

Le traitement antidotique précoce des surdosages digitaliques : un projet et un devoir républicain (1)

F. LAPOSTOLLE, D. DELGADO, L. BELAHCENE,
M. RUSCEV, J.-M. AGOSTINUCCI, F. ADNET

1. Introduction

L'intoxication digitalique est une intoxication médicamenteuse peu fréquente, mais grave. Il peut s'agir d'une intoxication aiguë ou, le plus communément, d'un surdosage au cours d'un traitement chronique. Elle concerne donc, essentiellement une population de sujets âgés, porteuse de comorbidités. Les principales difficultés rencontrées dans la prise en charge de ces patients sont donc l'évaluation de la gravité et du pronostic et la détermination des indications du traitement par anticorps.

2. Épidémiologie

L'intoxication digitalique peut être aiguë ou chronique, volontaire ou non. L'intoxication chronique est de loin la plus fréquente. Dans une étude récente réalisée auprès de 24 établissements hospitaliers français et ayant porté sur 838 patients identifiés à partir des dosages de digitaliques réalisés par les laboratoires, l'intoxication était chronique dans 96 % des cas (2). Ce chiffre est vraisemblablement sous-évalué. Le diagnostic de surdosage digitalique n'étant pas toujours évoqué (3). La fréquence des surdosages s'explique par l'index thérapeutique étroit des digitaliques. Il est favorisé par des erreurs de dose, fréquentes dans cette population âgée (médiane de 83 (76-88) ans pour les 722 patients de l'étude [2] – données personnelles, non publiées) et par des modifications pharmacocinétiques liées à l'âge, par une pathologie concomitante ou une interaction médicamenteuse (4).

SAMU 93, hôpital Avicenne, Bobigny.

Tableau 1 – Données démographiques et antécédents médicaux des intoxications digitaliques selon la nature de l’intoxication. Résultats en médiane (25-75^{es} percentiles). D’après [2]

	Chroniques		Aiguës		p
	n	%	n	%	
Âge (ans)	83 (76 ; 88)		58 (39 ; 78)		< 0.0001
Femmes	473	65	82	71	NS
Absence d’antécédent médical	10	1	53	46	< 0.0001
Fibrillation auriculaire	471	65	32	28	< 0.0001
Hypertension	320	44	24	21	< 0.0001
Insuffisance cardiaque	407	56	14	12	< 0.0001
Coronaropathie	210	30	10	9	< 0.0001
Pacemaker	82	11	2	2	NS
Total	722	86	116	14	

Tableau 2 – Données cliniques, biologiques et électrocardiographiques des intoxications digitaliques selon la nature de l’intoxication. Résultats en médiane (25-75^{es} percentiles). D’après [2]

	n	Chroniques	Aiguës	p
Pression artérielle systolique (mmHg)	785	131 (115 ; 150)	126 (111 ; 144)	< 0.05
Fréquence cardiaque (c·min ⁻¹)	816	76 (62 ; 88)	61 (50 ; 86)	< 0.0001
Kaliémie (mmol.l ⁻¹)	703	4.5 (4.0 ; 4.9)	4.3 (3.9 ; 4.9)	NS
Créatininémie (mmol.l ⁻¹)	812	122 (92 ; 178)	81 (66 ; 110)	< 0.0001
Digoxinémie (ng.ml ⁻¹)		2.9 (2.5 ; 3.6)	6.6 (4.1 ; 11.2)	< 0.0001
Digitoxinémie (ng.ml ⁻¹)		33 (25 ; 42)	111 (62 ; 164)	< 0.0001
Troubles de rythme	n (%)	97 (13)	13 (11)	NS
<i>Extrasystoles ventriculaires</i>	n (%)	86 (12)	8 (7)	
<i>Tachycardie ventriculaires</i>	n (%)	10 (1)	4 (3)	
<i>Fibrillation ventriculaires</i>	n (%)	1 (0)	1 (1)	
Troubles de conduction	n (%)	107 (15)	25 (21)	NS
<i>Bloc sino-auriculaire de 1^{er} degré</i>	n (%)	26 (4)	8 (7)	
<i>Bloc auriculo-ventriculaire de 1^{er} degré</i>	n (%)	84 (12)	20 (17)	
<i>Bloc auriculo-ventriculaire de 2^e degré</i>	n (%)	73 (10)	4 (3)	
<i>Bloc auriculo-ventriculaire de 3^e degré</i>	n (%)	8 (1)	13 (11)	
Autre	n (%)	22 (3)	8 (7)	

électrocardiographiques et biologiques. Ces résultats sont issus de l'étude [2] et d'analyses complémentaires de cette cohorte de patients (données non publiées). Les patients concernés par les surdosages sont significativement plus âgés, porteurs de plus d'antécédents, cardiologiques en particulier. Les tableaux diffèrent peu par ailleurs.

4.1. Troubles digestifs (9)

Les vomissements résultent essentiellement d'une action excitatrice des digitaliques sur l'area postrema. Ils sont fréquents. Des vomissements doivent faire évoquer un surdosage en cas de traitement chronique. Ils sont sans parallélisme avec la gravité. Ils ne sont pas calmés par l'atropine, mais le sont par les anticorps antidigitaliques. D'autres troubles digestifs, douleurs abdominales, diarrhées sont parfois observés.

4.2. Troubles neurosensoriels (9,11)

Une obnubilation, une somnolence ou une agitation avec angoisse sont fréquentes. Plus rarement, il s'agit d'un véritable état psychotique aigu (délire confusionnel, hallucinatoire) d'apparition plus tardive que les troubles digestifs.

Des céphalées, des myalgies, une asthénie sont fréquentes. Les troubles oculaires, dyschromatopsie avec auréoles colorées, scotomes scintillants, vision floue ou tremblante ou, plus rarement, micropsie, amblyopie, ont été décrits. Ces troubles semblent plus fréquents lors des surdosages. Les mécanismes de ces troubles neurologiques restent inconnus. Ils ne sont pas la conséquence d'un collapsus ou d'un désordre hydro-électrolytique. Les troubles neurosensoriels des intoxications digitaliques semblent accessibles au traitement par anticorps antidigitaliques.

4.3. Atteinte rénale

L'insuffisance rénale est fréquente. Sur 722 patients, nous avons retrouvé une créatininémie médiane de 122 $\mu\text{mol/L}$; 70 % avaient une créatininémie supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$ et 25 % une créatininémie supérieure à 180 $\mu\text{mol/L}$ [[2] & données personnelles, non publiées issues de [2]]. L'insuffisance rénale est ainsi impliquée dans la genèse du surdosage et la pérennisation du trouble.

4.4. Troubles hydro-électrolytiques (9,11,12)

L'hyperkaliémie est un signe constamment retrouvé au cours des intoxications graves. Elle est étroitement liée au pronostic (voir critères pronostiques ci-après). Elle est censée refléter étroitement le niveau d'inhibition de la pompe NaK-ATPase membranaire, la déplétion cellulaire en potassium et donc le niveau d'imprégnation digitalique (12). Le rôle de l'insuffisance rénale dans la genèse de l'hyperkaliémie n'a jamais été considéré. Il pourrait ne pas être négligeable (13).

4.5. Manifestations cardiaques

Elles font tout le pronostic de l'intoxication digitalique (2,8,10,11,14). Il peut s'agir de troubles de la conduction et de troubles de l'automatisme qui sont souvent concomitants et liés.

4.5.1. Troubles de la conduction

Les troubles de la conduction peuvent être très précoces. Ils sont dangereux car ils exposent aux risques de bradycardie voire d'asystole et de démasquage de foyers de suppléance. La désynchronisation des périodes réfractaires qu'ils engendrent, favorise les réentrées ventriculaires. Ainsi, la bradycardie et les troubles de conduction font le lit aux troubles du rythme ventriculaire. Ces troubles de conduction nécessitent donc un traitement d'urgence.

Les troubles rencontrés sont la bradycardie, les troubles de la conduction sino-auriculaire (bloc sino-auriculaire de 3^e degré), et blocs auriculo-ventriculaires de tous degrés. Lorsque les patients sont porteurs d'une fibrillation auriculaire chronique, le surdosage s'exprime le plus souvent sous forme d'une bradycardie irrégulière.

4.5.2. Troubles de l'automatisme

Les troubles de l'automatisme de l'étage ventriculaire peuvent consister en des extrasystoles ventriculaires plus ou moins fréquentes et des tachycardies ou fibrillations ventriculaires qui ont une valeur pronostique réellement péjorative.

Les extrasystoles ventriculaires doivent être traitées avant de dégénérer en arythmie ventriculaire. Les arythmies ventriculaires peuvent résulter de 2 mécanismes différents : foyer ectopique responsable d'un hyperautomatisme ou phénomène de réentrée.

4.5.3. Autres anomalies électrocardiographiques

Outre les troubles de la conduction et les troubles du rythme, les anomalies électrocardiographiques les plus souvent observées sont 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 dite « cupule digitalique ». La présence de cette cupule n'a pas de valeur diagnostique en cas de surdosage. L'espace QT est aussi souvent raccourci, du fait de l'accélération de la repolarisation.

Au total, et particulièrement en l'absence d'anticorps antidigitaliques, la réanimation doit viser à éviter les bradycardies extrêmes, surtout si les foyers de suppléance sont situés bas et donc à corriger les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et à éviter les manifestations d'hyperautomatisme ventriculaire.

5. Pronostic

Jusque récemment, la mortalité de l'intoxication digitalique était de l'ordre de 20 % (7,8,14). Ni l'introduction, de l'entraînement électro-systolique dans les années 1970 (15), ni l'introduction, en 1976 (14,16), du traitement par les anticorps antidigitaliques dans l'arsenal thérapeutique, n'avaient permis de diminuer significativement cette mortalité. C'est dans ce contexte qu'ont été identifiés les principaux facteurs pronostiques de l'intoxication digitalique.

5.1. Critères de gravité et facteurs pronostiques

La connaissance des critères de gravité et des facteurs pronostiques est capitale car elle détermine pour l'essentiel les choix thérapeutiques, en particulier l'utilisation des anticorps antidigitaliques.

5.1.1. Âge

La mortalité est fortement liée à l'âge : inférieure à 10 % entre 15 et 40 ans, de l'ordre de 35 % entre 40 et 60 ans et de l'ordre de 60 % au-delà de 60 ans (11).

5.1.2. Sexe

Certains auteurs ont rapporté une surmortalité masculine (16).

5.1.3. Kaliémie

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

Dans une série ancienne, la mortalité était de 2,4 % pour les patients avec une kaliémie inférieure à 5,0 mmol/l ; de 35 % pour les patients avec une kaliémie entre 5,0 et 6,4 mmol/l et de 90 % pour les patients avec une kaliémie supérieure à 6,4 mmol/l (12).

5.1.4. Bloc auriculo-ventriculaire

Une étude réalisée avant l'introduction des anticorps antidigitaliques retrouvait une valeur péjorative au bloc auriculo-ventriculaire. Sur 179 patients victimes d'intoxications digitaliques aiguës, la présence d'un bloc auriculo-ventriculaire, quel que soit son degré, était significativement ($p = 10^{-3}$) plus fréquente dans le groupe des patients décédés (77 %), que dans celui des patients ayant survécu (39 %) (16).

5.1.5. Antécédents cardiaques

Dans une autre étude réalisée avant l'introduction des anticorps antidigitaliques et portant sur 133 cas d'intoxication, la mortalité, en l'absence d'antécédent cardiaque connu, était voisine de 10 %. Elle était de 40 % chez les patients à fonction myocardique altérée (11).

Tableau 3 – Critères de gravité et critères pronostiques des intoxications digitaliques selon la nature de l’intoxication. Résultats en médiane (25-75^{es} percentiles). D’après [2]

	Chroniques		Aiguës		p
	n	%	n	%	
Sexe masculin	247	34	34	29	NS
Âge > 55 ans	697	96	59	51	< 0.0001
Antécédent cardiaque	712	99	63	54	< 0.0001
Fréquence cardiaque < 60 c.min ⁻¹	126	17	48	41	< 0.0001
Fréquence cardiaque < 40 c.min ⁻¹	23	3	3	3	NS
Bloc auriculo-ventriculaire de 1 ^{er} degré	84	12	20	17	NS
Bloc auriculo-ventriculaire de 2 ^e et 3 ^e degré	81	11	17	15	NS
Bloc auriculo-ventriculaire – tous degrés	165	23	37	32	< 0.05
Extrasystoles, fibrillation, tachycardie ventriculaires	97	13	13	11	NS
Fibrillation, tachycardie ventriculaires	11	1	5	4	< 0.05
Choc cardiogénique (PAS < 100 mmHg)	52	7	10	9	NS
Kaliémie > 5.0 mmol.l ⁻¹	168	23	25	22	NS
Kaliémie > 4.5 mmol.l ⁻¹	369	51	49	42	NS

PAS : pression artérielle systolique

5.1.6. Autres facteurs

La *dose ingérée* de digitalique et le *taux sanguin* de digitalique sont liés de façon significative au pronostic des intoxications aiguës. Au cours des surdosages, les concentrations sériques en digoxine et digitoxine sont globalement moins élevées qu’au cours des intoxications aiguës et leur relation avec le pronostic n’est pas clairement établie.

Le tableau 3 présente la comparaison des intoxications digitaliques aiguës et chroniques au regard des critères de gravité et critères pronostiques usuels. Il est incontestable que les patients victimes d’un surdosage ne sont pas moins grave que les patients victimes d’une intoxication aiguë.

6. Traitement

L'introduction des anticorps antidigitaliques comme alternative à l'entraînement électrosystolique a bouleversé la prise en charge des intoxications digitaliques (17). À l'exception de l'atropine qui, en accélérant la fréquence cardiaque, a un véritable effet anti-arythmique et antidotique, tout autre traitement que les anticorps doit aujourd'hui être proscrit (18). Les autres traitements sont inefficaces voire dangereux, ce qui est le cas de toutes les catécholamines. En outre, les anticorps antidigitaliques sont efficaces sur la plupart des signes de l'intoxication digitalique, y compris digestifs ou biologiques. Les autres éléments du traitement sont d'un intérêt mineur.

6.1. Autres éléments du traitement

6.1.1. Évacuation et épuration

Conformément aux recommandations en vigueur, le lavage gastrique et le charbon activé ne sont pas indiqués en cas de surdosage chronique (19). L'hémodialyse et l'hémoperfusion n'ont pas d'intérêt clinique.

6.1.2. Traitement symptomatique

Son but est essentiellement de prévenir et de corriger les troubles hydro-électrolytiques et autres facteurs aggravants de ces intoxications. Il convient de distinguer l'hyperkaliémie, critère de gravité de l'intoxication, de l'hypokaliémie, facteur aggravant. L'hypokaliémie favorise probablement la fixation des digitaliques sur les récepteurs myocardiques et certainement aussi les arythmies. L'existence ou l'apparition d'une hypokaliémie impose sa correction par des apports parentéraux. Cette correction doit être prudente afin d'éviter une hyperkaliémie. L'hyperkaliémie contre-indique tout apport de potassium. Elle est efficacement traitée par les anticorps.

L'hypercalcémie doit être corrigée. En effet, elle est synergique avec les digitaliques au niveau du myocarde, surtout sur l'automatisme cardiaque. À l'inverse, l'hypocalcémie diminue notablement les effets toxiques des hétérosides cardiotoniques. Les anomalies en magnésium, sodium ou phosphore potentialisent la toxicité des digitaliques et doivent être corrigées.

6.1.3. Traitement symptomatique

En cas de **bradycardie**, ou de trouble de conduction entraînant une bradycardie, l'atropine (0,5-1 mg IVD) peut corriger les effets d'une stimulation vagale. La répétition des doses est souvent nécessaire. Elle peut provoquer une encéphalopathie atropinique. Les catécholamines sont à proscrire. L'immunothérapie est actuellement le traitement de référence.

En cas d'**arythmie ventriculaire**, la plupart des anti-arythmiques sont contre-indiqués car ils potentialisent les troubles de conduction. L'immunothérapie est actuellement le traitement de référence. Ces indications et ses modalités d'emploi sont détaillées ci-dessous.

6.1.4. Traitement spécifique par anticorps antidigitaliques

Chaque fragment Fab fixe une molécule de digitalique permettant ainsi la réversion des signes de l'intoxication. À cet effet dynamique, s'associe un effet toxicocinétique. La demi-vie du complexe Fab-digitalique étant de 10 à 20 heures plus courte que celle de la digoxine (39 heures) ou de la digitoxine (161 heures). L'efficacité de ce traitement chez l'homme n'est plus discutée. L'effet est rapide. La réversibilité des signes cliniques est obtenue dans les 60 minutes. Les anomalies électrocardiographiques et l'hyperkaliémie sont corrigées en 1 à 4 heures. La tolérance est bonne, des réactions allergiques ont été exceptionnellement rapportées.

La première stratégie thérapeutique proposée au cours des intoxications digitales favorisait le traitement curatif (10,14). Dans cette stratégie, la neutralisation était équimolaire, chaque molécule de digitalique étant neutralisée par une molécule d'anticorps. Les anticorps étaient administrés en présence de signes majeurs de gravité, troubles du rythme ventriculaire, en particulier. Cette stratégie n'a pas permis d'observer la réduction de la mortalité escomptée. Taboulet et al. ont rapporté la persistance d'une mortalité de l'ordre de 20 % avec cette stratégie thérapeutique (10,14). Ils ont attribué cette mortalité à une utilisation tardive des anticorps. Le traitement était, certes, efficace sur les complications cardiovasculaires, mais ne permettait pas de réduire la mortalité. En effet, les patients qui avaient présenté un trouble du rythme ventriculaire ou un trouble de conduction présentaient des complications fatales, anoxie cérébrale, en particulier, liées à cet événement. Ces auteurs ont ainsi proposé une utilisation précoce, prophylactique des anticorps, reposant sur la présence de signes de gravité ou de mauvais pronostic en espérant ainsi prévenir l'évolution vers des complications directement ou indirectement fatales. Dans cette stratégie, la neutralisation était semi-équimolaire, une molécule de digitalique sur deux étant neutralisée par anticorps. En utilisant cette stratégie thérapeutique privilégiant un traitement prophylactique, nous avons, récemment, observé une mortalité de 7,5 % parmi 141 patients pris en charge pour une intoxication digitale (20).

L'utilisation des anticorps antidigitaliques repose sur la prise en compte des signes de gravité et des facteurs pronostiques de l'intoxication. Ceci conduit à identifier des patients à risque vital immédiat et d'autres qui, en raison de la présence des critères précédemment cités, sont exposés au risque de complications mettant en jeu le pronostic vital. Dans un cas comme dans l'autre, le traitement par anticorps antidigitaliques est le traitement de référence, utilisé selon des protocoles variant selon le niveau de risque et de gravité.

Ainsi, les indications du traitement sont séparées en neutralisation curative et prophylactique.

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

Tableau 4 – Critères de gravité mettant immédiatement en jeu le pronostic vital au cours des intoxications digitaliques

Arythmie ventriculaire (tachycardie ou fibrillation).
Asystole.
Fréquence cardiaque < 40 min après atropine (1 mg).
Kaliémie > 5 mmol/l.
Choc cardiogénique.

Tableau 5 – Facteurs de mauvais pronostic des intoxications digitaliques

Sexe masculin.
Âge > 55 ans.
Cardiopathie préexistante.
Bloc auriculo-ventriculaire de 2^e ou 3^e degré (BAV II ou III).
Fréquence cardiaque < 60 min après atropine (1 mg).
Kaliémie > 4,5 mmol/l.

Tableau 6 – Calcul du nombre de flacon de Digibind® à administrer

Calcul de la quantité de digitalique à neutraliser (Q)

- À partir de la quantité de digitalique supposée ingérée :
 $Q = \text{dose supposée ingérée (mg)} \times \text{biodisponibilité digoxine (60 \%)} \text{ ou } \text{digitoxine (100 \%)}$
- À partir de la concentration plasmatique en digitalique :
 $Q = \text{concentration sérique en digitalique (ng/ml)} \times \text{poids (kg)} \times \text{volume de distribution}$
{digoxine : 5,6 l/kg – digitoxine : 0,56 l/kg}.

Calcul du nombre de flacon de Digidot® à administrer

Chaque flacon de Digidot® (36 mg de fragments Fab) neutralise 0,5 mg de digoxine ou de digitoxine.

- Neutralisation curative : équimolaire : nombre de flacons = $2 \times Q$.
- Neutralisation prophylactique : semi-équimolaire : nombre de flacons = Q .

La **neutralisation prophylactique ou semi-équimolaire** s'adresse aux patients pour lesquels il existe un risque vital potentiel (Tableau 5), soit parce qu'il existe un facteur de risque, soit parce qu'il existe un signe de gravité. Elle vise à neutraliser la moitié des molécules de digitaliques présentes dans l'organisme.

La quantité de digitalique à neutraliser est déterminée par calcul, à partir de la dose supposée ingérée ou de la concentration plasmatique en digitalique (Tableau 6). Les Fab antidigitaliques sont disponibles sous forme de flacon (Digibind®) de 36 mg de Fab neutralisant 0,5 mg de digitalique (digoxine ou digitoxine). Ils sont administrés après dilution dans de l'eau pour préparation injectable en perfusion d'autant plus rapide que l'arrêt cardiaque semble imminent.

Après neutralisation, la concentration en digitalique libre dans le plasma ne peut plus être déterminée dans les 3 à 4 jours suivants l'administration d'anticorps car la radio-immunologie standard ne différencie pas la forme libre de la forme complexée aux Fab.

Nous avons récemment démontré que les patients avec une intoxication chronique, en dépit d'un terrain défavorable et de critères de gravité comparables, recevaient 15 fois moins souvent un traitement par anticorps que les patients avec une intoxication chronique. L'intoxication chronique était associée à une mortalité de 16 % , l'intoxication aiguë de 5 % ($p < 0,005$) (2).

6.2. Optimiser l'utilisation des anticorps anti-digitaliques en France...

La stratégie de référence est aujourd'hui le traitement par antidote. Aucun patient avec un surdosage digitalique ne devrait échapper à ce traitement de référence. La démonstration a été faite du bénéfice sur mortalité d'un traitement précoce et prophylactique par antidote. Or, les anticorps antidigitaliques demeurent notoirement sous-utilisés en France (21). Même si leur disponibilité s'est améliorée ces dernières années, elle reste insuffisante (21,22).

La méconnaissance de l'intoxication digitalique et de la place du traitement par anticorps y contribuent certainement. Surtout, en raison d'indications exceptionnelles, d'un coût élevé ou d'un délai de péremption court, il n'est pas envisageable que toute structure hospitalière et que toute équipe de SMUR disposent d'un stock propre d'anticorps antidigitaliques. Par contre, il est indispensable de mettre en œuvre une politique permettant à tout patient un accès rapide à un traitement par anticorps. Les SAMU ont indiscutablement un rôle à jouer dans cette politique en développant une compétence à gérer ces médicaments « d'exception ». En effet, eux seuls peuvent gérer un tel stock de médicaments, en permettre l'acheminement rapide par les équipes des SMUR au domicile des patients ou vers les structures hospitalières qui en font la demande. Cette stratégie est seule, économiquement viable. Cette politique doit participer en outre à centraliser l'information indispensable à l'évaluation de tels antidotes.

Cette stratégie a été mise en place en Seine-Saint-Denis depuis une dizaine d'années. Ainsi, nous avons traité 23 patients pour un surdosage digitalique, à domicile, aux urgences d'un établissement de soins ou en unité de soins intensifs. Une cohorte de patients très âgés (médiane 84 ans), qui, pour le prix d'un flacon par patient (dose médiane de traitement) ont quitté l'hôpital avec une médiane de séjour de 3 jours et une survie de 87 %. En 10 ans, aucun flacon n'a du être jeté en raison d'une arrivée à péremption.

Références

1. Puel J. Coronary revascularization: the design and the duty... republican. Arch Mal Coeur Vaiss 2000 ; 93 : 345-6.
2. Lapostolle F, Borron SW, 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 : 1448-53.
3. Brunner G, Zweiker R, Krejs GJ. A toxicological surprise. Lancet 2000 ; 356 : 1406.
4. Borron SW, Bismuth C, Muszynski J. Advances in the management of digoxin toxicity in the older patient. Drugs Aging 1997 ; 10 : 18-33.

5. Schwartz A. Is the cell membrane Na⁺, K⁺ -ATPase enzyme system the pharmacological receptor for digitalis? *Circ Res* 1976 ; 39 : 1-7.
6. Smith TW. Digitalis. Mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 358-65.
7. Braunwald E. Effects of digitalis on the normal and the failing heart. *J Am Coll Cardiol* 1985 ; 5 : 51A-9A.
8. Antman EM, Wenger TL, Butler VP, Jr., 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.
9. Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H, Goldstein S, Gheorghide M. The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. *Am Heart J* 1990 ; 120 : 1189-94.
10. Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning-rationale for immunotherapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993 ; 31 : 247-60.
11. Gaultier M, Bismuth C. [Acute digitalis poisoning]. *Rev Prat* 1978 ; 28 : 4565-79.
12. Bismuth C, Gaultier M, Conso F, Efthymiou ML. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. *Clin Toxicol* 1973 ; 6 : 153-62.
13. Lapostolle F, Catineau J, Jabre P, Haouache H, Adnet F. Renal failure and hyperkalemia in patients with digoxin overdose. *Clin Toxicol* 2010 ; In Press.
14. Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C, Vicaut E. Acute digitalis intoxication – is pacing still appropriate? *J Toxicol Clin Toxicol* 1993 ; 31 : 261-73.
15. Bismuth C, Motte G, Conso F, Chauvin M, Gaultier M. Acute digitoxin intoxication treated by intracardiac pacemaker: experience in sixty-eight patients. *Clin Toxicol* 1977 ; 10 : 443-56.
16. Dally S, Alperovitch A, Lagier G, Bismuth C, Fournier E. [Prognostic factors in acute digitalis poisoning (author's transl)]. *Nouv Presse Med* 1981 ; 10 : 2257-60.
17. Smith TW, Haber E, Yeatman L, Butler VPJ. Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab fragments of digoxin-specific antibodies. *N Engl J Med* 1976 ; 294 : 797-800.
18. Lapostolle F, Borron S. Cardiac glycoside and other cardioactive steroids. In: Shannon M, Gorrion S, Burns M, eds. 4th edition of clinical management of poisoning and drug overdose. Philadelphia, USA: Elsevier; 2007 : 949-62.
19. Krenzeloek E, Vale A. Position statements: gut decontamination. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997 ; 35 : 695-786.
20. Lapostolle F, Borron SW, Verdier C et al. Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 3014-8.
21. Lapostolle F, Alayrac L, Adnet F, Maistre JP, Leseur A, Lapandry C. [Availability of antidotes in French emergency medical aid units]. *Presse Med* 2001 ; 30 : 159-62.
22. Ruscev M, Adnet F, Gamand P, Wipf P, Checinski A, Lapostolle F. [Availability of antidotes in emergency]. *Presse Med* 2009.