activité antidigoxine. [Haiat R.1995]

Les immunoglobulines sont des glucoprotéines produites par les lymphocytes B et leurs descendants, les plasmocytes. Elles sont constituées de 2 chaînes lourdes identiques reliées par des ponts disulfures (figure 23). La molécule d'immunoglobuline a une masse de 150000 daltons. Elle va être traitée par la papaine (digestion papainique) et scindée en trois fragments : deux fragments Fab, dont chacun a une masse de 50000 daltons, doués d'activité spécifique antidigoxine et un fragment cristallin Fc dénué de toute activité d'anticorps, qui sera éliminé (figure 24). [Haiat R.1995]

Les Fab spécifique antidigoxine sont ensuite isolés et purifiés par chromatographie d'affinité, puis sont finalement obtenus stérilement. Les Fab, qui représentent le tiers de la molécule d'immunoglobuline initiale, portent l'activité d'anticorps et peuvent donc se lier à une molécule de la digoxine avec la même affinité que l'anticorps intact. [Haiat R.1995]

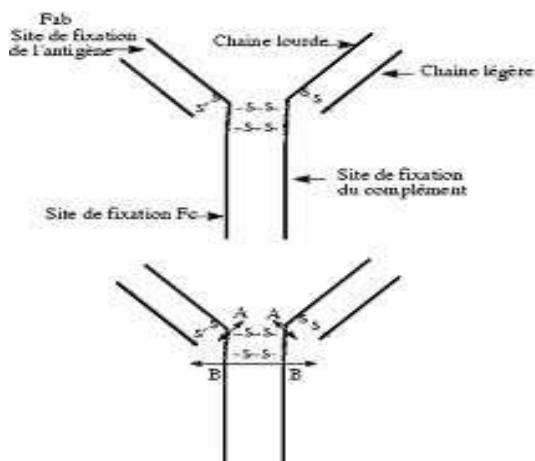


Figure 23 : Représentation schématique d'une immunoglobuline.

Les 2 chaînes légères et les 2 chaînes lourdes sont maintenues ensemble dans une structure en forme d'Y, par des ponts disulfures (S-S). La région Fab a essentiellement une affinité pour l'antigène, la fraction Fc active le complément. (Haïat R, 1995)

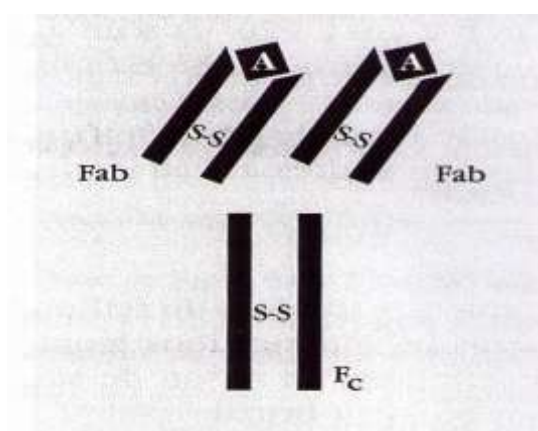


Figure 24 : La digestion papainique.

Elle scinde la molécule d'immunoglobuline en 3 fragments : 2 fragments Fab doués d'activité spécifique antidigoxine et 1 fragment dénué de toute activité d'anticorps (Haïat R, 1995)

Chez l'homme, il existe une réactivité croisée des Fab antidigoxine vis-à-vis de la digoxine et du lanatoside C avec lesquels ils sont également capables de se conjuguer. Bien que l'affinité intrinsèque moyenne des Fab pour la digoxine soit 30 à 60 fois celle qu'ils ont avec la digitoxine, cette dernière interaction est suffisamment importante pour permettre de traiter par les Fab spécifiques antidigoxine, des intoxications graves à la digoxine ou à la digitoxine. [Antman AM.1990]

II.12.2.2 Pharmacocinétique :

Les Fab ont des propriétés qui les rendent plus intéressants que la molécule entière d'immunoglobuline : ils ont moins d'immunogénéicité et sont mieux tolérés ; leur plus petite taille leur permet de se distribuer rapidement et très largement dans l'organisme, ce qui explique leur rapide efficacité. Leur demi-vie de distribution est de l'ordre de 30 minutes vs 4 heures pour l'immunoglobuline. Leur volume de distribution est 8 à 9 fois plus important que celui des immunoglobulines. Les Fab antidigoxine sont rapidement excrétés par filtration glomérulaire tandis que la molécule entière de l'immunoglobuline est dégradée lentement par le système réticulo-endothélial. Leur demi-vie d'élimination est de 16 à 20 heures ; elle est ainsi plus courte que celle de l'immunoglobuline qui est de l'ordre de 60 heures, et plus courte que celle de la digoxine qui est de 36 heures [Haïat R.1995]

Après administration intraveineuse, les Fab spécifiques antidigoxine vont se lier rapidement à la digoxine intra-vasculaire ; ils diffusent dans l'espace interstitiel où ils se combinent à la digoxine libre ; la diminution de la digoxine extravasculaire libre, crée un gradient de

concentration qui va permettre à la digoxine de quitter son site d'attache sur les récepteurs membranaires et de rejoindre le liquide extracellulaire où elle se combine rapidement aux Fab qui l'empêchent de se fixer à nouveau sur la sub-unité alpha de l'ATPase Na⁺ K⁺. (**figure 25**) [Haïat R.1995]

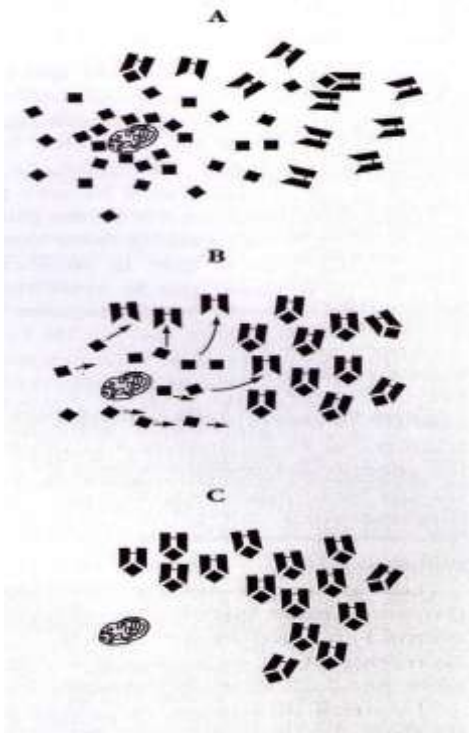


Figure 25 : Mode d'action des Fab.

A- Dans l'intoxication digitalique, le glucoside cardiotonique est présent à forte concentration dans la cellule et l'espace extracellulaire. La liaison du digitalique aux Fab antidigoxine réduit la concentration du glucoside libre dans l'espace extracellulaire.

B- Il s'en suit un efflux du digitalique de la cellule vers l'espace extracellulaire ou il se fixe sur les Fab.

C- Le digitalique libre est ainsi rapidement et complètement fixé par le Fab dans l'espace extracellulaire ; la cellule retrouve donc son état antérieur.

II.12.2.3 Présentation :

En raison de transferts d'AMM entre laboratoires pharmaceutiques, il devient difficile de référencer la spécialité pharmaceutique du moment. La plupart des ouvrages de toxicologie mentionnent DIGIDOT[°] 80 mg (fragments Fab anti-digitaliques d'origine ovine), dont la commercialisation a été arrêtée par le laboratoire Roche en octobre 2007. L'approvisionnement en France a été alors assuré par l'importation de la spécialité strictement équivalente, commercialisée à l'étranger par le même laboratoire sous le nom de DIGITALS-ANTIDOT[°], mais dont les stocks sont épuisés depuis février 2008. Le laboratoire SERB a obtenu une autorisation d'importation, à titre exceptionnel et transitoire, d'une spécialité semblable commercialisée par le laboratoire GlaxoSmithKline sous le nom DIGIBIND[°] 38 mg. Une autre spécialité prendra-t-elle le relais dans un avenir proche (notamment la spécialité DIGIFAB[°] 40 mg du laboratoire Protherics, quasi identique au Digibind[°] ?) L'antidote actuellement disponible (DIGIBIND[°] 38 mg) possède la même capacité intrinsèque de neutralisation, mais la dose plus faible du conditionnement unitaire ne permet plus de neutraliser que 0,5 mg de digoxine ou de digitoxine par ampoule. [Payen C.2010]

II.12.2.4 Indication : [Payen C.2010]

Le recours aux fragments Fab anti-digitaliques répond à des critères bien codifiés :

* L'immunothérapie spécifique à dose suffisante est requise pour assurer une neutralisation curative (neutralisation équimolaire) si au moins l'un des critères suivants est présent :

- fibrillation ou tachycardie ventriculaire ;
- présence d'une défaillance hémodynamique (rappelons la contre-indication des catécholamines de part leur synergie sur l'activité pro-arythmogène ventriculaire des digitaliques).

* Dans les autres situations, l'immunothérapie spécifique prophylactique (neutralisation semi-molaire) est indiquée si :

- l'un des 2 critères suivants est présent :

- bradycardie sévère ($< 40/\text{min}$), réfractaire à 1 mg d'atropine par voie intraveineuse directe
- kaliémie $> 6,4 \text{ mmol/l}$

- ou bien, si au moins 3 des critères suivants sont présents :

- sexe masculin
- cardiopathie sous-jacente
- âge ≥ 55 ans
- bloc auriculo-ventriculaire
- bradycardie $\leq 50/\text{min}$ résistante à l'atropine
- kaliémie $\geq 5 \text{ mmol/l}$ (l'augmentation de la kaliémie est un signe attendu des intoxications digitaliques ; en cas de discordance avec l'imprégnation digitalique, il convient de rechercher une déplétion du stock potassique secondaire à des troubles digestifs profus ou à une thérapeutique hypokaliémiante à l'origine d'une kaliémie faussement rassurante).

II.12.2.5 Utilisation clinique et posologie : [Urbain M.2011]

❖ Directives générales:

La dose de DigiFab varie selon la quantité de digoxine ou de digitoxine à neutraliser.

✚ Posologie dans les cas d'ingestion aiguë d'une quantité indéterminée de digoxine ou de digitoxine:

Si un patient présente une intoxication digitalique mettant en jeu le pronostic vital après une ingestion aiguë et que ni la concentration sérique de digitaliques, ni une estimation de la quantité ingérée n'est disponible, une dose de 20 flacons de DigiFab peut-être administrée.

Cette quantité devrait s'avérer suffisante pour traiter la plupart des cas de surdosage mettant en jeu le pronostic vital chez les adultes et les enfants. Cependant, chez les jeunes enfants, il est important d'assurer une surveillance clinique afin d'éviter une surcharge volumique.

En général, une dose de DigiFab plus importante permet d'obtenir un effet plus rapide mais le risque de réactions fébriles peut être augmenté. Dans de tels cas, il est possible d'administrer en premier lieu les 10 premiers flacons en observant attentivement la réponse du patient, puis, à l'appréciation du médecin, d'administrer les 10 autres flacons et de poursuivre la surveillance. Le fait qu'un patient ne réponde pas au DigiFab devra alerter le médecin quant à la possibilité que le problème clinique ne soit pas provoqué par une intoxication digitalique.

✚ Posologie dans le cas d'une intoxication pendant un traitement prolongé:

Chez les adultes en état de détresse aiguë ou chez qui la concentration sérique de digoxine n'est pas connue, une dose de 6 flacons (soit 240 mg) devrait être suffisante pour traiter la plupart des cas d'intoxication. Chez les nourrissons et les jeunes enfants (20 kg) traités de façon chronique par digoxine ou présentant des signes d'intoxication, un seul flacon est généralement suffisant.

CALCUL DE LA POSOLOGIE

Les méthodes de calcul utilisées pour déterminer la dose de DigiFab en fonction de la quantité connue ou estimée de digoxine ou de digitoxine dans l'organisme, sont présentées ci-dessous ; il convient de respecter les directives suivantes lors de l'utilisation des méthodes de calcul de la posologie données :

- Une mauvaise estimation de la quantité de digitaliques ingérée ou absorbée peut survenir en raison des concentrations sériques de digitaliques non parvenues à l'état d'équilibre ou d'un mauvais dosage en digitalique. La plupart des trousses de dosage sérique de la digoxine sont conçues pour mesurer des concentrations inférieures à 5 ng/ml ; il est par conséquent nécessaire de diluer l'échantillon pour mesurer de façon précise les concentrations sériques > 5 ng/ml.
- Le calcul de la posologie est basé sur le volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 5 l/kg pour la digoxine, lequel est utilisé pour convertir les concentrations sériques de digoxine en charge corporelle totale de digoxine en milligrammes. Ce volume de distribution est une moyenne calculée sur la population générale et peut varier d'une personne à l'autre. De nombreux patients ont besoin de doses plus élevées pour une neutralisation complète et les doses devront être arrondies au flacon entier le plus proche.
- Si l'intoxication n'est pas correctement corrigée après plusieurs heures ou bien si elle semble réapparaître, une nouvelle administration de DigiFab à une dose décidée en fonction du contexte clinique sera peut-être nécessaire. S'il s'avère nécessaire d'administrer une nouvelle dose de DigiFab à un patient en raison d'une nouvelle manifestation de l'intoxication ou d'un nouvel épisode toxique juste après le premier épisode, il faudra envisager de mesurer les concentrations sériques de digitaliques libres (non liés) puisqu'il est possible que des fragments Fab soient encore présents dans l'organisme.
- Le fait qu'un patient ne réponde pas au DigiFab peut indiquer que le problème clinique n'est pas lié à une intoxication digitalique. En cas de non-réponse à une dose adéquate de DigiFab, le diagnostic d'intoxication digitalique devra être remis en question.

➤ En cas d'ingestion d'une quantité connue:

Chaque flacon de DigiFab contient 40 mg de fragments Fab purifiés spécifiques de la digoxine pouvant fixer environ 0,5 mg de digoxine.

Le nombre total de flacons nécessaires peut être calculé en divisant la charge corporelle totale en milligrammes (mg) par 0,5 mg par flacon (voir Formule 1). Dans le cas d'une ingestion aiguë, la charge corporelle totale sera approximativement équivalente à la quantité ingérée en milligrammes pour les gélules de digoxine ou de digitoxine. Si des comprimés de digoxine ont été avalés, la charge corporelle totale sera approximativement équivalente à la quantité ingérée (en mg) multipliée par la biodisponibilité de la préparation du comprimé qui est de 0,8. **Le tableau 4** donne une estimation du nombre de flacons pour des **adultes** et des **enfants** ayant ingéré une dose unique et massive de digoxine et chez qui le nombre approximatif de comprimés ou de gélules avalés est connu.

La dose de DigiFab (en nombre de flacons) présentée dans le tableau 1 peut être calculée de façon approximative au moyen de la formule suivante:

Formule 1

Dose (en nombre de flacons) = (Charge corporelle totale de digitaliques en mg) / (0,5 mg de digitaliques liés/flacon)

Nombre de comprimés ou de gélules de digoxine avalés*	Dose de DigiFab en nombre de flacons
25	10
50	20
75	30
100	40
150	60
200	80

Tableau 4 : Dose approximative de DigiFab pour corriger les effets d'une surdose unique et massive de digoxine

*Comprimés à 0,25mg avec une biodisponibilité de 80% ou gélules à 0,2mg avec une biodisponibilité de 100%

Si l'intoxication n'est pas correctement corrigée après plusieurs heures ou bien si elle semble réapparaître, une nouvelle administration de DigiFab à une dose guidée par la clinique sera peut-être nécessaire.

➤ **Calculs basés sur la concentration sérique de digoxine à l'état d'équilibre:**

Le tableau 2 donne une estimation du nombre de flacons pour des **patients adultes** chez qui la concentration sérique de digoxine à l'état d'équilibre est connue. La dose de DigiFab (en nombre de flacons) présentée dans **le tableau 5** peut être calculée de façon approximative au moyen de la formule suivante :

Formule 2 (voir tableau 5)

Dose (en nombre de flacons) = [(concentration sérique de digoxine en ng/ml) x (poids en kg)] /100

Le tableau 4 présente une estimation des doses à utiliser en mg chez **des nourrissons et des jeunes enfants** selon la concentration sérique de digoxine à l'état d'équilibre. La dose de DigiFab présentée dans le tableau 4 peut être estimée en multipliant la dose (en nombre de flacons) calculée avec la formule 2 par la quantité de DigiFab contenue dans un flacon (40 mg/flacon) (voir Formule 3). Étant donné que les nourrissons et les jeunes enfants peuvent avoir besoin de doses plus faibles, il est recommandé de reconstituer le flacon de 40 mg comme indiqué et d'administrer son contenu avec une seringue à tuberculine. Pour des doses très faibles, on peut diluer le flacon reconstitué avec 36 ml de solution saline isotonique stérile afin d'obtenir une concentration de 1 mg/ml.

Formule 3 (voir tableau 5) :

Dose (en mg) = (Dose en nombre de flacons) x (40 mg/flacon)

➤ **Calculs basés sur les concentrations de digitoxine à l'état d'équilibre:**

La dose de DigiFab en cas d'intoxication par la digitoxine peut être estimée au moyen de la formule suivante (qui diffère de la formule 2 par son dénominateur à cause d'une diminution par 10 du volume de distribution de la digitoxine par rapport à la digoxine).

Formule 4

Dose (en nombre de flacons) = [(concentration sérique de digitoxine en ng/ml) x (poids en kg)] / 1000

Si la dose estimée d'après la quantité ingérée (formule 1) diffère de façon importante de celle calculée à partir de la concentration sérique de digoxine ou de digitoxine (formules 2 et 4), il sera préférable d'utiliser la plus grande dose estimée.

Poids du patient (ng/ml) (kg)	Concentration sérique de digoxine (ng/ml)						
	1	2	4	8	12	16	20
40	05f	1f	2f	3f	5f	7f	8f
60	05f	1f	3f	5f	7f	10f	12f
70	1f	2f	3f	6f	9f	11f	14f
80	1f	2f	3f	7f	10f	13f	16f
100	1f	2f	4f	8f	12f	16f	20f

Tableau 5 : Doses de DigiFab estimées chez l'adulte (en nombre de flacons) à partir de la concentration sérique de digoxine à l'état d'équilibre

f : flacon

Poids du patient (ng/ml) (kg)	Concentration sérique de digoxine (ng/ml)						
	1	2	4	8	12	16	20
1	0,4mg*	1mg*	1,5mg*	3mg	5mg	6,5mg	8mg
3	1mg*	2,5mg*	5mg	10mg	14mg	19mg	24mg
5	2mg*	4mg	8mg	16mg	24mg	32mg	40mg
10	4mg	8mg	16mg	32mg	48mg	64mg	80mg
20	8mg	16mg	32mg	64mg	96mg	128mg	160mg

Tableau 6 : Doses de DigiFab estimées chez les nourrissons et jeunes enfants (en mg) à partir de la concentration sérique de digoxine à l'état d'équilibre

* Il peut être souhaitable de diluer le flacon reconstitué à une concentration de 1 mg/ml

❖ **Administration:**

Chaque flacon de DigiFab doit être reconstitué avec 4 ml d'eau pour préparations injectables et mélangé doucement afin d'obtenir une solution contenant approximativement 10 mg/ml de protéine Fab antidigoxine.

Le produit reconstitué doit être utilisé rapidement. Si l'utilisation n'est pas immédiate, il peut être conservé dans un endroit réfrigéré entre 2°C et 8°C pendant 4 heures au maximum.

Il est possible d'ajouter au produit reconstitué du chlorure de sodium 0,9% jusqu'à un volume approprié pour l'injection.

Il convient d'administrer DigiFab lentement par voie intraveineuse sur une période d'au moins 30 minutes.

Si des réactions liées au débit de perfusion surviennent, la perfusion sera interrompue puis reprise à un débit plus faible. Si un arrêt cardiaque est imminent, DigiFab peut être administré par injection en bolus. Avec une injection en bolus, il faut s'attendre à une augmentation de l'incidence des réactions liées à la perfusion.

Pour les nourrissons et les jeunes enfants pouvant avoir besoin de doses très faibles, il est recommandé de reconstituer le flacon de 40 mg comme indiqué et d'administrer son contenu avec une seringue à tuberculine. Pour des doses très faibles, il est possible de diluer le flacon reconstitué avec 36 ml de solution saline isotonique afin d'obtenir une concentration de 1 mg/ml.

II.12.2.6 Effets indésirables : [Urbain M.2011]

En se fondant sur l'expérience avec Digibind, les effets secondaires suivants pourraient survenir avec l'utilisation du DigiFab :

- Exacerbation d'un débit cardiaque affaibli et d'une insuffisance cardiaque congestive due à la suppression des effets inotropes des digitaliques.
- Hypokaliémie due à la réactivation de l'ATPase sodium-potassium (voir Tests de laboratoire).
- Augmentation du rythme ventriculaire chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire en réponse à la suppression des effets des digitaliques sur le nœud auriculo-ventriculaire.
- Réactions allergiques rares (voir Mises en garde). Les patients ayant des antécédents allergiques, en particulier aux antibiotiques, semblent être particulièrement exposés¹¹.

Dans les essais cliniques du DigiFab, 6 des 15 patients de l'étude de surdosage de digoxine ont connu au total 17 effets indésirables ; la plupart de ces effets étaient légers ou modérés et tous ont été considérés comme « n'étant pas liés de façon directe » au DigiFab. Trois événements ont été jugés comme « graves » (œdème pulmonaire, épanchement pleural bilatéral et insuffisance rénale), tous observés chez un même patient. Après analyse du cas, il a été établi que ces événements étaient probablement dus à la perte du support inotrope de la digoxine associée à la pathologie sous-jacente du patient. Sur les 8 patients volontaires ayant reçu du DigiFab, seuls 2 ont connu des effets indésirables considérés comme étant associés au DigiFab. Ces événements comprenaient un épisode de phlébite touchant la veine où a eu lieu l'injection et un épisode d'hypotension posturale modérée, et se sont atténués avant de se résoudre.

- **Cas particuliers :**

- **Femme enceinte :**

Bien que les digitaliques traversent la barrière placentaire, on ne dispose que de peu de données sur la toxicité fœtale ou embryonnaire. Peu de données existent également sur le passage transplacentaire des Fab. Les patientes enceintes victimes d'un surdosage aigu aux digitaliques devraient donc être traitées de la même façon que si elles n'étaient pas enceintes. Mais en cas d'exposition in utero, l'efficacité et l'innocuité des traitements par Fab antidigoxine restent peu documentées. Le rythme cardiaque fœtal devrait dès lors être monitoré, et si nécessaire, le fœtus extrait et les Fab administrés au nouveau-né, selon les manifestations cliniques et les concentrations sanguines. Les digitaliques diffusent dans le lait maternel. [Mégarbane B.2002]

➤ **Insuffisance rénale :**

Les patients insuffisants rénaux en cours de dialyse répondent au traitement par Fab de la même façon que ceux qui ont une fonction rénale normale [Antman EM.1990]. Néanmoins, ces patients peuvent présenter un risque accru de toxicité par relargage de la digoxine. Chez les patients anuriques, les Fab sont efficaces même si un risque de récurrence existe, 14 jours plus tard, avec nécessité alors d'administrer une dose additionnelle. Parmi les 18 patients avec une créatinine supérieure ou égale à 350 $\mu\text{mol/L}$ avant traitement, dont cinq étaient en dialyse, la réapparition des signes de toxicité n'a été observée que chez un seul patient dialysé. De plus, une analyse multi variée faite sur une série de 717 cas n'a pas montré de risque accru de toxicité chez les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë [Hickey AR.1991]. Le rebond que l'on peut observer dans la concentration du digitalique risque d'apparaître avec délai chez les patients ayant une dysfonction rénale, en raison d'un accroissement de la phase de distribution, la concentration sérique de Fab restant détectable pendant deux à trois semaines, avec déclin parallèle de la concentration sérique totale de digoxine. [Renard C.1997]

➤ **Sujets âgés :**

Les sujets âgés sont à plus haut risque d'intoxication grave par les digitaliques [Wofford JL.1993]. Un âge supérieur ou égal à 55 ans est en général associé à une augmentation de la mortalité [Baud FJ.1990]. Les fragments Fab peuvent aussi être utilisés en cas de psychose aiguë induite par la digoxine (delirium digitalique), ce qui est caractérisé par une agitation sévère, des comportements agressifs et des pensées hallucinatoires. [Mégarbane B.2002]

➤ **Nouveau-nés et enfants :**

Les patients pédiatriques sans pathologie cardiaque sous-jacente tolèrent généralement de plus fortes doses de digoxine que les adultes. Les adolescents sont plus sensibles aux effets toxiques de la digoxine que ne le sont les plus jeunes enfants : ils devraient donc nécessiter l'utilisation de Fab antidigoxine pour de plus faibles doses ingérées. L'administration de Fab est basée sur la symptomatologie clinique et non uniquement sur la concentration de digoxine. Elle est indiquée chez les enfants, en cas d'ingestion d'une dose supérieure à 0,3 mg/kg, de cardiopathie sous-jacente, de concentration sérique de digoxine supérieure ou égale à 6,4 nmol/L ($\geq 5,0$ ng/mL), d'arythmie menaçante, d'instabilité hémodynamique, d'hyperkaliémie supérieure ou égale à 6 mmol/L ou de progression rapide de la toxicité [Berkovitch M.1994]. Les enfants traités au long cours peuvent être traités avec succès par de plus faibles doses de Fab, en raison de la charge totale plus faible en digoxine, alors que les intoxications par ingestion unique doivent nécessiter des doses identiques à l'adulte. [Mégarbane B.2002]

Chapitre III
**Suivi thérapeutique
pharmacologique (STP)**

III.1. Généralités :

Le **Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)**, ou "suivi thérapeutique des médicaments", est une branche "clinique" de la chimie et surtout de la pharmacologie spécialisée dans la surveillance des taux sanguins de médicaments. L'intérêt est de permettre une surveillance précise des substances pharmacologiquement actives ayant une fenêtre thérapeutique étroite, c'est-à-dire des médicaments pour lesquels un sous-dosage ou surtout un surdosage peuvent s'avérer délétères. [Marshall WJ.2008]

La Société Française de Pharmacologie propose de définir le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP), traduction du terme anglo-saxon « Therapeutic Drug Monitoring » (TDM), comme l'activité qui consiste à doser les concentrations sanguines d'un médicament et à les interpréter, en fonction du terrain, pour ajuster la dose administrée à chaque individu. [Saint-marcoux F.2004]

Cette approche repose sur le principe que, pour certains médicaments, la relation concentration-réponse est meilleure que la relation dose-réponse car la concentration obtenue chez un sujet donné pour une dose donnée n'est pas prévisible en raison d'une variabilité pharmacocinétique interindividuelle importante. [Loichot C.2004]

Pour un médicament donné, la mesure des concentrations sanguines ou plasmatiques est utile si :

- il existe une corrélation entre la concentration plasmatique et les effets pharmacodynamiques
- la fourchette thérapeutique est étroite (définition de ce terme chapitre 3) ;
- la variabilité pharmacocinétique interindividuelle est importante ;
- il n'y a pas d'autres marqueurs permettant d'évaluer l'effet (ex tension artérielle pour les antihypertenseurs, glycémie pour les antidiabétiques...);
- il existe une méthode de dosage validée de la forme pharmacologiquement active.

Pour un patient donné, la mesure des concentrations sanguines ou plasmatiques est réalisée :

- quand le patient présente des risques ou signes de sous-dosage ou de surdosage : ex pour des populations particulières (insuffisants rénaux, hépatiques..) ou en cas d'interactions médicamenteuses ;
- pour contrôler l'observance (pour explorer les cas de non-réponse au traitement).

Le STP vise à adapter pour un patient donné des posologies médicamenteuses en fonction de connaissances acquises d'après des expériences cliniques ou des essais thérapeutiques qui se sont avérés concluants sur une population spécifique ou au contraire plus générale. Tout ceci peut-être établi à partir d'un a priori reposant sur des données de pharmacogénétique, démographiques ou cliniques, et/ou sur la surveillance a posteriori des taux sanguins circulants des médicaments (pharmacocinétique) ou de molécules de substitution ou de produits de dégradation du dit médicament (pharmacodynamie). [IATDMCT Executive Committee.2011]

➤ Suivi thérapeutique "prospectif" (A priori)

Le suivi thérapeutique "prospectif" consiste à définir et à régir les doses initiales qui doivent être administrées aux patients, l'ensemble étant basé sur des études cliniques et sur les relations

pharmacocinétique/pharmacodynamie mises en évidence lors des phases d'essai thérapeutiques sur des populations connues. Cette relation aide à identifier d'éventuelles sous-populations de patients nécessitant une adaptation des posologies, ceci en utilisant des données démographiques, des découvertes cliniques, des résultats pharmacologiques et/ou des caractéristiques de pharmacogénétique lorsque cela est possible. [IATDMCT Executive Committee.2011]

➤ Suivi thérapeutique "rétrospectif" (A posteriori)

- Regroupe une analyse des différentes étapes du suivi (avant, pendant et après), chacune étant d'une égale importance;
- S'appuie le plus souvent sur une surveillance précise, spécifique et déterminée dans le temps des dérivés actifs et/ou toxiques recueillis dans les conditions adéquates et préalablement définies, ou sur les métabolites de dégradation du produit ainsi que sur les cibles éventuelles des traitements (concentrations plasmatiques de composés endogènes, activité enzymatique, expression génique, etc.) en complément;
- Nécessite une interprétation critique des résultats obtenus à la lumière des conditions d'avant analyse, des informations et de l'efficacité cliniques avec les posologies administrées; ceci peut éventuellement permettre une modélisation de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamie du produit;
- Le bénéfice peut être de coupler des modèles de relations pharmacocinétique/pharmacodynamie de la population générale avec des techniques individuelles de pharmacocinétique ou des données pharmacogénétiques propres à l'individu. [IATDMCT Executive Committee.2011]

La justification du STP tient au fait que, pour de nombreux médicaments, la même dose ne produit pas la même quantité, et parfois pas la même nature d'effet chez tous les patients traités. Ces variations interindividuelles peuvent être dues à la variabilité de la relation dose-concentration au site d'action ou à celle de la relation concentration au site d'action-effet. Les premières relèvent de la pharmacocinétique, les secondes de la pharmacodynamie. La variabilité de la pharmacocinétique peut être minimisée par ajustement de la dose à chaque individu sur des critères de concentration, par le spécialiste du STP. La variabilité pharmacodynamique peut l'être, sur des critères cliniques ou para-cliniques, par le médecin traitant. [Marquet P.2004]

Les deux buts principaux du STP sont donc de diminuer d'une part le taux d'échec thérapeutique lié à une mauvaise observance ou à une dose insuffisante, et d'autre part la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments liés à une dose excessive. [Marquet P.2004]

Dans le cadre du STP, les paramètres pharmacocinétiques qui sont évalués sont : [Loichot C.2004]

- pour la plupart des médicaments : la concentration résiduelle (C_0 ou C_{min}) juste avant la nouvelle administration du médicament ;
- plus rarement : une concentration à un autre temps, par ex au pic C_{max} ; ou à un temps particulier par ex C_2 (concentration 2 heures après la prise orale) pour le Neoral® (ciclosporine, un immunosuppresseur) ;
- plus rarement : l'AUC quand la relation concentration-effet concerne ce paramètre.

L'objectif du STP est de contrôler que le paramètre pharmacocinétique mesuré (C_{min} ; C_{max} ou AUC) se trouve dans la zone thérapeutique recommandée pour éviter le risque accru d'effets indésirables (si concentration supérieure à la borne supérieure de la zone) ou pour éviter le risque d'inefficacité (si concentration inférieure à la borne inférieure de la zone). La zone thérapeutique recommandée définie pour chaque paramètre (C_{min} , C_{max}) est la zone où la majorité des patients sont bien équilibrés. [Loichot C.2004]

Il existe de nombreux paramètres à prendre en compte dans l'interprétation des taux sanguins circulants des médicaments: l'instant du dosage par rapport notamment à l'administration, la voie d'administration et la posologie, les conditions d'acheminement et de stockage du prélèvement, la précision et l'exactitude de la technique de dosage, la validité reconnue des modèles pharmacocinétiques, la possibilité d'interaction médicamenteuses et pour terminer l'état clinique du patient qu'il est important de ne pas négliger (à savoir comorbidités associées, fonctions rénales et hépatiques, tolérance biologique du produit, etc.). [Burton ME.2006]

Beaucoup de professionnels de santé (médecins, pharmacologues cliniques, pharmaciens, infirmières, laborantins, etc.) sont impliqués dans le suivi thérapeutique pharmacologique qui correspond réellement à une prise en charge multidisciplinaire. La moindre erreur sur un des maillons de la chaîne peut être délétère dans l'usage et la surveillance des traitements et gêner l'optimisation de la thérapeutique. Une approche très organisée gouvernant les différentes étapes du procédé est fondamentale. [Burton ME.2006]

Pour qu'un médicament soit éligible au titre du STP, il est nécessaire qu'il présente à la fois : [Marquet P.2004]

- Une relation concentration-effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique) meilleur que sa relation dose-effet ;
- Une grande variabilité de la relation dose-concentration d'un patient à l'autre ;
- Une variabilité faible ou prévisible de la relation dose-concentration au cours du temps (au moins à court terme) chez un même patient ;
- Une zone thérapeutique étroite.
- Une réponse pharmacologique difficilement accessible par une mesure d'effet.

Le suivi thérapeutique peut être utile chez tous les patients pour quelques médicaments et dans quelques populations spéciales pour la plupart des médicaments [Walson PD.1998]. Il s'agit donc de déterminer des groupes de patients chez lesquels le suivi thérapeutique se révèle particulièrement important, et d'identifier les médicaments concernés. Il est classique de désigner comme groupes à risque les nouveau-nés, les enfants, les sujets âgés, les femmes enceintes, les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques, etc. [Marquet P.2004] mais il est également utile de prendre en considération des groupes particuliers pour un médicament donné :

*des groupes pour lesquels les paramètres pharmacocinétiques sont particuliers ou non prévisibles, par exemple des patients à masse musculaire réduite (patient dénutris, paraplégique, etc.) chez lesquels la clairance de la créatinine calculée est différente de la clairance de la créatinine réelle, ce qui peut conduire à l'administration de posologies trop

fortes ; des patients obèses, chez qui les concentrations sanguines des médicaments lipophiles peuvent être trop faibles. [Kinirons MT.1997]

*des groupes d'indication spécifique, dans lesquels un médicament peut présenter une zone thérapeutique étroite. [Marquet P.2004]

*des groupes de patients traités par des associations médicamenteuses « à risque », du fait d'interactions pharmacocinétiques (association à des inducteurs ou à des inhibiteurs enzymatiques). [Marquet P.2004]

III.2. le suivi thérapeutique de la digoxine :

III.2.1. fondements de la surveillance thérapeutique de la digoxine :

La mesure des concentrations sériques des digitaliques, obtenues et interprétées dans leur juste contexte pharmacocinétique et clinique, constitue une étape importante dans la détermination d'une posologie adaptée à chaque patient. Le suivi thérapeutique de cette classe de médicaments nécessite la prise en compte de multiples facteurs intrinsèques ou extrinsèques qui peuvent influencer les concentrations sériques et les effets des digitaliques. Il impose, en outre, une démarche rationnelle tant au niveau de la prescription et du prélèvement qu'au niveau de la prise de décision [Lavit M. 1998]. La digoxine est l'une des substances dont les doses thérapeutiques et toxiques sont très proches [Haiat 1995] rendant ainsi le monitoring de la digoxinémie nécessaire dans le suivi des patients traités au long cours par digoxine [Farid FS. 2009].

Intérêt du suivi thérapeutique (TDM : Therapeutic Drug Monitoring)

Il est très important de déterminer avec précision la concentration en digoxine car la marge entre la dose thérapeutique et la dose toxique est étroite et les signes de toxicité apparaissent rapidement.

Le TDM permet de tenir compte des paramètres suivants :

- Une insuffisance rénale demande une adaptation de la dose. Lors d'insuffisance rénale prononcée, le taux sanguin à l'équilibre n'est atteint qu'au bout de 10 – 20 jours.
- Lors de dysfonctionnement thyroïdien (augmentation de la concentration en cas d'hypothyroïdie et diminution en cas d'hyperthyroïdie), la posologie doit être adaptée.
- Chez les patients pédiatriques, la demi-vie est augmentée, de même que le volume de distribution.
- Chez les patients en gériatrie, la demi-vie est augmentée, ceci pourrait être lié à un taux élevé de dysfonctions rénales.

La digoxine se prête à une surveillance thérapeutique par la détermination des concentrations circulantes car elle présente les caractéristiques suivantes :

- marge thérapeutique étroite,
- toxicité importante,
- effets cliniques pas directement accessibles,
- nombreux métabolites actifs,
- identification difficile des facteurs influençant les paramètres pharmacocinétiques,

- méthode de dosage spécifique et précise.

Toutefois, la mise en œuvre rationnelle et efficace de cette surveillance repose sur la connaissance de certains critères fondamentaux. Leur analyse permet d'appréhender l'intérêt du « drug monitoring », de cette classe mais aussi de ses limites. [Aronson J.K.1992, Howanitz P.J. 1993]

➤ **Critères analytiques :** [Lavit M.1998]

Plusieurs possibilités existent pour doser les digitaliques, avec notamment les méthodes d'immuno-analyse qui satisfont aux exigences de précision et d'exactitude et qui peuvent être utilisées en routine (faible volume d'échantillon, temps d'analyse court, prix minimal). Toutefois, les anticorps utilisés sont susceptibles de produire des réactions croisées avec divers composés :

- hormones stéroïdiennes (cortisol),
- médicaments (spironolactone),
- substances endogènes dénommées « digitalis-like immunoreactive factors » dont le taux est augmenté en cas de grossesse, d'insuffisance rénale chronique, d'hypertension et chez le nouveau-né,
- métabolites qui ne sont pas détectés de manière identique par les différents kits. 10 % des sujets métabolisent la digoxine plus intensivement (> 20 %) avec présence de métabolites actifs. Ceci peut expliquer certains cas de toxicité chez des patients présentant des concentrations normales.

Ces différences de réactivité sont à la base de l'hétérogénéité des zones thérapeutiques entre laboratoires.

➤ **Critères pharmacocinétiques :** [Lavit M.1998]

Il existe une large variabilité interindividuelle d'origine à la fois génétique et environnementale (voir plus haut) dans les processus d'absorption, de distribution et d'élimination des digitaliques.

Dès lors, la surveillance thérapeutique, en individualisant les posologies, permet de minimiser cette variabilité entre les doses et les concentrations plasmatiques. Ces dernières peuvent ainsi être maintenues dans la zone thérapeutique prédéfinie.

La digoxine présente une cinétique dite linéaire. En d'autres termes, l'augmentation des doses d'un certain pourcentage entraîne à l'équilibre une modification des concentrations dans les mêmes proportions.

➤ **Critères pharmacologiques :** [Lavit M.1998]

Chez des patients atteints de fibrillation auriculaire, la diminution du rythme ventriculaire est classiquement un bon signe pour surveiller l'effet des digitaliques. Au contraire, pour des patients traités pour insuffisance cardiaque avec rythme sinusal, il n'existe pas de paramètre clinique facilement accessible pour évaluer la réponse thérapeutique. De plus, une toxicité aux digitaliques peut être délicate à diagnostiquer car l'anorexie, les nausées, la confusion mentale et les arythmies cardiaques peuvent être des signes communs à la maladie et à la toxicité. Par conséquent, mesurer la digoxinémie autorise une adaptation de posologie pour écarter d'une

part une inefficacité relative à des doses subthérapeutiques et d'autre part une toxicité liée à une posologie trop élevée. Cette démarche suppose qu'il existe une bonne relation entre les concentrations plasmatiques et les effets thérapeutiques et toxiques.

Dans le cas de fibrillation auriculaire, il existe une certaine corrélation entre la digoxinémie et la diminution du rythme ventriculaire. Il n'en est pas de même en cas d'insuffisance cardiaque; une réponse thérapeutique satisfaisante est, en général, observée pour des concentrations comprises entre 0.8 ng/ml (1 nmol/l) et 2 ou 3 ng/ml (2.6 ou 3.8 nmol/l).

Ces limites - les plus fréquemment rencontrées - sont basées, du moins en partie, sur les observations en dehors de cet intervalle. Le risque de toxicité augmente pour des digoxinémies supérieures à 2 ng/ml; une toxicité se manifeste invariablement au delà de 3 ng/ml. A l'inverse, en deçà de 0.8 ng/ml, il est difficile de détecter tout effet thérapeutique.

Dans la zone dite thérapeutique, un effet bénéfique associé à un faible risque de toxicité est vraisemblable.

Une variabilité interindividuelle est, en outre, observée entre les concentrations et l'effet. Le rythme ventriculaire peut, en cas de fibrillation auriculaire, être contrôlé avec des taux de 1.2 ng/ml; certains patients nécessitent des concentrations de 2.5 à 3 ng/ml. Une adaptation de posologie n'est pleinement efficace que si c'est la variabilité entre la dose et les concentrations qui conditionne l'effet thérapeutique.

Chez certains patients, une marge très étroite existe entre les concentrations thérapeutiques et toxiques. Cependant, dans de nombreux cas, un tel constat n'est pas aussi clairement établi. En effet, de nombreux sujets ne développent pas de toxicité malgré des digoxinémies élevées. La plupart des études montrent une différence significative entre les digoxinémies moyennes des groupes de patients affichant une toxicité et celles des groupes n'en présentant pas. Il est, toutefois, constaté un recouvrement dans la zone 1.6 - 3 ng/ml (2 - 3.8 nmol/l). Le problème majeur réside alors dans le diagnostic d'une toxicité chez un patient; un jugement ne peut être absolu qu'après confrontation des digoxinémies avec d'autres informations cliniques et biochimiques. Ainsi, une toxicité est probable dans les circonstances suivantes :

- digoxinémie supérieure à 3 ng/ml,
- digoxinémie inférieure à 3 ng/ml et kaliémie inférieure à 3.5 mmol/l,
- digoxinémie inférieure à 3 ng/ml et présence de deux paramètres suivants :
 - kaliémie supérieure à 5 mmol/l,
 - créatinémie supérieure à 150 μ mol/l,
 - âge supérieur à 60 ans,
 - dose journalière de maintenance supérieure à 6 μ g/kg.

Devant une suspicion de toxicité, la digoxinémie doit être examinée en parallèle avec la kaliémie et tout facteur intrinsèque ou extrinsèque, susceptible de modifier la sensibilité (voir plus haut) du myocarde aux digitaliques. Quoiqu'il en soit, il est plus prudent de suspendre le traitement à un patient ne présentant pas de toxicité que le contraire. Pour les enfants de plus d'un an, les mêmes dispositions s'appliquent mais, chez les nourrissons et les nouveau-nés, les digoxinémies peuvent s'avérer très difficiles à interpréter.

III.2.2 Objectif thérapeutique de la digoxinémie :

La digoxine est, avec les diurétiques, le plus vieux traitement utilisé dans l'insuffisance cardiaque. Elle a résisté à l'arrivée des bloqueurs neuro-hormonaux et à l'échec des autres inotropes positifs.

La grande étude DIG a montré que ce produit n'altérait pas la survie des patients insuffisants cardiaques en rythme sinusal traités par IEC et par diurétiques. De plus, elle a montré que la prescription de digoxine avait un effet favorable sur la morbidité en réduisant le nombre des hospitalisations liées à la maladie.

L'explication concernant cet effet positif de la digoxine se singularisant par rapport à l'effet néfaste sur la mortalité de tous les autres inotropes positifs testés per os pourrait être donnée par un effet favorable obtenu à faibles concentrations sériques et donc à faible posologie.

On a longtemps considéré que l'efficacité de la digoxine était obtenue dans une **zone thérapeutique de digoxinémie comprise entre 0,8 et 2 ng/mL**. Or l'étude montre que l'effet favorable constaté avec la digoxine l'est pour des concentrations sériques beaucoup plus faibles [The Digitalis Investigation Group, 1997].

Rathore et al. rapportent les résultats d'une analyse rétrospective réalisée à partir du Digitalis investigation group (DIG), un essai randomisé en double aveugle contre placebo, réalisé depuis août 1991 à décembre 1995 chez des patients insuffisants cardiaques à FEVG $\leq 45\%$ (n=3782), afin d'évaluer les variations du taux de mortalité et d'hospitalisation en fonction des variations de la digoxinémie chez des patients insuffisants cardiaques d'âge moyen 63,2 ans.

Les patients choisis au hasard à recevoir la digoxine (n=1171) ont été divisés en 3 groupes en fonction de la concentration plasmatique de digoxine (**0.5-0.8 ng/ml**, n=572 ; **0.9-1.1 ng/ml**, n=322 ; et ≥ 1.2 ng/ml, n=277) et comparés à un groupe de patients recevant un placebo (n=2611).

Les concentrations plasmatiques de digoxine les plus élevées sont associées à une augmentation de la mortalité (**0.5-0.8 ng/ml, 29.9%**; **0.9-1.1 ng/ml, 38.8%**; ≥ 1.2 ng/ml, **48.0%**; **P=0.006**).

Les patients ayant une concentration plasmatique entre 0,5 et 0,8 ng/ml ; avaient un taux de mortalité inférieur de 6,3% par rapport aux patients recevant le placebo (intervalle de confiance (CI) de 95%). La digoxine n'a pas été associée à une réduction de la mortalité chez les patients ayant une concentration plasmatique entre 0,9 et 1,1 ng/ml (CI : 95%) l'effet est comparable au placebo, tandis que les patients ayant une concentration plasmatique ≥ 1.2 ng/ml, avaient un taux absolu de mortalité de 11, 8% plus élevé par rapport aux patients recevant le placebo (CI : 95%). [Rathore SS, 2003]

La mortalité apparaît alors étroitement corrélée au taux de digoxinémie, la valeur où la mortalité devient supérieure à celle du placebo étant de 1,2 ng/ml.

Par ailleurs, il a bien été montré que l'amélioration de la fraction d'éjection était significative chez les patients avec des digoxinémies basses, qu'un seuil de 0,9 ou de 1,2 ng/ml soit choisi. Cependant, au-dessus de 1,2 ng/ml, l'amélioration de la fraction d'éjection n'existe plus et on constate un effet tout à fait neutre du produit. Enfin, et comme cela avait déjà été mis en évidence dans les études PROVED [Uretsky BF, 1993] et RADIANCE [Packer M, 1992, 1993], l'arrêt de la digoxine est responsable d'un effondrement de la FEVG et s'accompagne d'un excès significatif de morbi-mortalité [Adams KFJ, 2002].

De plus, les concentrations plasmatiques les plus élevées ont été associées à une augmentation du taux d'hospitalisation par une aggravation de l'IC, et le taux d'hospitalisation pour une toxicité présumé à la digoxine. Les patients avec une concentration plasmatique entre 0,5- 0,8 ng/ml avaient un taux plus faible d'hospitalisation (5,9%) par rapport aux patients recevant le placebo, tandis que les patients avec une concentration plasmatique entre 0,9- 1,1 ng/ml et 1,2 ng/ml présentaient des taux d'hospitalisation comparable à celui des patients recevant le placebo. Les hospitalisations pour une toxicité présumée à la digoxine étaient plus élevées chez les patients avec une concentration plasmatique ≥ 1.2 ng/ml que chez les patients recevant le placebo [Rathore SS, 2003].

Suite à la recommandation de l'European Society of Cardiology [ESC, 2008] relative au diagnostic et au traitement de l'IC, l'AFSSAPS recommande aux biologistes [AFSSAPS, 2009] de porter une attention particulière aux concentrations sériques thérapeutiques de digoxine qui sont désormais comprises entre **0,6 et 1,2 ng/ml**.

Une étude menée par le service de Toxicologie du CHU d'Oran en 2012, réalisée chez 38 patients sous digoxine présentant une IC associée à une fibrillation auriculaire, a démontré que d'une part, un effet thérapeutique maximal pourrait être obtenu pour des digoxinémies faibles entre 0,5 et 0,8 ng/ml, associant de plus un risque minime de surdosage, et d'autre part, l'apparition de signes sévères de toxicité associant des troubles importants du rythme cardiaque, à partir d'une concentration supérieure à 1,2 ng/ml. [BENAOUDA. A, 2012]

Des doses de 0.25 mg/jour devraient être réservées uniquement aux patients jeunes et âgés ayant une fonction rénale normale, tandis que des doses de 0,125 mg/jour et moins devraient être utilisées chez les patients âgés ≥ 65 ans, ayant une fonction rénale diminuée, un petit poids en présence d'une interaction médicamenteuse significative (Brouillette D, 2005)

D'après les résultats obtenues de toutes les études citées précédemment le nouvel intervalle thérapeutique utilisé pour le suivi de la digoxine est de **0,5- 1,2 ng/ml** pour les patients jeunes et âgés mais présentant une fonction rénale normale ; alors que pour les patients âgés ayant une fonction rénale altérée, la zone thérapeutique recommandée est de **0,5- 0,8 ng/ml**. [BENAOUDA. A, 2012].

III.2.3. Influence du sexe sur la digoxinémie : [Jochmann N. 2005]

Les différences entre les femmes et les hommes en réponse aux médicaments sont liées à un poids bas du corps, à de plus petites tailles d'organe, et à une proportion plus élevée de graisse chez les femmes en comparaison avec les hommes. En outre, les taux hormonaux et les différences dans le métabolisme peuvent affecter l'absorption et l'élimination des médicaments chez les femmes.

Les différences entre les sexes dans l'élimination des médicaments peut également jouer un rôle, en tant que quel taux de filtrage glomérulaire est inférieur chez les femmes que chez les hommes, même après l'ajustement pour la taille du corps.

Toutes ces différences peuvent tenir compte des effets de genre sur les effets indésirables cardiovasculaires et l'efficacité des médicaments. Dans l'essai DIG, il a été démontré que les femmes affectées par une insuffisance cardiaque qui ont reçu la digoxine eu une mortalité plus élevée que ceux recevant le placebo. Cet effet n'a pas été observé chez les hommes. Notamment, seulement 2,3% des hommes comparés avec 3,4% de femmes a eu des

concentrations en digoxine > 2.0 ng/mL. L'observation que la clairance orale de la digoxine, médicament principalement éliminé par le rein, est inférieure chez les femmes que chez les hommes pourrait expliquer en partie ces différents effets de la digitaline sur la mortalité. Les femmes ont un plus grand risque de développer certains effets indésirables des médicaments que des hommes.

III.3 Réalisation du STP de la digoxine :

III.3.1. Prélèvement, transport et conservation :

Il est indispensable de n'effectuer les prélèvements qu'une fois l'équilibre atteint soit au moins 8 jours, notamment après chaque adaptation de posologie, ce temps peut être prolongé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Une suspicion de toxicité constitue la seule exception à la règle, où le prélèvement doit être effectué à l'apparition des signes cliniques [Marquet P, 2004].

Pour obtenir une interprétation fiable, les concentrations sériques doivent être déterminées au-delà de la phase de distribution. Les échantillons prélevés avant la fin de la phase de distribution ne reflèteront pas de façon précise la concentration du médicament dans le myocarde. Ces échantillons ne peuvent pas être utilisés pour évaluer la réponse cardiaque vu que les concentrations sériques ne représentent les concentrations tissulaires qu'après au moins 6 heures suivant la dernière prise orale ou 4 heures après une prise IV (**Figure 26**).

L'idéal est de prélever juste avant l'administration d'une nouvelle dose, pour la détermination de la concentration résiduelle utilisée pour l'interprétation des résultats. Sinon il convient de respecter un délai de 12 heures, après la prise orale. Cependant, il est nécessaire de connaître certains renseignements cliniques indispensables tels que : [Marquet P, 2004].

- L'âge, la taille, le poids du sujet est obligatoire ;
- L'heure et la date de la dernière prise ;
- Les renseignements posologiques (nom du médicament, dose journalière), La date de début du traitement et/ou de l'éventuelle modification de la posologie,
- Le motif de la prescription : recherche d'efficacité et/ou de toxicité.

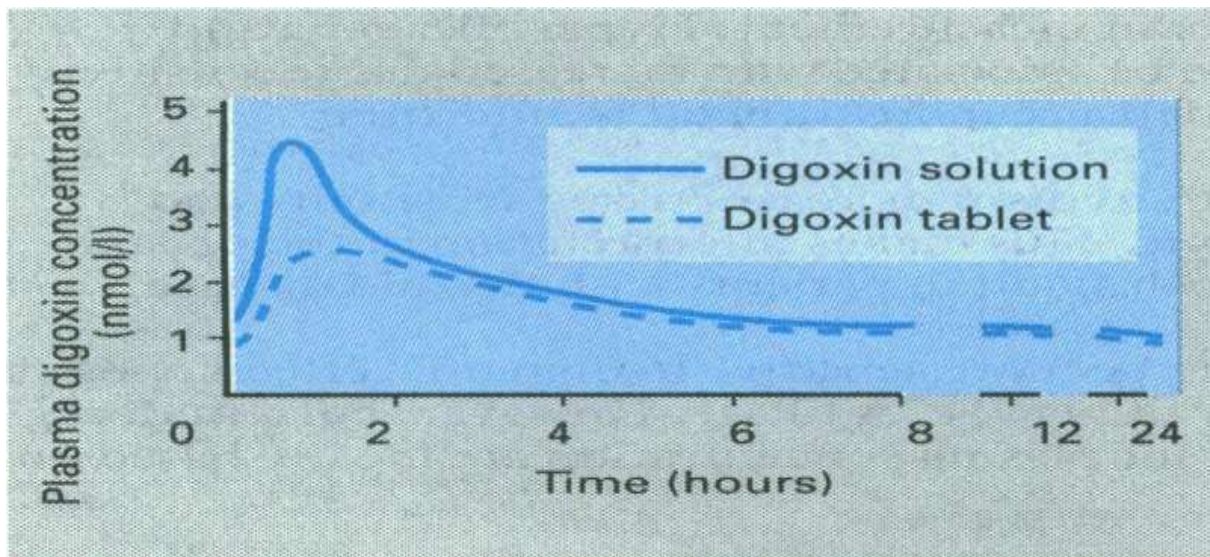


Figure 26 : Graphe représentant le temps de prélèvement avant et après la phase de distribution.

III.3.2. Interprétation des résultats :

L'interprétation des résultats doit tenir compte des risques liés aux phénomènes de réactivité croisée avec les métabolites des digitaliques, actifs ou non, et surtout avec les substances endogènes comme les *digitalis-like immunoreactive factors* pouvant conduire à des concentrations faussement élevées. A l'inverse, une interférence négative pour le dosage de digoxine a été rapportée par Steimer et al. Avec la spironolactone, la canrénone, l'hydrocortisone, ou la prednosolone. [Marquet P.2004]

Toutefois, l'interprétation des résultats ne se résume pas aux seules valeurs de concentrations plasmatiques observées, mais nécessite une parfaite connaissance de l'état clinique et du bilan biologique du patient.

III.3.2.1 Les paramètres utilisés pour l'interprétation des résultats :

Plusieurs paramètres doivent être pris en considération pour une bonne surveillance et une interprétation fiable des résultats :

✚ Surveillance électrocardiographique (ECG) :

En l'absence des signes cliniques d'intoxication, les critères ECG tendent à exagérer la fréquence des cas toxiques. En effet, isolément, le signe de la « cupule », une dépression arrondie du segment ST, reflète une imprégnation digitalique, sans intoxication. A l'inverse les ECG normaux en présence d'intoxication sont rares.

Arythmie les plus fréquentes : extrasystoles ventriculaires (souvent bigémisées et décelables par un pouls bigémisé) car la digital augmente l'excitabilité ventriculaire : BAV partiel ou complet car dû au ralentissement du transit dans le nœud de Tawara. Viennent ensuite : tachycardie auriculaire focale, rythme jonctionnel souvent accéléré. S'il existe une fibrillation

auriculaire, la repense à cette dernière peut régulière et lente par bloc atrio-ventriculaire complet et rythme d'échappement jonctionnel ou ventriculaire. [CAPP.2007]

Dosage des électrolytes :

L'hypokaliémie est le facteur le plus important et le plus fréquent qui accroît la sensibilité des tissus à la digoxine. Une réduction de la kaliémie de 3.5 à 3.0 mmol/l s'accompagne d'une augmentation de 50% de la sensibilité à la digoxine. Ainsi, un dosage de la digoxine devrait toujours s'accompagner d'un dosage de potassium [Marquet P. 2004].

Si la concentration en potassium est faible, la toxicité de la digoxine doit être prise en charge sans pour autant attendre la mesure de la concentration plasmatique de la digoxine. (Haïat R, 1995. Vidal, 2009)

- **Hyperkaliémie :** [Lapostolle F.2012]

La kaliémie est augmentée par les digitaliques. En effet, l'inhibition de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase membranaire provoque (entre autre) une augmentation de la concentration extracellulaire en potassium [Smith T.W.1988]. Certains auteurs ont suggéré que l'hyperkaliémie traduisait fidèlement le niveau d'inhibition de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase et donc la toxicité des digitaliques [Bismuth C.1973]. La kaliémie constitue un critère fondamental d'évaluation de la gravité et de décision thérapeutique. Pourtant, en raison d'une élimination rénale de la digoxine, surdosage et insuffisance rénale sont fréquemment associés [Mahdyoon H.1990]. Curieusement, la part de l'insuffisance rénale aiguë dans l'hyperkaliémie induite par les digitaliques n'a jamais été étudiée. [Lapostolle F.2012]

L'objectif de cette étude était d'étudier la corrélation entre la kaliémie, la créatininémie et la concentration plasmatique en digitaliques dans une large cohorte de patients ayant une intoxication digitalique.

Sur une période de deux ans, dans 20 hôpitaux français, conduit l'analyse rétrospective des dossiers de patients avec une digoxinémie ou une digitoxinémie, respectivement supérieures à 1,95ng/mL (2,55mmol/L) et 23ng/mL (29,4mmol/L) [Lapostolle F.2008]. Afin d'obtenir un recrutement exhaustif, les données étaient collectées à partir des laboratoires. Âge, sexe, kaliémie, créatininémie et concentration sanguine en digitalique étaient relevés. L'analyse univariée a consisté en un test-z, l'analyse multivariée en une régression multiple. Ces analyses ont été faites avec les logiciels Statview 5.0 et SAS software 9.1.3 du SAS institut de Cary (Caroline du Nord, États-Unis). Les résultats sont exprimés en pourcentages ou médiane (25^e–75^e percentiles).

Huit cent quarante-neuf patients ont été inclus ; 285 (33 %) hommes et 560 (66 %) femmes (données non disponibles dans deux cas) ; d'âge médian 82 (73–88) ans. Il s'agissait de 722 (86 %) surdosages chroniques et de 116 (14 %) intoxications aiguës. La digoxine était incriminée dans 768 (90 %) cas et la digitoxine dans 81 (10 %) cas. Digoxinémie et digitoxinémie étaient respectivement de 3,0 (2,5–3,8) et 49,9 (30,8–115,6) ng/mL (soit 3,9 [3,2–5,0] et 63,9 [39,4–148,0] mmol/L). La kaliémie médiane était de 4,5 (4,0–4,9) mmol/L. La créatininémie médiane était de 116µmol/L (86–164) ; 514 (62 %) patients avaient une créatininémie supérieure à 100µmol/L.

La kaliémie était corrélée significativement à la créatininémie (coefficient de corrélation : $r = 0,32$; CI 95 % : 0,26–0,38 ; $p < 0,0001$; $n = 805$) et à la digoxinémie (coefficient de corrélation : $r = 0,16$; IC 95 % : 0,09–0,23 ; $p < 0,0001$; $n = 736$). En revanche, elle n'était pas corrélée à la digitoxinémie ($r = 0,002$; $-0,23$ – $0,22$; $p = 0,99$; $n = 77$). En analyse multivariée, la kaliémie était corrélée de façon indépendante à la créatininémie ($r = 0,94$; $p < 0,0001$; $n = 736$) mais pas à la digoxinémie.

L'insuffisance rénale aiguë contribuait significativement à l'augmentation de la kaliémie dans cette large cohorte de patients avec une intoxication digitalique. La corrélation significative entre la kaliémie et le taux plasmatique en digitaliques n'a été retrouvée que pour la digoxine. Ce résultat va à l'encontre de la relation théorique entre concentration en digitaliques et kaliémie. En effet, dans l'hypothèse d'un effet direct des digitaliques sur la kaliémie, secondaire à l'action sur la pompe Na^+/K^+ ATPase intra-membranaire, digoxinémie et digitoxinémie auraient dû être corrélées à la kaliémie. Les résultats suggèrent fortement que le rôle de l'insuffisance rénale sur la kaliémie ne doit pas être négligé. Ce résultat est particulièrement important du fait de l'association fréquente de l'insuffisance rénale aiguë avec le surdosage en digitaliques. Dans cette étude, une augmentation de la créatininémie a été objectivée chez 62 % des patients qui, pour la majorité, étaient sous traitement digitalique au long cours.

En raison de l'action directe des digitaliques sur la pompe Na^+/K^+ ATPase intra-membranaire, l'hyperkaliémie est couramment associée au traitement chronique et au surdosage en digoxine. La relation entre kaliémie et mortalité au cours des surdosages digitaliques a été clairement démontrée. Dans cette étude, aucun patient avec une kaliémie inférieure à 5mmol/L n'est décédé. En revanche, la mortalité augmentait avec la kaliémie pour atteindre 100 % lorsque la kaliémie était supérieure à 6,4mmol/L. Pour ces raisons, l'hyperkaliémie est généralement considérée comme un marqueur direct de gravité et un critère d'indication de l'antidote en cas d'intoxication digitalique. Néanmoins, ces résultats ont été obtenus dans une population composée quasi-exclusivement de patients avec une intoxication digitalique aiguë, donc, rarement avec une insuffisance rénale.

L'hypercalcémie et l'hypomagnésémie peuvent également jouer un rôle similaire. L'hyperkaliémie et l'hypocalcémie, au contraire, diminuent la sensibilité des tissus (Marquet P, 2004).

Calcul de la clairance de la créatinine :

La digoxine est un produit éliminé par voie rénale, sa concentration sérique est donc dépendante de la clairance rénale de la créatinine (ClCr), ce qui est souvent source de toxicité chez les sujets âgés.

Le calcul de la ClCr par la formule de Cockcroft & Gault, est particulièrement important, afin de confirmer le diagnostic d'une insuffisance rénale en cas de doute et de préciser son degré, pour une éventuelle adaptation posologique de la digoxine [Juilliere Y, 2007].

En dessous d'une valeur de 60, la clairance indique une dégradation notable de la fonction rénale. Si elle passe en dessous de 15, il faut en général envisager une dialyse.

La formule de Cockcroft et Gault:

$$\text{Clairance (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times A] / \text{créatininémie (}\mu\text{mol/l)}$$

$$\text{Clairance (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times F] / [7,2 \times \text{créatininémie (mg/l)}]$$

A = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme, pour tenir compte des différences constitutionnelles de masse musculaire.

F = 1 chez l'homme et 0,85 chez la femme

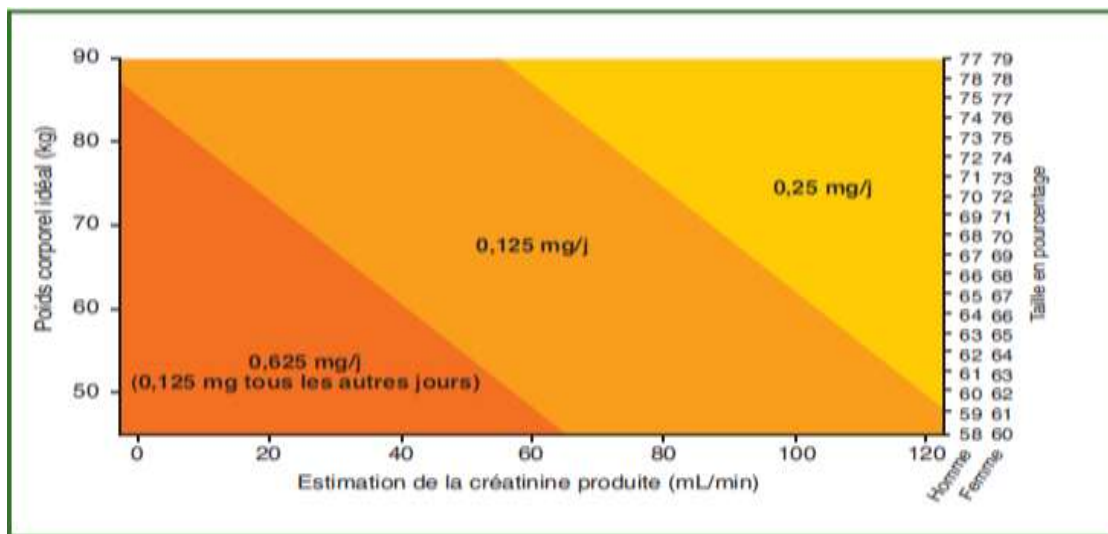


Fig.27 : Graphe de calcul de posologie de digoxine chez les patients insuffisants cardiaques prenant en compte la clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft et Gault, le poids et la taille selon le sexe. La posologie est déterminée par la zone de croisement de la droite poids-taille avec la valeur estimée de clairance (D'après Bauman JL et al. [BAUMAN JL.2006]).

La formule de Cockcroft et Gault pour obtenir des concentrations sériques faibles. La posologie de digoxine sera la suivante :

- ClCr < 30 mL/mn : 0,125 mg un jour sur deux,
- ClCr ≥ 30 mL/mn et < 80 mL/mn : 0,125 mg chaque jour,
- ClCr ≥ 80 mL/mn et < 120 mL/mn : 0,125 mg un jour; 0,250 mg le lendemain,
- ClCr ≥ 120 mL/mn : 0,250 mg chaque jour.

✚ Les pathologies associées :

- ✓ Une hyperthyroïdie s'accompagne d'une part d'une insensibilité relative des tissus et d'autre part d'une diminution des concentrations sériques inhérentes et une augmentation de la clairance rénale et du volume de distribution apparent. Des posologies plus fortes

s'avèrent alors nécessaires; c'est logiquement l'inverse en cas d'hypothyroïdie [Marquet P.2004]. Ainsi le dosage de la digoxinémie est requis devant toute atteinte thyroïdienne.

- ✓ Une atteinte rénale a pour conséquence une diminution du V_d et de l'élimination de la digoxine. Comme cela été mentionné plus haut, il existe en général, une bonne corrélation entre la ClCr et la concentration sérique de la digoxine à l'équilibre pour une dose d'entretien donnée [Marquet P, 2004].

Les interactions médicamenteuses : voir chapitre II

En tenant compte de ses différents paramètres, on peut se retrouver devant plusieurs situations :

- ✓ On qualifie de situation à risque intermédiaire celle qui se caractérise par des changements à l'ECG sans complication potentiellement mortelle. Le traitement associé à cette situation se compose de contrôles électrolytiques, de suppléments au besoin et d'agents anti-arythmiques s'il y a présence de dysrythmies significatives.
- ✓ On qualifie de situation à risque élevé celle qui se caractérise par des arythmies potentiellement mortelles et des digoxinémies extrêmement élevées (Dubuc A, 2000).
- ✓ La toxicité est probable quand :
 - La concentration plasmatique de la digoxine est $> 1,2$ ng/ml ;
 - La concentration plasmatique de la digoxine est $< 1,2$ ng/ml, et la kaliémie est $< 3,5$ mmol/l ;
 - La concentration plasmatique de la digoxine est $< 1,2$ ng/ml, la kaliémie est > 5 mmol/l, la créatinine plasmatique est > 150 μ mol/l (> 17 mg/ml), âge > 65 ans et une dose d'entretien quotidienne > 6 μ g/kg (par exemple, 375 μ g pour une personne de poids 60kg).

III.3.3 Méthodes de dosage :

Il existe de très nombreuses méthodes pour doser la digoxine : Les méthodes de référence sont des méthodes de chromatographie liquide haute performance, couplée à la spectrophotométrie (HPLC-UV), à la spectrométrie de masse (LC-MS) ou à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Ces techniques hautement exactes, plus spécifiques, sensibles et précises, permettent une séparation et une quantification de la digoxine et de ses métabolites. Elles servent à étudier la spécificité des méthodes immunologiques, mais ne sont absolument pas utilisable en routine, car la mise en œuvre est trop complexe.

Actuellement seules les méthodes d'immunoanalyse (FPIA, EMIT[®], etc.) permettent de doser la digoxine (Marquet P, 2004).

III.3.3.1 Méthodes immunologique de type ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay): (Manchon M, 1997)

La digoxine présente dans l'échantillon se fixe sur des anticorps (AC) antidigoxine ; après séparation des complexes AG-AC, il y'a quantification de la réaction soit en utilisant un conjugué qui se fixe sur les sites AC lissés libres, soit en utilisant des AC marqués par une enzyme qui se fixe sur les sites anticorps lissés libres par le digitalique présent dans l'échantillon.

a. Le conjugué est un digitalique marqué avec une enzyme :

- Boehrenger sur la série des ES propose une méthode pour la digoxine et pour la digitoxine. Les anticorps sont fixés sur des tubes. L'enzyme est peroxydase. La lecture est colorimétrique.
- Behring sur Opus dispose de modules ELISA pour digoxine et digitoxine. Les anticorps sont monoclonaux. Le conjugué est la digoxigénine marquée à la phosphatase alcaline (PAL). La lecture est en fluorescence.
- Dade sur Stratus propose également des dosages de la digoxine et de la digitoxine. L'enzyme est une PAL. La lecture est en fluorescence. [Dodds SM.1995]
- Abott sur AxSym ou IMX utilise le principe MEIA pour le dosage de la digoxine. L'enzyme est toujours la PAL et la lecture en fluorescence. [Dodds SM.1995]

b. Les anticorps sont conjugués à une bêta galactosidase :

- Dade sur dimension utilise des fragments Fab antidigoxine. Les anticorps en excès sont éliminés grâce à des particules magnétiques recouvertes d'ouabaïne. La lecture est colorimétrique.
- Bayer sur Clinimate TDA ou Seralyser utilise des anticorps monoclonaux. Les anticorps en excès sont éliminés par l'intermédiaire des microbilles sur lesquelles est fixée de la digitoxigénine. La lecture est réflectométrique.

III.3.3.2 Méthode immunologique par compétition (Manchon M, 1997)**a. Radio-immunoassay (RIA) :**

Dosage radio-immunologique par compétition en 1 temps : l'échantillon à analyser est incubé simultanément avec de la digoxine radio-marquée (^{125}I) et un anticorps polyclonal de lapin antidigoxine en quantité limitée. Les immuns-complexes sont précipités par des anticorps antilapin couplés au sephadex et, après centrifugation et élimination du surnageant, la radioactivité fixée est mesurée, la concentration en digoxine froide de l'échantillon en déduite par une courbe d'étalonnage.

Les avantages de cette méthode sont :

- Technique sensible, spécifique et précise ;
- Reproductible ;
- Utilisable pour de grandes séries, facile de mise en œuvre ;

- Inexactitude 1 à 3% ;
- Limite de détection (digitoxine dans le sérum, urine ou LCR) : 5 µg/L
- Limite de détection (digoxine dans le sérum ou urine): 250 ng/L

Toutefois, cette technique présente de nombreux inconvénients :

- Technique entièrement manuelle (étalonnage quotidien, reconstitution de réactifs) ;
- Utilisant des isotopes radioactifs (autorisation, déchets) ;
- Longue (1 h 30 mn), non utilisable en urgence ;
- Technique présentant de nombreuses réactions croisées (avec la digitoxine, les métabolites de la digoxine, des substances « digoxin-like » présents chez la femme enceinte ou le nouveau-né, et lors des souffrances hépatiques et/ou rénales.). En moyenne, seul 64% de la digoxine plasmatique mesurée est réellement la molécule mère. [Smith T.W.2012]

b. Dosage par méthodes non isotopiques en phase homogène :

- **Technique immunologique par polarisation en fluorescence (FPIA)**

Il s'agit d'un dosage immunologique par liaison compétitive (réaction en 1 temps) en polarisation en fluorescence. La digoxine présente dans l'échantillon déprotéinisé et la digoxine marquée par la fluorescéine entrent en compétition pour les sites de liaison des molécules d'anticorps : la quantité du complexe traceur-digoxine, qui reste libre, est directement proportionnelle à la quantité du médicament, qui se lie à la molécule d'anticorps. Lors du retour à l'état stable, la fluorescence émise est mesurée par une technique de polarisation de fluorescence mesure en point final. La concentration en digoxine sérique est inversement proportionnelle à la polarisation.

Cette méthode est automatisée, rapide à mettre en œuvre, adaptée à l'urgence, mais elle nécessite un prétraitement manuel des échantillons.

- **Méthode EMIT (*Enzyme Multiplied Immunoassay Technics*)- Emit 2000 Behring**
[Saccoia NC.1996]

Il s'agit là aussi d'une méthode immuno-enzymatique en phase homogène par compétition entre le médicament dans l'échantillon et celui marqué par l'enzyme : la glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) pour l'occupation des sites anticorps. La concentration du médicament est mesurée en termes d'activité enzymatique, en cinétique, par le biais de la variation de l'absorbance à 340 nm lors de la réaction NAD/NADH.

Cette technique est adaptée sur Cobas Mira (firme roche) utilisant le sérum sans traitement préalable. Elle est adaptable sur la plupart des analyseurs. Elle est également utilisée sur l'ACA de Dade Behring.

- **Méthode CEDIA (*cloned enzyme immuno donor assay*)**

Cette méthode utilise 2 fragments d'une enzyme :

- **Le fragment EA** (enzyme acceptor) qui représente 90% d'une enzyme beta-galactosidase
- **Le fragment ED** (enzyme donor) qui représente la séquence manquante

L'association spontanée **EA+ED** donne une galactosidase active.

Il y a compétition entre la digoxine présente dans l'échantillon et la digoxine liées à des fragments ED vis-à-vis d'anticorps antidigoxine. Seul les conjugués digoxine-ED non liés à l'anticorps pourront fixer spontanément les fragments EA permettant à l'enzyme d'être active. Plus il y a de digoxine dans l'échantillon, plus l'activité enzymatique beta-galactosidase est élevée.

- **Comparaison d'une méthode EMIT avec une méthode FPIA et RIA (I^{125})**

Les dosages de la digoxine dans le plasma des patients traités avec le médicament ont joué un rôle essentiel dans sa prise en charge thérapeutique. Les techniques immunologiques pour le dosage de la digoxine ont été critiquées pour cause de mauvaise performance aux interférences diverses et de la sensibilité limitée.

La présente étude a comparé la performance d'une technique immuno-enzymatique-multiplié (EMIT 2000) à un dosage immunologique en polarisation de fluorescence (FPIA) et radio-immunologique (RIA) dans deux centres distincts australiens. Les comparaisons ont été faites en utilisant des indices standards de précision et d'exactitude, les échantillons prélevés sur des patients, une assurance de la qualité des échantillons et des échantillons de sang du cordon du nouveau-né, dans lequel de fortes concentrations de digoxine-like substances immunoréactives (DLIS) serait prévu [Saccoia N et al. 1996]

Toutefois, Marzullo et al [Marzullo C, 1996] ont rapporté que les techniques immuno-enzymatique EMIT 2000 (Dade Behring) et Roche OnLine étaient les moins affectées par DLISs en comparaison avec les autres techniques. Saccoia et al [Saccoia NC, 1996] ont également confirmé l'amélioration de la spécificité de la technique EMIT 2000 et qu'elle présentée moins de réactions croisées avec les DLISs, comparée avec la technique FPIA, et ont conclu, que l'EMIT 2000 été beaucoup plus spécifique, sensible et précise pour le suivi des concentrations de la digoxine en routine dans les laboratoires cliniques [Dasgupta, A, 2002]

Ces différences de réactivité sont à la base de l'hétérogénéité des zones thérapeutiques entre laboratoires.

- **Méthodes turbidimétriques :** [Manchon M, 1997]
- ❖ Méthode Tina Quant Boehringer adaptée sur les analyseurs Hitachi : [Fischer DC.1996]. La digoxine contenue dans l'échantillon réagit avec les anticorps antidigoxine. Puis les anticorps en excès réagissent avec une digoxine fixée sur les particules de latex : l'agglutination qui en résulte est mesurée par turbidimétrie. Plus il y a de digoxine dans l'échantillon, moins l'agglutination est importante.
- ❖ Méthode on line Roche adaptée sur Cobas Mira et Integra : [Bonagura E. 1995]. Il s'agit d'une technique d'immunocompétition en phase homogène entre la digoxine de

l'échantillon et la digoxine recouvrant de très fine particules de polymères en solution vis-à-vis d'un anticorps monoclonal antidigoxine.

c. Dosages par méthodes non isotopiques en phase hétérogène :

Ces méthodes utilisent également le principe de compétition vis-à-vis d'anticorps antidigoxine mais la séparation des complexes digoxine-anticorps précède la mesure.

✚ Technique immunoenzymofluorométrique

La digoxine de l'échantillon est en compétition avec la digoxine marquée par la PAL vis-à-vis des anticorps fixés sur le cône. Le substrat est le 4 méthyl ombelliferyl phosphate.

La réaction enzymatique commence au moment où est ajoutée la solution de substrat. Il s'agit d'une lecture en cinétique de fluorescence.

✚ Techniques immunoenzymatiques en phase hétérogène avec lecture colorimétrique :

- Méthode de Bayer sur Immuno 1. La digoxine est marquée à la PAL, les anticorps sont fixés à la fluoresceine et les complexes antigène-anticorps sont séparés grâce à des particules magnétiques couplées à des anticorps anti-fluorescéine.
- Méthode Merck sur Magia. La digoxine est également marquée à la PAL, les anticorps sont fixés sur des particules magnétiques. La mesure de paranitrophénol obtenu à partir du paranitrophénylphosphate se fait à 405 nm.

✚ Technique en chimiluminescence :

- Sur ACS 180 de Chiron. La digoxine de l'échantillon entre en compétition avec de la digoxine couplée à des particules magnétiques vis-à-vis d'une quantité limitée d'anticorps antidigoxine marqué à l'ester d'acridinium. [Miller JJ.1996]
- Sur Access de Sanofi Pasteur. Il y'a compétition entre la digoxine de l'échantillon et de la digoxine marquée par une PAL vis-à-vis d'anticorps antidigoxine de lapin. La séparation des complexes se fait grâce à des particules magnétiques sur lesquelles sont fixées des anticorps anti-lapin. Après lavage, la PAL des complexes est évaluée en chimiluminescence.

d. Réflectométrie [Manchon M, 1997]

La méthode utilisée sur les analyseurs vitros utilise une compétition entre la digoxine de l'échantillon et une digoxine marquée par une peroxydase vis-à-vis d'anticorps immobilisés sur les tablettes.

III.3.3.3 Méthodes chromatographiques :**a. Chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC-Fluorescence. [Tzou MC .1995]**

Une méthode chromatographique liquide haute performance à dérivatisation précolonne fluorescence a été développée pour la détermination simultanée de la digoxine et de ses métabolites (digoxigénine bisdigitoxoside, digoxigénine monodigitoxoside digoxigénine, et dihydrodigoxine) dans le sérum humain. Digoxine et ses métabolites ont été extraits à partir d'échantillons de sérum (contenant digitoxine comme étalon interne) par une extraction en phase solide (SPE) avec une cyclodextrine.

Dérivés fluorescents sont formés par réaction des analytes avec le chlorure de 1-naphtoyle en présence de 4-diméthylaminopyridine sous atmosphère d'azote dans une boîte à gants avec une humidité relative contrôlée (26% HR ou moins). Les dérivés ont été isolés à l'aide de cyclodextrine et C1 colonnes SPE séquentiellement, et déterminée par HPLC en utilisant une séparation sur colonne de silice et de détection par fluorescence. Les courbes de calibrage étaient linéaires sur toute la gamme de concentration de 0,25 à 4,0 ng/ml.

Les coefficients de variation à partir des analyses répétitives variaient de 6,9 à 20,9% et de 5,8 à 12,2% à 0,5 ng/ml et 2 ng/ml, respectivement.

Cette méthode a été utilisée avec succès dans la détermination de la digoxine et de ses métabolites dans les échantillons de sérum prélevés chez des patients sous digoxine.

b. Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS) [Shi S.2008]

Une méthode très sensible et spécifique (LC/MS) a été développée et validée pour la quantification de la digoxine dans le plasma et l'urine humains en utilisant d5-dihydrodigoxine comme étalon interne (EI). Après extraction liquide/liquide par chloroforme/propanol (95: 5, v/v), la séparation s'effectue sur une colonne Spherisorb ODS2 à l'aide d'un gradient de phase mobile avec 5 mmol / L d'acétate d'ammonium dans l'eau avec de l'acide acétique à 1% et d'acétonitrile. La détection est assurée par le spectromètre de masse équipé d'une interface à pression atmosphérique de type ionspray. La méthode a été prouvée pour être exacte et précise au domaine de linéarité de 0,12 à 19,60 ng / ml dans le plasma avec un coefficient de corrélation ($r(2) \geq 0,9968$) et 1,2 à 196,0 ng / mL dans l'urine. La limite de quantification obtenue avec cette méthode était de 0,12 ng / ml dans le plasma et 1,2 ng / mL dans l'urine. La méthode de dosage développée a été appliquée avec succès à une étude de pharmacocinétique chez des volontaires humains après administration intraveineuse de la digoxine

c. Chromatographie liquide en tandem (LC/MS/MS)

Une analyse rapide de LC/MS/MS pour doser la digoxine en plasma et urine humains a été développée et validée utilisant un liquide Multiprobe® II AMP8E1 de systèmes de transport de Packard.

Après extraction automatique de phase solide des plats de 96 mg de l'oasis HLB 30 des eaux, la digoxine et sa norme interne (Digoxine D3) ont été analysés par la chromatographie inverse de phase (LUNA C18, 5 µm, 150×2 millimètre), et présentés dans le spectromètre de masse

(api 3000 de Sciex) par l'intermédiaire de la source d'ions turboionspray fonctionnant en mode positif.

L'analyse a été validée pour le plasma humain et l'urine humaine sur une gamme de concentration de 0.2-20 ng/mL et de 1-100 ng/mL, respectivement, utilisant 0,5 ml d'échantillon. Entre le jour et dans des coefficients de variation de jour pour toutes les matrices étaient <17% aux concentrations de la limite inférieure de la quantification (LLOQ), et <13% à d'autres concentrations de contrôle de qualité. Le repêchage moyen était 80,3% du plasma et 74,3% de l'urine. On n'a observé aucun effet de matrice. La stabilité gel-dégel, la stabilité du digoxine dans la matrice, et la stabilité des échantillons extraits ont été également évaluées. La concentration moyenne après que trois cycles gel-dégel aient été dans $\pm 3.2\%$ de la valeur nominale dans le plasma et dans $\pm 11.4\%$ de la valeur nominale en urine. Après stockage pendant 4 heures à la température ambiante, plus considérablement que 97,2% de digoxine sont restés dans le plasma et 96% est resté en urine. La Digoxine en extrait était stable dans l'échantillonneur automatique à +5°C pour 77 heures dans le plasma et 80 heures en urine. [Salvador A. 2011]

III.4 Dosage de la digoxine en médico-légale :

La confirmation post-mortem d'une intoxication digitalique peut soulever de sérieux problèmes. La concentration de digoxine dans le sang est de mauvaise qualité car il ya une redistribution possible du médicament dans le corps ainsi que la présence de substances endogènes (DLISs) dans le sang de certaines personnes. En effet les concentrations sanguines sont alors beaucoup plus élevées que celles obtenues des vivants du sujet et de plus, elles varient avec l'âge, le lieu de prélèvement et le délai qui séparent le décès l'autopsie. Lorsqu'on ne peut pas disposer de prélèvements sanguins, le diagnostic peut s'appuyer sur les concentrations tissulaires en digitaliques qui varient elles aussi beaucoup avec l'âge du sujet, la dose et la durée de la prise du digitalique. Il existe une controverse quant aux tissus qui seraient les plus fiables pour le diagnostic de l'intoxication ; on utilise généralement l'humeur vitrée, le foie, certaines parties du cerveau voire le myocarde ventriculaire. Il y a cependant des cas où l'état de la décomposition du cadavre est tel que seuls les muscles périphériques sont accessibles à l'examen (Haia R, 1995). D'autre part, aucun fluide biologique ne peut être obtenu à l'autopsie.

Il y'a une étude a pour but d'évaluer la capacité d'une méthode immunologique de déterminer la digoxine dans les cheveux, afin de confirmer que l'analyse de cheveux peut fournir des informations sur l'utilisation de digoxine avant la mort. [Deveaux M. 1997]

L'étude a porté sur 35 patients plus âgés qui avaient pris la digoxine (60-250 microgrammes/jour) pendant 1-5 années. Deux procédures de décontamination ont été testées: le lavage par l'eau ou par le dichlorométhane et le méthanol. Trois méthodes d'extraction ont été comparées : broyage dans un broyeur à boulets et de chloroforme/acétone : concassage et méthanol suivi d'une digestion enzymatique. L'analyse a été effectuée par un dosage immuno-enzymatique microparticulaire. Les taux sériques de digoxine ont également été analysés lors de l'échantillonnage des cheveux. Les meilleurs résultats ont été obtenus après la

décontamination de l'eau et du méthanol suivie d'une digestion enzymatique. La gamme de concentration de la digoxine dans les cheveux est de 3,6 à 11,4 pg / mg. Ces très faibles concentrations sont probablement obtenues en raison des faibles niveaux du taux sériques de digoxine. Aucune corrélation n'a été trouvée entre la digoxine dans les cheveux et la digoxine dans le sang [Deveaux M, 1997].

Chapitre IV
Etude de quelque cas

IV.1. Matériels et méthodes :**IV.1.1. Recueil des cas :**

Il s'agit du suivi thérapeutique pharmacologique et biologique de la digoxine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque associée à une fibrillation auriculaire (IC/FA).

Ce suivi est réalisé au niveau du service de toxicologie du CHU Tlemcen proviennent surtout du service de cardiologie.

Tous les patients sont traités par la digoxine associée à d'autres médicaments de cardiologie : Amiodarone, diurétiques, β -bloquants et spironolactone.

Certains patients ont même bénéficié d'un 2^{ème} contrôle pour une éventuelle adaptation de la posologie

IV.1.2. Recueil des informations :

Le recueil des informations est réalisé au moyen d'une fiche de renseignement préétablie à notre niveau (ANNEXE I).

Cette fiche fournit des renseignements concernant le patient, son état clinique et biologique, la posologie, la date du début du traitement, la date de la dernière modification de la posologie, l'heure du prélèvement et les médicaments associés.

IV.1.3. Prélèvement :

Les prélèvements sanguins sont réalisés dans des tubes sans gel séparateur, contenant de l'héparine puis le plasma est séparé par centrifugation pour un dosage différé. On ne doit pas utiliser de sang total.

Pour évaluer les doses de soutien, il est indispensable de prélever les échantillons lorsque les concentrations de digoxine sont à l'état d'équilibre (le temps qu'il faut pour atteindre l'état d'équilibre est normalement de 3 à 5 demi-vies d'élimination, soit de 5 à 8 jours, mais peut être prolongé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale)

Les prélèvements sont réalisés juste avant l'administration d'une nouvelle dose, pour la détermination de la concentration résiduelle utilisée pour l'interprétation des résultats.

Un bilan biologique (créatinine, kaliémie calcémie, magnésémie...) a été demandé au même temps que le dosage de la digoxinémie, pour une bonne interprétation des résultats.

Les échantillons testés dans les 8 heures suivant le prélèvement peuvent être conservés à une température ambiante de 20- 25°C. Pour le transport, il faut maintenir les échantillons à une température de 2- 8°C. Les échantillons peuvent être conservés au réfrigérateur à une température de 2- 8°C pendant 7 jours maximum, ou au

congélateur à (-20°C) pendant 6 mois maximum. Toutefois, il faut éviter de congeler et décongeler les échantillons de façon répétée
[Marquet P, 2004]

IV.1.4. Dosage de la digoxine par méthode EMIT (E-VIVA) : [Syva. 2010]

Le test Emit 2000 digoxine est un dosage immuno-enzymatique en phase homogène utilisé pour l'analyse quantitative de la digoxine dans le sérum ou le plasma humain. Les tests Emit 2000 peuvent être utilisés avec un certain nombre d'analyseurs biochimiques.

IV.1.4.1. Principe du dosage :

L'enzyme employée dans le test Emit 2000 Digoxine est fabriquée en utilisant la technologie de l'ADN recombinant.

Le test est une technique de dosage immuno-enzymatique en phase homogène utilisée pour l'analyse de la digoxine et de ses métabolites actifs dans le sérum ou dans le plasma. [Pincus MR.1991]

Le test est basé sur la compétition entre le médicament dans l'échantillon et le médicament marqué par la glucose-6-phosphate déshydrogénase recombinante (G-6-PDr) pour occuper les liaisons des anticorps (**Figure 28**)

L'activité enzymatique diminue lors de la liaison avec l'anticorps ; par conséquent, la concentration du médicament dans l'échantillon peut être mesurée en termes d'activité enzymatique.

L'enzyme activé convertit le nicotinamide adénine di-nucléotide oxydé (NAD) en NADH, ce qui entraîne une modification de l'absorbance qui peut être mesurée par spectrophotométrie.

La G-6-PD sérique endogène ne perturbe pas le dosage puisque la coenzyme n'est réduite que par la variante recombinante de l'enzyme d'origine bactérienne (leuconostoc mésentéroïde) utilisée dans le test.

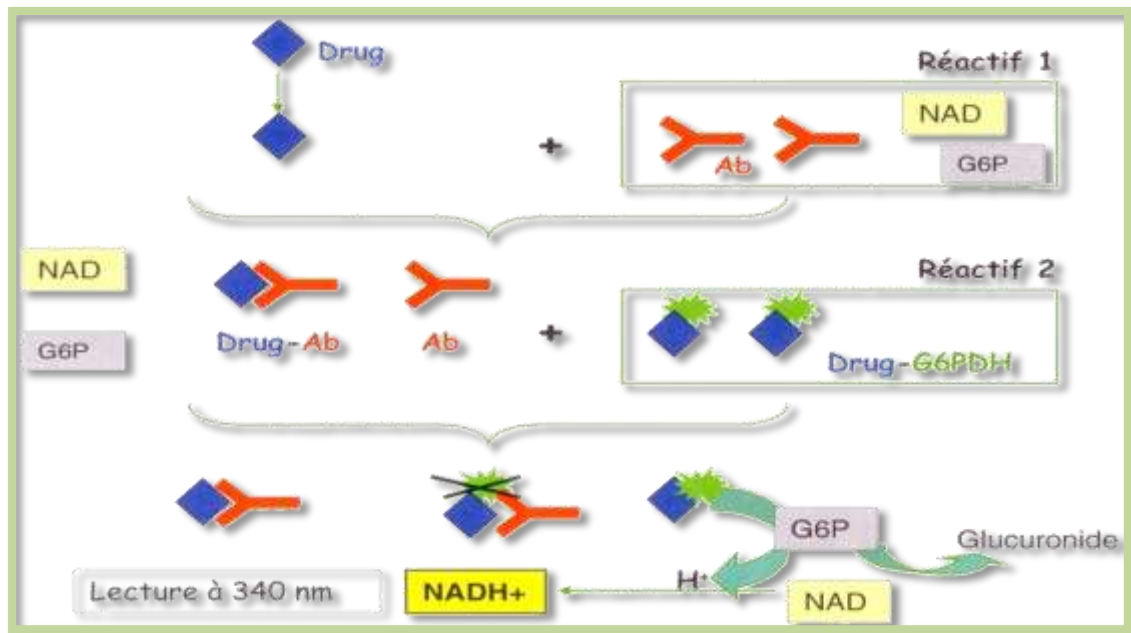


Figure 28 : Principe de la méthode EMIT (*Enzyme Multiplied Immunoassay Technics*)

IV.1.4.2. Composants du dosage : (Notice du Kit Emit®2000 Digoxine)

➤ Les réactifs de la digoxine Emit®2000

Réactif 1 : anticorps/substrats

- Anticorps de lapin antidigoxine (0,01 µg/ml),
- Glucose-6-phosphate (9,6 mM),
- Nicotinamide adénine di-nucléotide (5,6 mM),
- Tampon dipeptide amphotère acide,
- Sérum-albumine bovine (SAB),
- Conservateurs et stabilisateurs.

Réactif 2 : enzymatique

- Digoxine marquée par la G6P-DHr bactérien (0,34 U/ml),
- Tampon HEPES/Tris,
- Sérum-albumine bovine,
- Conservateurs et stabilisateurs.

➤ Etalonnage :

- **Calibrateurs de digoxine Emit®2000** : 0, 0.5, 1, 2, 3, 5 ng/ml de digoxine, tampon HEPES, conservateurs et stabilisateurs.

Calibrateur	0	0,5	1	2	3	5
Digoxine(ng/ml)	0	0,5	1	2	3	5
Digoxine(nmol/l)	0	0,6	1,3	2,6	3,8	6,4

Tableau 7 : Les calibrateurs Emit[®]2000 Digoxine contenant les concentrations suivantes de digoxine.

➤ **Contrôle de la digoxine Emit[®]2000 :**

Contrôle	TDM1	TDM2	TDM3
Valeur cible (µg/ml)	0,53	1,63	2,71
Plage de contrôle	0,40 – 0,60	1,13- 1,69	2,24- 3,37

Tableau 8 : Valeur cible des contrôles de digoxine Emit[®]2000 et leur plage tolérée. (ANNEXE II)

IV.1.4.3 Préparation et conservation des composants du test :

Les réactifs du test Emit[®]2000 Digoxine sont fournies prêts à l'emploi. En dehors de leur utilisation, les réactifs se conservent entre 2 et 8°C.

Ils restent stables jusqu'à la date de péremption. Ils ne doivent être ni congelés ni exposés à des températures supérieures à 32°C. Si les réactifs ne sont pas conservés dans les conditions requises, les performances du test peuvent être affectées.

IV.1.4.4. Petit matériel requis pour les analyses :

- Pipette automatique (1000µl) réglable et embouts adéquats ;
- Agitateur va-et- vient ;
- Centrifugeuse ;
- Consommable : Cupules ou godets de dosage.

IV.1.4.5. Protocole opératoire :**➤ Courbe d'étalonnage :**

Elle est réalisée en analysant directement les calibrateurs (0, 0.5, 1, 2, 3, 5 mg/l).

Aucun traitement ni dilution préalable n'est requis.

Une homogénéisation par agitation à l'agitateur des calibrateurs et des contrôles avant l'analyse est souhaitable.

Une fois que la courbe d'étalonnage soit validée en analysant les contrôles de qualité interne (faible, moyen et élevé), 200µl de l'échantillon sont transvasés dans un godet de dosage puis analysés conformément à la méthode d'analyse.

Nom analyse: E2 Digoxin
Nom calibrateur: Digoxin Cal
Mode: Cinétique
Type étalonnage: Spline cubique standard
Étalonnage accepté: Oui
Date de mesure: 6/15/2015 10:50:38 AM

Conc. (ng/ml)	Rapporté (dAbs/m)	Répliques (dAbs/m)
0.000	0.330	0.330
0.500	0.347	0.347
1.000	0.355	0.355
2.000	0.370	0.370
3.000	0.385	0.385
5.000	0.397	0.397

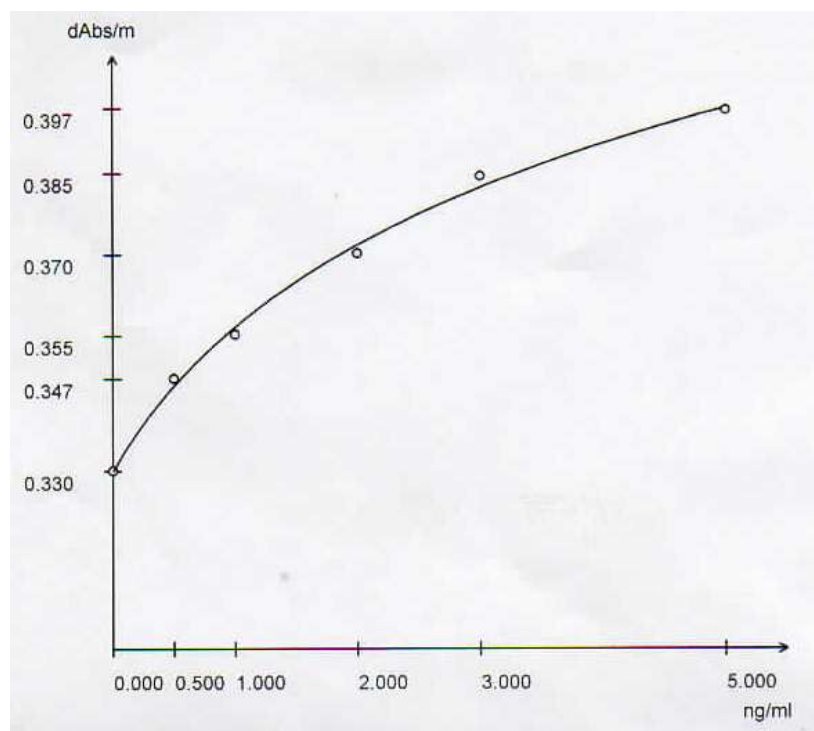


Figure 30 : courbe d'étalonnage.

➤ **Dilution des échantillons fortement concentrés :**

Pour mesurer les concentrations de digoxine supérieures à celles identifiées par le test, les échantillons de patients contenant plus de 5 ng/ml (6,4 nmol/l) de digoxine peuvent être dilués avec un volume de calibrateur Emit[®]2000 Digoxine-Niveau 0. Après dilution de l'échantillon, répéter toute les étapes du test et multiplier les résultats par le facteur de dilution.

IV.1.4.6.Paramétrage :

Paramètres analyse: E2 Digoxin		
Nom analyse:	E2 Digoxin	
Nom abréviation:	DIG	
Mode:	Cinétique	
Longueur d'onde:	340	nm
Unités:	ng/ml	
Decimales:	2	
Répétitions d'analyse:	1	
Faible concentration:	0.30	ng/ml
Haute concentration:	5.00	ng/ml
Nom calibrateur:	Digoxin Cal	
Nombre de standards:	6	
Étalonnage accepté:	Oui	
Nombre de points:	6	
Répétitions:	1	
Intervalle:	0	jours
Type étalonnage:	Spline cubique standard	
Accept auto étalonnage:	Non	
Dernière mesure:	6/15/2015 10:53:15 AM	
Max. inexactitude:	3.00	%
Prédilution auto:	Non	
Seuil:	Non	

Standard	Prédilution	Conc. (ng/ml)	Absorbance (dAbs/m)	Absorbance nité inférieure	Limite haute (dAbs/m)	Dup-diff (dAbs/m)
Standard#0	aucun	0.0000	0.3301	0.0000	0.0000	0.0150
Standard#1	aucun	0.5000	0.3472	0.0000	0.0000	0.0150
Standard#2	aucun	1.0000	0.3553	0.0000	0.0000	0.0150
Standard#3	aucun	2.0000	0.3702	0.0000	0.0000	0.0150
Standard#4	aucun	3.0000	0.3845	0.0000	0.0000	0.0150
Standard#5	aucun	5.0000	0.3967	0.0000	0.0000	0.0150

Contrôle prozone: Non
 Référence male low: 0.00 ng/ml
 Référence male high: 0.00 ng/ml
 Référence female low: 0.00 ng/ml
 Référence female high: 0.00 ng/ml
 Référence pediatric low: 0.00 ng/ml
 Référence pediatric high: 0.00 ng/ml
 Référence inférieure urgence: 0.00 ng/ml
 Référence supérieure urgence: 0.00 ng/ml
 Contrôle1: TDM 1
 Cible: 0.50 ng/ml
 Limite inférieure: 0.40 ng/ml
 Limite haute: 0.60 ng/ml
 Westgard actif: Non
 Contrôle2: TDM2
 Cible: 1.41 ng/ml
 Limite inférieure: 1.13 ng/ml
 Limite haute: 1.69 ng/ml
 Westgard actif: Non
 Contrôle3: TDM3
 Cible: 2.81 ng/ml
 Limite inférieure: 2.24 ng/ml
 Limite haute: 3.37 ng/ml
 Westgard actif: Non
 Facteur de corrélation: 1.000
 Dév. de corrélation: 0.00 ng/ml

Blanc d'échantillon:		Non		
R1 en tampon:		Pas de tampon		
volumes (µl)	R1	Échantillon	R2	R3
Normal	150	20.0	0	75
Réexécution	150	20.0	0	75

Prédilution: No
 Pente blanc: Non
 Retard: 156 s
 Heure min: 80 s
 Limite de linéarité: 10.0 %
 Absorbance inférieure: -0.100 Abs
 Absorbance élevée: 3.000 Abs
 RAbs Limite B.: -0.100 Abs
 RAbs Limite H.: 3.000 Abs
 Épuisement de substrat: 0.000 Abs
 Blanc Réactif: Non

IV.1.4.7. Performance du dosage de la digoxine EMIT :

➤ Plage d'analyse

Le test Emit 2000 Digoxine permet de doser les concentrations de la digoxine dans le sérum ou le plasma humain contenant de 0,3 à 5 ng/ml (0,38 à 6,4 nmol/l), en considérant la stabilité analytique du dosage et le calibrateur le plus élevé.

➤ **Spécificité**

Le test Emit[®]2000 Digoxine mesure la concentration sérique ou plasmatique totale de digoxine (liée ou non liée à des protéines).

Les composés dont la structure chimique ou l'usage thérapeutique concomitant pourrait laisser supposer une réactivité croisée possible ont été testés. Les composés énumérés au **tableau 8** ne perturbent pas le test Emit[®]2000 Digoxine lorsqu'ils sont dosés en présence de digoxine à 1 ng/ml. Les concentrations testées étaient égales ou supérieures aux concentrations pharmacologiques ou physiologiques maximales.

Médicaments	Concentration testée (µg/ml)	Substances endogènes et hormones synthétiques	Concentration testée (µg/ml)
Furosémide	50	Cholestérol	10
Hydrochlorothiazide	100	Cortisol	10
Lidocaïne	100	Cortisone	10
Phénytoïne	100	Oestriol	10
Procaïnamide	100	Prednisolone	10
Propranolol	100	Prednisone	10
Quinidine	100	Progestérone	10
Sécobarbital	100	Testostérone	5
Spironolactone	10		

Tableau 9 : Composés ne perturbent pas le test

Le **tableau 10** donne la liste des médicaments qui, s'ils sont présents dans l'échantillon sérique, peuvent provoquer des erreurs de dosage significatives. La réactivité croisée représente la concentration de médicament (en réaction croisée) qui augmente de 50% une concentration de 1 ng/ml de digoxine. Les concentrations testées étaient supérieures ou égales aux concentrations pharmacologiques.

Médicaments et métabolites	Concentration testées (ng/ml)
Deslanoside	0,8
Digitoxigénine	1,7
Digitoxine	5,1
Digoxigénine	0,3
Dihydrodigoxine	5,6

Tableau 10 : Composés présentant une réaction croisée

➤ **Sensibilité**

La sensibilité de test Emit 2000 Digoxine est de 0,3 ng/ml. Ce niveau représente la plus fiable concentration mesurable de digoxine qui peut être distinguée de 0 ng/ml avec un niveau de confiance de 95%.

➤ **Substances endogènes**

Aucune perturbation cliniquement significative (c'est-à-dire aucune valeur s'écartant de plus de +/- 10% de la valeur escomptée) n'a été observée dans des échantillons contenant de la digoxine à 1 ng/ml auxquels on avait ajouté de l'hémoglobine à 400 mg/dl, de la bilirubine à 20 mg/dl ou des gammaglobulines humaines à 80 mg/dl pour simuler des échantillons hémolysés, ictériques ou hypergamma-globulinémiques.

➤ **Précision**

La précision a été évaluée d'une manière conforme aux directives (EP5-T2) du comité national américain d'établissement des normes pour les laboratoires cliniques (NCCLC).

La précision a été déterminée en utilisant des contrôles à 3 concentrations. Les concentrations des contrôles ont été déterminées à partir de combinaison de courbes de calibrage concomitantes, stockées en mémoire. Les résultats de ces études sont résumés ci-dessous.

Contrôle	Nombre de dosage répétés	Moyenne (ng/ml)	Ecart-type (ng/ml)	Coefficient de variation (%)
Répétabilité				
Faible	80	0,7	0,02	3,4
Moyen	80	1,3	0,03	2,4
Elevé	80	2,7	0,05	1,7
Précision totale				
Faible	80	0,7	0,03	4,4
Moyen	80	1,3	0,04	2,8
Elevé	80	2,7	0,06	2,3

Tableau 11 : Précision

➤ **Exactitude**

Des échantillons prélevés sur des patients recevant de la digoxine ont été analysés à l'aide du test Emit[®] 2000 Digoxine. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus avec un test immunologique par polarisation de fluorescence (FPIA). Les données sont résumées au **tableau 12**

	Emit [®] 2000 par rapport à FPIA
Pente	1,07
Intersection (ng/ml)	-0,06
Moyenne (ng/ml)	
Test Emit [®] 2000	1,2
Autre méthode	1,2
Ecart-type de la moyenne (ng/ml)	0,09
Coefficient de corrélation	0,99
Nombre d'échantillons	204

Tableau 12 : Exactitude

IV.2. Etudes de quelques cas :**IV.2.1 Interprétation de la digoxinémie en fonction du nouvel intervalle (0,5- 1,2) ng/ml :*****IV.2.1.1 Patients ayant une digoxinémie comprise entre 1,2 et 2 ng/ml :***

Deux patientes âgées respectivement de 66 ans et 75 ans ont présentés une digoxinémie comprise entre (1,2-2) ng/ml, a savoir 1,24 ng/ml et 1,31 ng/ml respectivement. Des signes de toxicité à la digoxine ont été constatés chez ces deux patientes, à savoir :

- Des troubles du rythme sévères à l'ECG : bradycardie, TV, troubles de la conduction (BAV, BBG), ESV, cupule digitalique et une FEVG < 45%.
- Des troubles digestifs : Nausée, vomissement, diarrhée, constipation et doubleurs abdominales.
- Des troubles électrolytiques : hyperkaliémie dépassant les 6 mmol/l chez la 1^{ère} patiente et de 4,39 mmol/l.
- Une atteinte rénale : diminution de la clairance voire inférieure à 27 ml/mn chez la 2^{ème} patiente

Ces symptômes étaient à l'origine de l'hospitalisation de deux patients, ce qui rejoint l'idée d'une intoxication digitalique à cet intervalle, alors que ces patients auraient été considérés comme normo-dosés par rapport à l'ancien intervalle (0,8- 2) ng/ml

IV.2.1.2 Patients ayant une digoxinémie comprise entre 0,5 et 0,8 ng/ml :

Deux patients âgés respectivement de 89 ans et 40 ans ont présentés une digoxinémie comprise entre (0,5-0,8) ng/ml, a savoir 0,5 ng/ml et 0,8 ng/ml respectivement. Ces deux patients n'ont montré aucune modification à l'ECG (c'est-à-dire pas de tachycardie ni de TSV) avec une amélioration de l'état cardiaque, Ces malades auraient été considérés comme sous-dosés sur l'ancien intervalle ; une augmentation de la posologie aurait engendré des risques de surdosage.

Pour conclure, on peut dire qu'un effet thérapeutique maximal peut être obtenu pour des digoxinémies faibles entre 0,5 et 0,8 ng/ml, et que des signes sévères de toxicité associant des troubles importants du rythme cardiaque, peuvent apparaître à partir d'une concentration supérieure à 1,2 ng/ml. Cependant pour une meilleure interprétation, on doit tenir compte de l'influence des variations intra et inter individuelles (âge, poids, sexe, posologie, bilan biologique, pathologies associées) mais aussi de l'étude des interactions médicamenteuses

IV.2.2. Relation entre la concentration plasmatique de la digoxine et les facteurs intra et inter individuels

IV.2.2.1 Relation entre digoxinémie, posologie, âge et clairance rénale

- Une patiente âgée de 75 ans recevait une dose de digoxine de 0,125 mg/j et avait une concentration plasmatique de 1,86 ng/ml, a présenté une toxicité avec des troubles du rythme et une hyperkaliémie due à un surdosage, avec altération de la fonction rénale. Après diminution de la posologie à 0,0625 mg/jr, la concentration a diminué de 0,31 ng/ml, alors que la dose adéquate par rapport à sa clairance rénale (52ml/mn) était normalement de 0,125 mg jour et 0,0625 mg l'autre jour.
- Deux patients âgés de plus de 65 ans sous 0,25 mg/j de digoxine, avaient un taux plasmatique de 1,56 ng/ml, 2,36 ng/ml respectivement ont présenté une toxicité sévère à cette posologie, avec des troubles du rythme importants, des troubles digestifs, une hyperkaliémie dépassant les 6 mmol/l et une altération de la fonction rénale (clairance rénale de 32 et 40 mmole/l respectivement. Ces 2 patients ont bénéficié d'un 2^{ème} dosage. Après réduction de la posologie de moitié, ont vu une diminution de la concentration plasmatique de 0,82ng/ml et 0,7 ng/ml respectivement et une correction de la kaliémie.

A partir de ses résultats, on conclue que des doses de 0.25 mg/jour devraient être réservées uniquement aux patients jeunes et âgés ayant une fonction rénale normale (clairance rénale dépassant les 60ml/mn) et que l'intervalle utilisé pour le suivi de ses patients est de **0,5- 1,2 ng/ml**, tandis que des doses de 0,125 mg/jour et moins devraient être utilisées chez tous les patients ayant une fonction rénale diminuée, en particulier les patients âgés ≥ 65 ans dont la zone thérapeutique recommandée est de **0,5- 0,8 ng/ml**.

IV.2.2.2. Cas isolé :

Patiente âgée de 45 ans, pesant 70 Kg, admise à la réa-cardiologie suite à une insuffisance mitrale, une décompensation cardiaque droite et une accélération de la FC. La patiente avait reçu une dose de charge de 0,75 mg en IV de digoxine. Suite à cette dose, elle a présenté des troubles digestifs (vomissement, diarrhée), une bradycardie avec une FC de 70 bpm, l'ECG avait montré une cupule digitalique et un bloc de VD, mais la clairance rénale et la kaliémie (113 ml/mn, 3,74 mmol/l) étaient normales.

Le 1^{er} prélèvement a été effectué suite à ce surdosage, la concentration plasmatique de la digoxine était fortement élevée de 3,23 ng/ml pour une marge thérapeutique de 0,5-1,2 ng/ml, après arrêt de 4 jours, la concentration a largement diminué de 1,70 ng/ml. Après 10 jours de reprise de digoxine à raison de 0,125 mg/jr et en association avec l'amiodarone, la concentration est revenue à 1,64 ng/ml. Suite à une hypothyroïdie engendrée par l'amiodarone, ce dernier a été arrêté et un 4^{ème} dosage de la digoxine a été effectué, la concentration est revenue normale 1,04 ng/ml.

Après 45 jours, la patiente a été réadmise à la réa-cardiologie pour le même motif, elle a présenté les mêmes signes de toxicité avec une altération de la fonction rénale (clairance rénale 74ml/mn) après une injection d'une dose de 0,5mg/jour de digoxine,

la concentration était fortement élevée de 3,41ng/ml. L'hypothyroïdie était toujours présente. Après arrêt de 3 jours et reprise de digoxine à raison de 0,125 mg/jr et remise sous amiodarone, la digoxinémie est revenue à 2,44 ng/ml.

Nous avons procédé à un autre dosage après réduction de la posologie de 0,125mg un jour et 0,0625mg/ l'autre jour, la digoxinémie a diminué de 1,4 ng/ml.

A partir de ses résultats, nous pouvons conclure que la clairance rénale, les pathologies associées surtout l'hypothyroïdie ainsi que l'association médicamenteuse avec l'amiodarone, jouent un rôle important dans l'interprétation des résultats.

Conclusion générale :

Le dosage de la digoxinémie a permis d'apprécier le niveau de digitalisation des patients. Seuls 36 % des patients présentaient une digoxinémie dans la zone requise. La majorité des patients nécessiterait une surveillance accrue soit à cause d'un risque toxique ou d'un risque d'inefficacité thérapeutique. La complexité des effets de la digoxine et les marges thérapeutiques très étroites nécessitent un monitoring de la digoxinémie au moins en début de traitement afin de pouvoir adapter les doses en fonction de la tolérance et de la réponse clinique.

Bibliographie

ADAMS KFJ et al. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 946-53.

Afssaps recommandations. Dosage de la digoxine - Juillet 2009. Bulletin du Contrôle national de qualité n°12.è-

Andréjak Michel. Intoxication aigue par les médicaments du système cardiovasculaire : toxicologie 2eme édition.2007

Antman AM, Wenger TL, Butler VPJR, Haber E, Smith TW. Treatment of 150 cases of life –threatening digitalis intoxication with digoxin specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation* 1990 ; 81 : 1744.

Antman EM, Wenger TL, Butler VP, Haber E, Smith TW. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation* 1990 ; 81 : 1744-52.

Aronson J.K., Hardman M., ABC of monitoring drug therapy, Digoxin, *BMJ*. 305 (6862) (1992) 1149-115

Avezum A, Tsuyuki RT, Pogue J, Yusuf SW. Beta-blockers therapy for congestive heart failure : a systematic overview and critical appraisal of the published trials. *Can J Cardiol*. 1998;14:1045-53.

Bartoli M, Berny C, Danel et al. Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves, *Ann Biol Clin* 2012 ; 70 (4) : 431-450

BASELT R.C. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Chemical. Toxicology Institute. Sixth Edition, 2002.

Bassand J-P. Seronde M-F. Traitement de l'insuffisance cardiaque. BESANCON-CARDIO.ORG. Pole cœur-poumons. 2001 <http://www.besancon-cardio.org/>

Baud FJ, Borron SW, Bismuth C. Modifying toxicokinetics with antidotes. *Toxicol Lett* 1995 ; 82-83 : 785-93.

BAUMAN JL et al. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era. *Arch Intern Med*, 2006 ; 166 : 2 539-45.

BENAOUDA A. Mémoire de fin d'études. Diplôme d'études médicales spécialisées toxicologie. 2013

Bibliographie

Berkovitch M, Akilesh MR, Gerace R, Verjee Z, McGuigan M, Whyte H, et al. Acute digoxin overdose in a newborn with renal failure: use of digoxin immune Fab and peritoneal dialysis. *Ther Drug Monit* 1994 ; 16 : 531-3.

Bismuth C., Gaultier M., Conso F., Efthymiou M.L. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications *Clin Toxicol* 1973 ; 6 : 153-162

Bismuth C, Taboulet P. Intoxications par les digitaliques. In Jaeger A, Vale JA. *Intoxications Aiguës*. Paris, Elsevier 1999 ; 223-231.

Bjornsson TD, Huang AT, Roth P, Jacob DS, Christenson R. effects of high-dose cancer chemotherapy on the absorption of digoxin in two different formulations. *Clin pharmacol ther* 1986

Blankoff Raissa.Passeportsante.Net : l'arythmie cardiaque.2014
<http://www.passeportsante.net/>

Bonagura E and al. Assessment of immunoreactivity of digoxin métabolites and the cross réactivité with digoxin like immunoreactive factors in The Roche TDM ONLINE digoxin and assay, *Ther Drug Monit*. 1995, 17 (5) : 532-537.

Boreus L.O. The role of therapeutic drug monitoring in children, *Clin. Pharmacokin.* 17 (Suppl. 1) (1989) 4-12.

Braunwald E. heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Saunders, Philadelphia, 1992.

Briand Florent. L'électrocardiogramme normal, pole cœur-poumon. 2005
<http://www.besancon-cardio.org>

Brouillette D, De Denus S. Utilisation contemporaine de la digoxine. Institut de cardiologie de Montréal, bulletin officiel de la société québécoise d'insuffisance cardiaque. *Le chroniqueur* vol. 2. N°3, Novembre 2005. Ce document peut être consulté sur le site : www.sqic.org

Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans, WE. *Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 4th Edition. Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006.

CAPP : Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique, syndrome d'intoxication en gériatrie : la digoxine. 2007

Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001;344:1651-8.

Bibliographie

Chassot PG .PAC4.1 Précis d'anesthésie cardiaque 2012
<http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/>

Cellules myocardiques et contraction du cœur <https://www.google.dz>

CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II : a randomised trial. Lancet 1999;253:9-13.

Cohn JN, Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial investigators. A randomised trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Eng J Med 2001;345:1667-75.

Cracowski J-L. les digitaliques : pharmacologie, Faculté de médecine de Grenoble. 2010 <http://www.pharmacomedicale.org/>

Delahaye F, Juillière Y. Insuffisance cardiaque : collection poule praticien, Cardiologie 3eme édition Elsevier Masson. 2008

Delahaye JP. Pour le praticien cardiologie Masson paris 2000

Deveaux M, Révuelta E, Mornay E, Hédouin V, Gosset D. Immunoassay of digoxin in hair, Forensic Sci Int. 1997 ; 84(1-3):219-23.

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et als, Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines 2008 [ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008](#)

Dodds HM, and al, Evaluation and comparison of the TDX II, Stratus and Opus : digoxin and assay, ther Drug Monit, 1995, 17 (1) : 68-74.

Doherty JE. Digitalis glycosides: clinical pharmacology. Adv Intern Med. 1979;24:287- 309.

DOHERTY JE. Digitalis Glycosides Pharmacokinetics and Their Clinical Implications. Annals of Internal Medicine. 1973;79(2):229-238.

Domart Y, Bimuth C, Schermann JM et al. Intoxication par la digitoxine : réversibilité d'une fibrillation ventriculaire par fragments Fab d'anticorps antidigitoxine. Nouv Press Med 1982, 11 : 3827.

Dubuc Annie. Intoxication à la digoxine : pharmacothérapie appliquée. 2000 <http://www.pharmactuel.com>

Bibliographie

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. European Heart Journal (2008) ; 29 : 2388-2442.

Farid FS, Abbasia MM, Sabrya AN, Abd Elkhaleq S. (2009) Evaluation of Digoxin Dosing in Two Egyptian Hospitals A Pilot Study. Australian Journal of Basic and Applied Sciences; 3 (3): 1838-41.

Farid Najafi, Annette J Dobson, & Konrad Jamrozik. Evolution de la mortalité par insuffisance cardiaque en Australie. Une analyse des données officielles de mortalité de 1997 à 2003. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé. 2015 <http://www.who.int/>

Fauchier JP, Fauchier I, Babuty D, Breuillac JC, Consnay P, Rouesnel P. Drug-induced ventricular tachycardia. Arch Mal Cœur 1993 ; 86 : 757

Fischer DC, Driesch R. comparison of différent assays for the détarmination of digoxine in human serum, Lab. Med. 1996, 20 (6) : 335-340.

Fondation des Maladies du Coeur et l'AVC.arythmie. 2015 <http://www.fmcoeur.com/>

Forzy P, Jorman F. thrombopénie sévère en rapport avec une intoxication à l'acétyl digoxine. Sem Hop Paris 1989 ; 65 : 235

François Delahaye, Brahim Harbaoui , Virginie Cart-Régal , Guy de Gevigney. Épidémiologie et physiopathologie de l'insuffisance cardiaque chronique 2008 <http://www.em-consulte.com/>

Galmarini D, Campondonico JF. , Wenk RD. Effect of alkalosis on ouabain toxicity in the dog J pharmacol Exp ther 1973

Gonzalez MD, Vassale M : rôle of oscillatory potential and peacemaker shifts in digitalis intoxication of the sinoatrial node. Circulation 1993

Guedeney X, Les digitaliques, Propriétés pharmacocinétiques des médicaments, Labaune et al. 19 (1991) 343-351.

Haber E. Antibodies and digitalis : the modom revolution in the use of an ancient drug. J Am Coll Cardiol 1985 ; 5 Suppl A : 111

Haiat R. Digitaliques : l'ère de la digoxine de Frisson roche. 1991

Haiat R. Substances inotropes positives (digitoxine, digoxine). La revue de praticien. 2001

Hall WH, Shappell SD, Doherty JE. Effect of cholestyramine on digoxin absorption and excretion in man. Am J Cardiol 1977

Bibliographie

Harrigan JT, Kangos JJ, Sikka A, et al. : succesful treatment of fetal congestive heart failure secondary to tachycardia. N engl J med 1981

Harry P. Intoxication par les digitaliques. Cours du diplôme inter universitaire de toxicologie clinique 2000

Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, et al. Digoxin immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication : safety and efficacy results of an observation surveillance study. J Am Coll Cardiol 1991 ; 17 : 590

Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, Tilson HH, Hlatky MA, Furberg CD, et al. Digoxin immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. J AmColl Cardiol 1991 ; 17 : 590-8.

Houin Georges, Lacarelle Bruno, Royer-Morrot Marie-José : suivi thérapeutique pharmacologique des digitaliques . Elsevier SAS. 2003 <http://www.em-consulte.com>

Howanitz P.J., Steindel S.J., Digoxin therapeutic drug monitoring practices, Arch. Pathol. Lab. Med. 117 (7) (1993) 684-690

IATDMCT (International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology) Executive Committee. "[Definition of TDM](#)" [[archive](#)], 2004, accessed July 18, 2011.

ICM : Institut de Cardiologie de Montréal maladies cardiovasculaires. 2015 <https://www.icm-mhi.org>

Isnard R, Lechat P, Komajda M. Traitement de l'insuffisance cardiaque : Edition Scientifique et Médicale Elsevier SAS, Cardiologie, 1996

JELLIFFE RW. An improved method of digoxin therapy. Ann Intern Med, 1968 ; 69 : 703-17.

JUSKO WJ et al. Pharmacokinetic design of digoxin dosage regimens in relation to renal function. J Clin Pharmacol, 1974 ; 14 : 525-35.

Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. Am J Cardiol 1992 ; 69 : 108G.

Keys P.W., Stafford R.W., Digoxin, Therapeutic use and serum concentration monitoring, Individualizing drug therapy, Taylor et Finn 3 (1981) 2-19.

Kibikiabo Lubange. Etude épidémiologique et clinique de l'Insuffisance cardiaque. Cas de l'hôpital SNCC de Lubumbashi. Université de Lubumbashi-docteur en médecine. 2013 <http://www.memoireonline.com/>

Bibliographie

KROUP JR et al. Digoxin pharmacokinetics : role of renal failure in dosage regimen design. *Clin Pharmacol Ther*, 1975 ; 18 : 9-21

Lapostolle F., Borron S.W., Verdier C, et al. Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure *Intensive Care Med* 2008 ; 34 : 1448-1453

Lapostolle F, Devallière E, Alhéritière A. Interaction entre créatininémie et kaliémie chez les patients atteints d'une intoxication digitalique. 2012 <http://www.em-consulte.com>

Lavit Michel, Houin Georges. *Suivi thérapeutique des digitaliques*. 1998

Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta adrenergic blockade in chronic heart failure. *Circulation* 1998;98;1184-91.

Lechat Philippe, pharmacologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris). *Cardiologie*.2005. <http://www.medscape.fr/cardiologie>

Lee S, Spencer A, Beta-blockers to reduce mortality in patients with systolic dysfunction: a meta-analysis, *J Fam Pract*, 2001; 50:499-504.

Levy G. What are narrow therapeutic index drugs ? *Clin Pharmacol Therap* 1998 ; 63 : 501-5.

Lewis RP : Clinical Use of Serum Digoxin Concentrations. *Am J Cardiol* 69:97G (1992).

Loichot C et Grima M. *Notion de suivi thérapeutique pharmacologique : Pharmacocinétique–Données complémentaires*. 2004

Mahdyoon H., Battilana G., Rosman H., Goldstein S., Gheorghiadé M. The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988 *Am Heart J* 1990 ; 120 : 1189-1194

Mansourati Pr. *Maladies cardiovasculaires* 2013 <http://www.doctissimo.fr/>

Marquet P. *Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments*. Collection option/Bio. Elsevier Masson; 2004.

Marshall WJ, Bangert SK. *Clinical Chemistry*, 6th Edition. Edinburgh, London: Mosby Elsevier. 2008. ISBN 978-0723434559

Mégarbane B, Benyamina M, Baud F. *Immunothérapie spécifique antidigitalique, Réanimation médicale et toxicologique*, Elsevier SAS.2002

Bibliographie

Miller JJ and al. Analytical performance of a monoclonal digoxin assay with increased specificity on the ACS 180, *Ther Drug Monit.* 1996, 18 : 65-72

MERIT-HF Study Group. Effect of métoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999;353:2001-7.

Mooradian A.D., Digitalis, An update of clinical pharmacokinetics, therapeutic monitoring techniques and treatment recommendations, *Clin. Pharmacokin.* 15(3) (1988) 165-i79.

Najafi Farid, Annette J Dobson, & Konrad Jamrozik Evolution de la mortalité par insuffisance cardiaque en Australie. Une analyse des données officielles de mortalité de 1997 à 2003 *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé.*2015 <http://www.who.int/>

Neil CA. The use of digitalis in infants and children *Progr cardiovasc disc.* 1965

Nellessen E, Mélon P et Piérard L. A. Service de cardiologie Centre hospitalier universitaire du Sart-Tilman 4001 Liège Belgique. *Revue Médicale Suisse* 2002 <http://titan.medhyg.ch/>

Neuvonen PJ, Kivisto K, Hirvisalo EL, effects of resins and activated charcoal on the absorption of digoxin, carbamazepine and frusemide. *Br J Clin pharmacol* 1988.

Packer M, Gheorghide M, Young J. B, et al : Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensi-converting-enzyme inhibitors. *N. England J. Med.* 1993

Payen C. L'immunothérapie anti-digitalique, VIGItox n°42, Fiche Technique de Toxicovigilance. 2010 <http://www.centres-antipoison.net/>

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A & al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.

Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et als. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial, *Lancet*, 2003; 362:7–13

Pouchain D. Maître de conférences des universités : UFR Créteil. La prise en charge du patient insuffisant cardiaque chronique. 2003

Pousset F, Isnard R et Kamajda M. Insuffisance cardiaque : aspect épidémiologiques, cliniques et pronostiques. Encyclopédie médico-chirurgicale (éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), Cardiologie, 11-036-G-20, 2003

RATHORE SS et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*, 2003 ; 289 : 871-8.

Bibliographie

RATHORE SS et al. Sex differences in digoxin efficacy in the treatment of heart failure. *N Engl J Med*, 2002 ; 347 : 1 403-11.

Renard C, Grene-Lerouge N, Beau N, Baud F, Scherrmann JM. Pharmacokinetics of digoxin-specific Fab: effects of decreased renal function and age. *Br J Clin Pharmacol* 1997 ; 44 : 135-8.

René St-Jacques.le coeur.Corps Humain.c 2014 <http://www.corpshumain.ca/>

Rutkowski MM, Cohen SN, Doyle EF. The treatment of congestive heart failure in infants and children with digitalis preparation *Am heart* 1973

Saccoia MC and al, enzyme-multipl ed immunoassay (Emit 2000) digoxin assay compared with fluorescence polarisation immunoassay and amerlax (125) I radioimmunoassay at to australian centers, *Ther Drug Monit*, 1996, 18 (6) : 672-677.

Saint-marcoux Franck. Thèse : Pharmacocinétique et Suivi Thérapeutique Phamacologique de la ciclosporine en transplantation d'organes solides. 2004

Salvador A, Sagan C et Denouel J. Rapid Quantitation of Digoxin in Human Plasma and Urine Using Isotope Dilution Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. 2011 <http://www.tandfonline.com>

Sandoz Canada Inc. Digoxin Injection, D.N.C. et Digoxin Injection Pédiatrique, D.N.C. 2013

Sarter BH, Marchlinski FE. Redefining the role of digoxin in the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992

Shi S, Li Z, Chen H, Zeng F. Development and validation of an LC-MS method with electrospray ionization for quantitation of digoxin in human plasma and urine: application to a pharmacokinetic study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008 ; 875(2):405-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Singh RB, Dube KP, Srivastav PK. Hypomagnesemia in relation to digoxin intoxication in children. *J Indian Med Assoc* 1977 ; 69 : 62.

Singh V. N, Congestive Heart Failure, eMedicine.com.2015 [Congestive Heart Failure Imaging](#)

Smith TW, Antman EM, Friedman PL, Blatt CM, Marsh JD. Digitalis glycosides : mechanisms and manifestations of toxicity . *progr cardiovasc dis* 1984

Smith T.W, Butler V.P.Jr., Haber E. Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentrations by radioimmunoassay. *Engl. J. Med.*, 1969 ; 281 : 1212.

Moritz J, Droy J.M : intoxication digitalique . *Intoxications aiguës en réanimation* 2^{ème} édition Arnette 1999

Bibliographie

Smith T.W., Digitalis. Mechanisms of action and clinical use *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 358-365

Spigel A, Marchlinski F. time course for reversal of digoxin toxicity with digoxin-specific antidote fragments. In : *Bien. Cong. Of Southern Africa Cardiac Soc.* Johannesburg, 1980.

Stramba-Badiale M, Priori S G, Gender-specific prescription for cardiovascular diseases. DOI : 10.1093/eurheartj/ehi428. *European Heart Journal* online.

Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C. clinical features and management of digitalis poisoning-rationale for immunotherapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993 ; 31 : 261.

Taboulet P., Bismuth C. : intoxication par les digitaliques. *Intoxications aiguës.* Ed Elsevier, Paris 1999

Thackray S, Witte K, Clark AL et al. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT, *Eur J Heart Fail*, 2000; 2: 209–212.

The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure, *N Engl J Med*, 2001; 344:1659–1667.

The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial, *Lancet*, 2001; 357:1385–1390.

The Digitalis Investigation Group, The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure, *N Engl J Med*, 1997;336:525-33

Tzou MC, Sams RA, Reuning RH. Specific and sensitive determination of digoxin and metabolites in human serum by high performance liquid chromatography with cyclodextrin solid-phase extraction and precolumn fluorescence derivatization. *J Pharm Biomed Anal.* 1995 ; 13(12):1531-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Urbain Michel. Pharmacien Responsable des Laboratoires SERB, n° 48164 - Section B Lettre d'information destinée aux professionnels de santé. 2011

Uretsky B.F. , Young J.B. , SHAHIDI E. , and all / on behalf of the PROVED investigative group Randomized Assessment of the effects of Digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure : results of the PROVED trial. *J. Am.Coll.Cardiol.* 1993

Viala A. *Éléments de toxicologie digitalique*, éditions médicales internationales Paris 1999

Wofford JL, Ettinger WH. Risk factors and manifestations of digoxin toxicity in the elderly. *Am J Emerg Med* 1991 ; 9 : 11-5.

Bibliographie

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. [2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines](http://content.onlinejacc.org/)<http://content.onlinejacc.org/>

Yvon Lessard. Campus Numerique de Physiologie. 2009 <http://www.fmp-usmba.ac.ma/>

ANNEXES

ANNEXE I :

Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen
Service médecine nucléaire
Unité de Toxicologie

Suivi pharmacologique thérapeutique de la digoxine

Identification du patient

Nom :	Prénom :	Sexe :
Date de naissance : / /	Poids : kg	Taille : m
Adresse :	Téléphone :	Patient hospitalisé <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Service demandeur :	Nom du médecin traitant	Téléphone du service :

Indication

Motif de la prescription :

Pathologies associées :

Diabète Troubles thyroïdiens Insuffisance rénale Hypoxie Dysfonctions intestinales

Contexte de la demande

Motif de la demande :

Suivi systématique Contrôle d'une adaptation de posologie

Intoxication

Effets indésirables :

Altération la fonction de rénale

Troubles digestifs :

Diarrhées

Nausées

Vomissements

Douleurs abdominales

Troubles cardiaques :

Tachycardie ventriculaire

bradycardie

ANNEXES

	<input type="checkbox"/> Bloc auriculoventriculaire <input type="checkbox"/> extrasystole ventriculaire <input type="checkbox"/> fibrillation et flutter auriculaire
<input type="checkbox"/> Trouble de la vision :	
<input type="checkbox"/> hyperkaliémie	
<input type="checkbox"/> Fatigue, anorexie, faiblesse musculaire	

Bilan biologique

Hémogramme= NFS	GR= Hémoglobine= Plaquettes=
Bilan rénal	Urée plasmatique= Créatinine plasmatique= Clairance de la créatinine=
Ionogramme	Kaliémie= Magnésémie = Calcémie=

Observations cliniques

Electrocardiogramme	Fraction d'éjection ventriculaire

Médicaments associés

Médicament	Posologie	Rythme et voie d'administration

ANNEXES

Données du dosage

Date de début de traitement par la digoxine : / /

Date de la dernière modification de dose : / /

Dose actuelle (mg) :

Nombre de prises par jour :

Voie d'administration :

Prélèvement: Le / / **à** **h**

-Effectuer une fois l'équilibre atteint (8jours) notamment après chaque adaptation de posologie sauf en cas de suspicion de toxicité.

-Prélever juste avant l'administration d'une nouvelle dose. Sinon, il convient de respecter un délai de 12 h après la prise orale.

Résultat :

Normes :

Date : / /

Signature du médecin traitant

ANNEXES

ANNEXE II

Laboratoire: laboratoire de toxicologie chut		5/10/2015 1:27:16 PM			
Date de mesure:	5/10/2015 1:27:16 PM				
Nom contrôle:	TDM 1				
Numéro de lot:	57321				
Type échantillon:	Contrôle PRET				
Nom analyse	Résultat	Unités	Faible - Haut	Unités	Indicat.
E2 Digoxin	0.53	ng/ml	0.40 - 0.60	ng/ml	
Date de mesure: 5/10/2015 1:27:44 PM					
Nom contrôle: TDM2					
Numéro de lot: 57322					
Type échantillon: Contrôle PRET					
Nom analyse	Résultat	Unités	Faible - Haut	Unités	Indicat.
E2 Digoxin	1.63	ng/ml	1.13 - 1.69	ng/ml	
Date de mesure: 5/10/2015 1:28:10 PM					
Nom contrôle: TDM3					
Numéro de lot: 57323					
Type échantillon: Contrôle PRET					
Nom analyse	Résultat	Unités	Faible - Haut	Unités	Indicat.
E2 Digoxin	2.71	ng/ml	2.24 - 3.37	ng/ml	