



Intoxications par les digitaliques

*Frédéric Lapostolle
SAMU 93, Bobigny*

Observation



Madame F, 91 ans

Antécédents :

- Fibrillation auriculaire depuis 1996, traitement : Cordarone® et Digoxine®
- OAP en 1999, traitement : Aldalix®
- Le 29/05, Md F voit son médecin traitant pour des troubles digestifs et des troubles visuels. Il fait réaliser un bilan biologique.

Observation



- 17 h 25 : Résultats...

Le médecin de Md F appelle le SAMU 93

Créatinémie : 203 $\mu\text{mol/l}$

Kaliémie : 6,4 mmol/l

Digoxinémie : 5,26 nmol/l

(normale < 2,5)

Vous êtes le médecin régulateur...

Femme de 91 ans

Atcd : ACFA et OAP

Ttt : Cordarone®, Digoxine®, Aldalix®

Troubles digestifs et troubles visuels

Quelle décision ?

Créatinémie : 203 $\mu\text{mol/l}$

Kaliémie : 6,4 mmol/l

Digoxinémie : 5,26 nmol/l
(normale < 2,5 nmol/l)



Observation



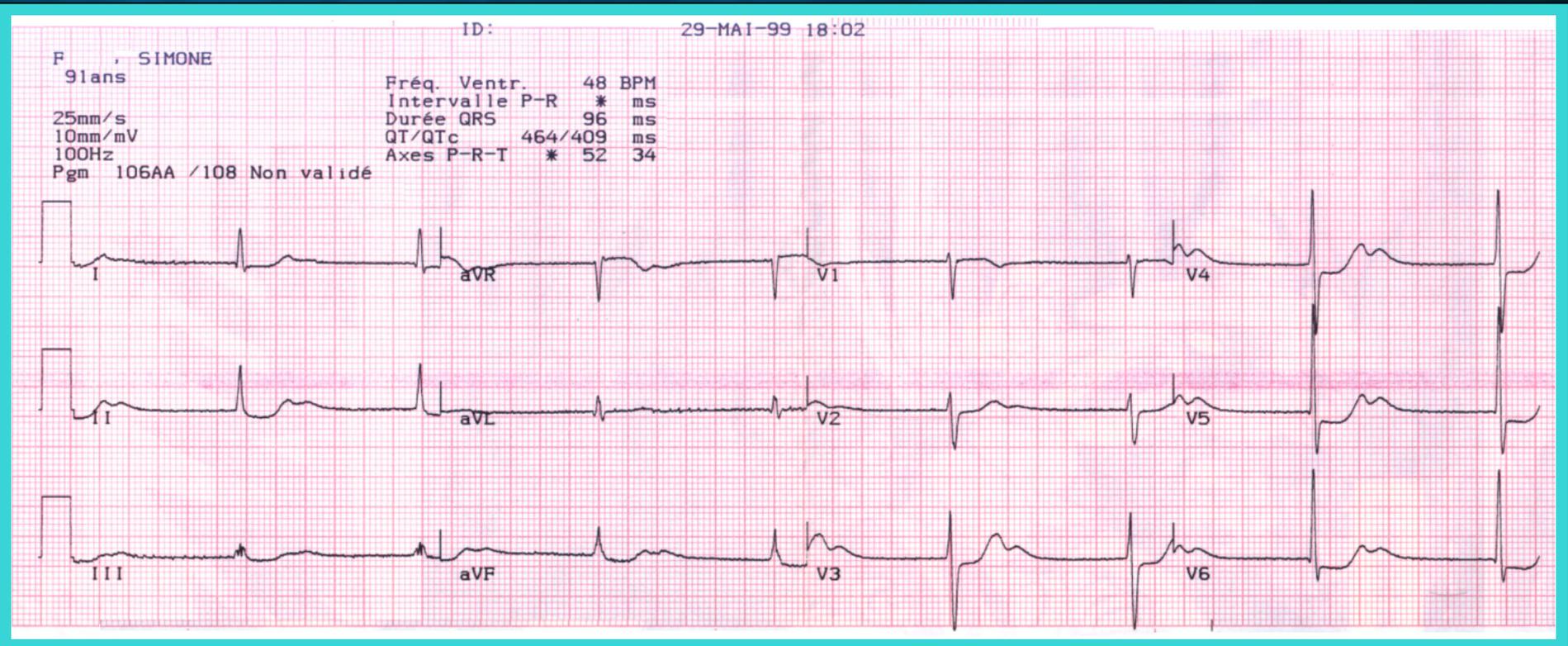
17 h 45 : Arrivée du SMUR

Patiente en bon état général, nauséuse

PA : 180/85, FC : 48/minute

Examen clinique sans particularité

Simone, 91 ans, surdosée en digitalique



Gravité ? Pronostic ?

Gravité et pronostic



Risque vital immédiat

Tachycardie ou fibrillation ventriculaires

Bradycardie < 40 /min (réfractaire atropine)

Kaliémie > 5 meq/L

Infarctus mésentérique

Choc cardiogénique

Risque vital potentiel : facteurs de risque / de gravité

Age > 55 ans

Sexe masculin

Cardiopathie préexistante

Bloc auriculo-ventriculaire

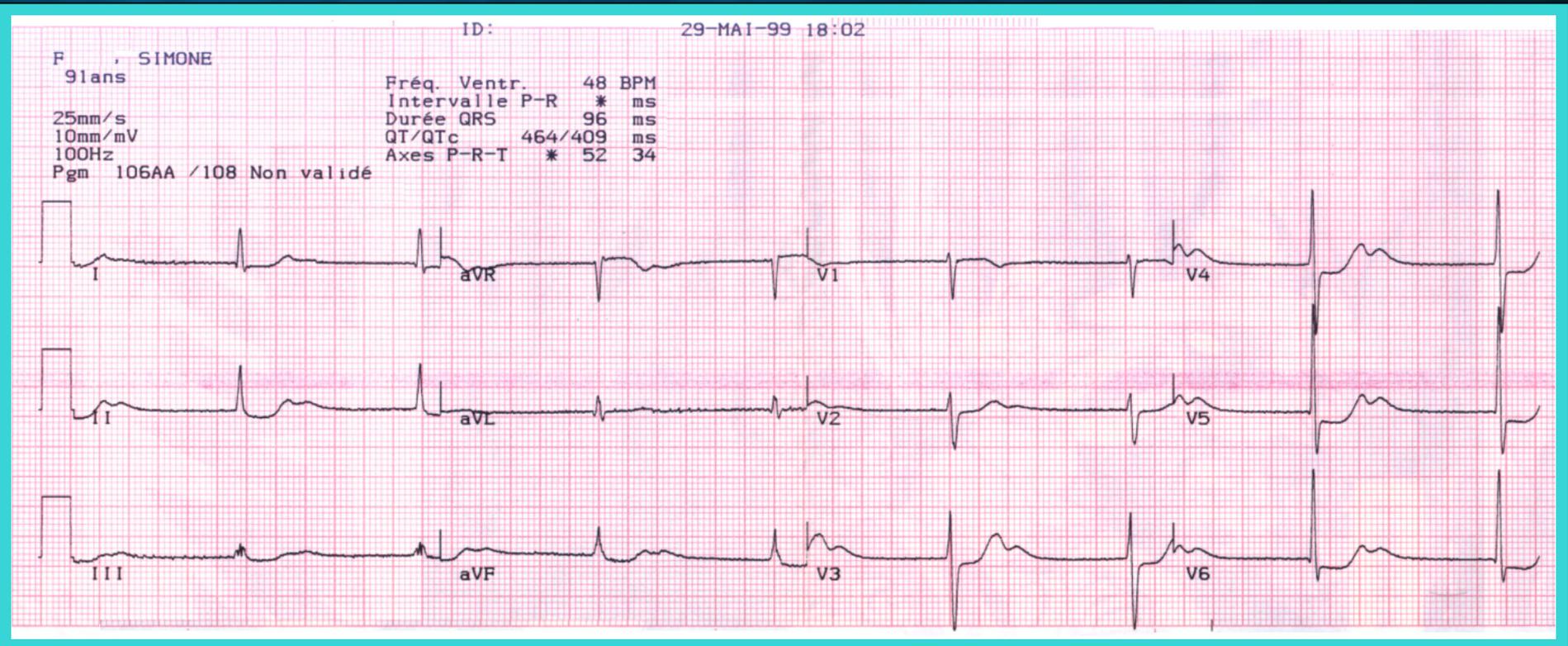
Kaliémie $> 4,5$ meq/L

Bradycardie < 60 /min (réfractaire atropine)



	Aiguës (%)	Chroniques (%)	p
Sexe masculin	29,3	34,2	NS
Age > 55 ans	50,9	96,5	< 0,0001
ATCD cardiologiques	54,3	98,6	< 0,0001
FC < 60 bat.min ⁻¹	41,4	17,4	< 0,0001
FC < 40 bat.min ⁻¹	2,6	3,2	NS
BAV1	17,2	11,6	NS
BAV2 ou BAV3	14,7	11,2	NS
Tous BAV	31,9	22,9	< 0,05
TV, FV, ou ESV	11,2	13,4	NS
TV ou FV	4,4	1,4	< 0,05
PAS < 100 mmHg	8,6	7,2	NS
K > 5 mmol.l ⁻¹	21,6	23,3	NS
K > 4,5 mmol.l ⁻¹	42,2	51,1	NS

Simone, 91 ans, surdosée en digitalique



Quelle stratégie thérapeutique ?



Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab fragments of digoxin-specific antibodies

TW Smith, E Haber, L Yeatman, and VP Butler

Abstract

Purified Fab fragments of ovine digoxin-specific antibodies reversed severe digoxin intoxication in a patient who had taken 22.5 mg of the drug with suicidal intent. Atrioventricular block with extreme bradycardia was temporarily managed by pacing, but progressive, intractable hyperkalemia (serum potassium of 8.7 meq per liter) with increasing pacing threshold and progressive intraventricular conduction delay was controlled only after infusion of 1100 mg of Fab. Sinus rhythm returned 10 minutes after completion of Fab infusion. Within five hours, the serum potassium concentration fell to 4.0 meq per liter. Free digoxin concentrations in serum fell sharply to undetectable levels, whereas total serum digoxin concentration concomitantly increased 12-fold. Renal excretion of digoxin bound to Fab was documented. Reversal of toxicity was not accompanied by hemodynamic instability, and antibodies to sheep Fab fragments were not detected in the patient's serum after treatment. Thus, purified digoxin-specific Fab fragments are capable of rapid reversal of advanced digoxin toxicity.

ORIGINAL ARTICLE

Volume 294:797-800 April 8, 1976 Number 15

Stratégies thérapeutiques



- 68 patients traités par EESI

Bismuth, Clin Toxicol, 1977

- 34 patients traités par anticorps

Smolarz, Clin Toxicol, 1985

- 150 patients traités par anticorps

Antmann (Smith), Circulation, 1990

Stratégie thérapeutique d'épargne



Risque vital immédiat

Tachycardie ou fibrillation ventriculaires
Bradycardie < 40/min (réfractaire atropine)
Kaliémie > 5 meq/L
Infarctus mésentérique
Choc cardiogénique



Neutralisation
curative
(équimolaire)

Risque vital potentiel : facteurs de risque / de gravité

Age > 55 ans
Sexe masculin
Cardiopathie préexistante
Bloc auriculo-ventriculaire
Kaliémie > 4,5 meq/L
Bradycardie < 60/min (réfractaire atropine)

EESI vs anticorps : 1 seule étude



	EESI	EESI + Fab	Fab
Patients	23	16	12
Mortalité	17 %	31 %	25 %

Taboulet, J Toxicol Clin Toxicol, 1993

Stratégie d'épargne ?



Evaluent (tous) un traitement curatif

Confirment efficacité et tolérance

Mortalité résiduelle : 25 % environ...

Patients meurent guéris...

Maniement Fab plus aisé que EESI

Taboulet, J Toxicol Clin Toxicol, 1993

Stratégie thérapeutique



Introduction de l'idée d'un traitement prophylactique

Smolarz, Clin Toxicol, 1985

Wolf, Am J Emerg Med, 1991

Taboulet, J Toxicol Clin Toxicol, 1993

Stratégie thérapeutique d'épargne



Risque vital immédiat

Tachycardie ou fibrillation ventriculaires
Bradycardie < 40/min (réfractaire atropine)
Kaliémie > 5 meq/L
Infarctus mésentérique
Choc cardiogénique

Neutralisation
curative
(équimolaire)

Risque vital potentiel

Age > 55 ans
Sexe masculin
Cardiopathie préexistante
Bloc auriculo-ventriculaire
Kaliémie > 4,5 meq/L
Bradycardie < 60/min (réfractaire atropine)

Neutralisation
prophylactique
(semi-équimolaire)

Stratégie prophylactique



Risque vital immédiat

Tachycardie ou fibrillation ventriculaires
Bradycardie < 40/min (réfractaire atropine)
Kaliémie > 5 meq/L
Infarctus mésentérique
Choc cardiogénique

Neutralisation
curative
(équimolaire)

Risque vital potentiel

Age > 55 ans
Sexe masculin
Cardiopathie préexistante
Bloc auriculo-ventriculaire
Kaliémie > 4,5 meq/L
Bradycardie < 60/min (réfractaire atropine)

Stratégie privilégiée 1990-2004

Neutralisation
prophylactique
(semi-équimolaire)

Stratégie prophylactique

- Mortalité faible

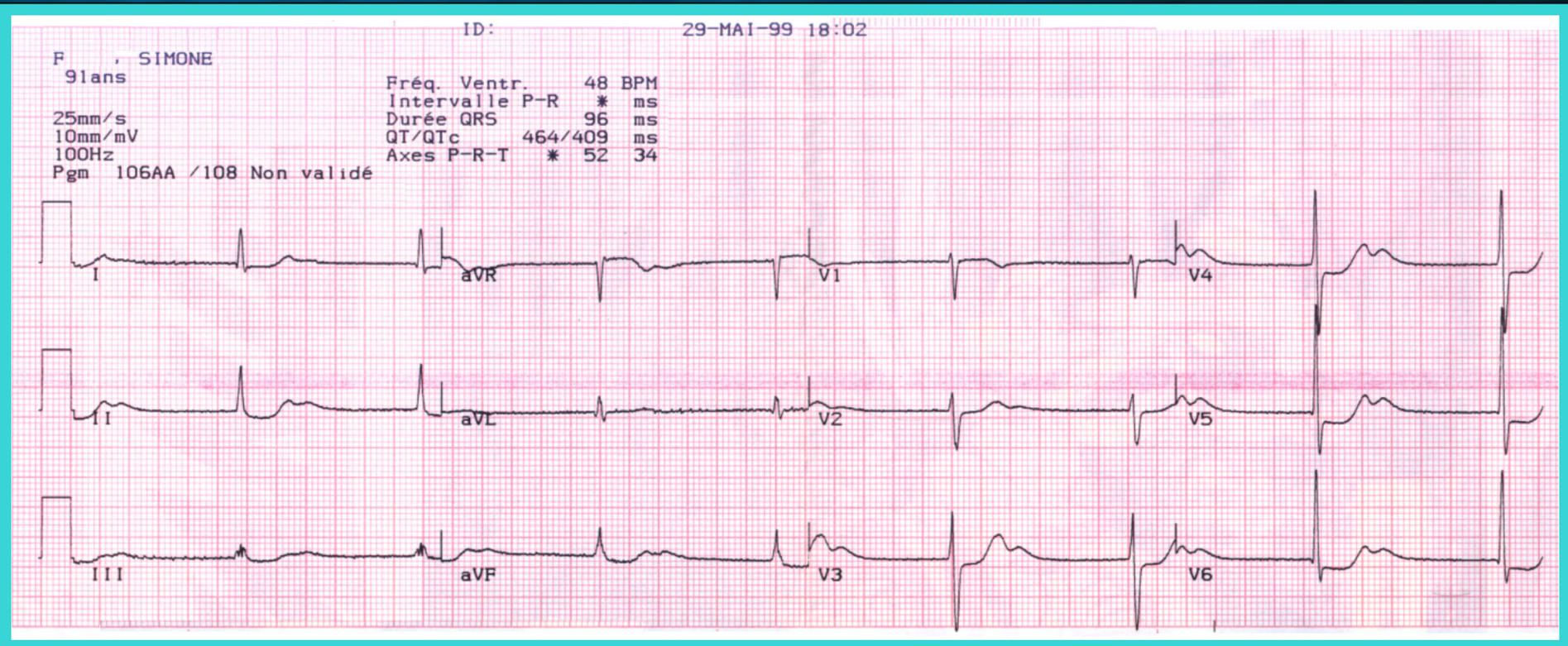
7,5 % sur 66 patients traités par Fab

- Sans inflation de coût

ni en nombre de flacons (4,3)

ni en durée de séjour (4,3)

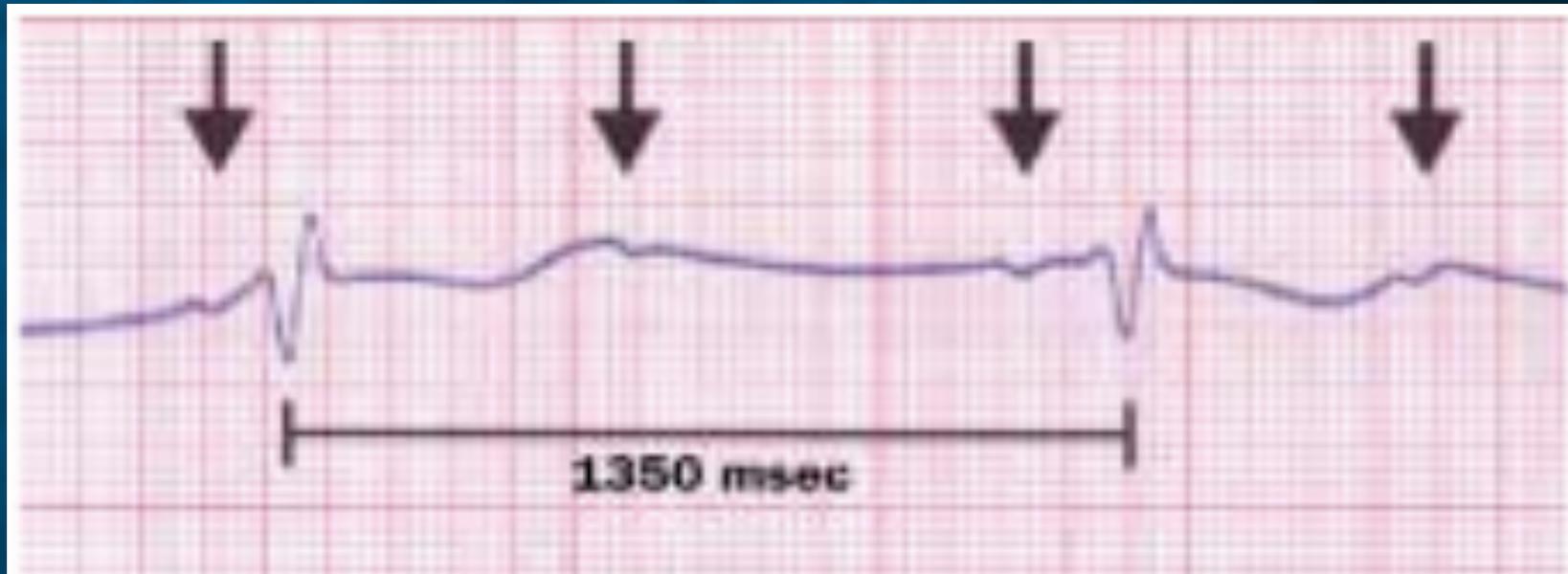
Simone, 91 ans, surdosée en digitalique



Quelles limites à ce traitement ?

Case report

A toxicological surprise



Electrocardiogram showing total AV-block with escape rhythm (44 beats per min) and right bundle branch block
P-waves are shown with arrows.

Fréquence des intoxications



Etude rétrospective sur 2 ans, 22 centres

Moyenne : 42 patients par centre

Nantes : 208

Brest : 160

Gonesse : 101

Versailles : 66

Toulon : 73

Aulnay : 57

Montfermeil : 48

Bobigny : 36

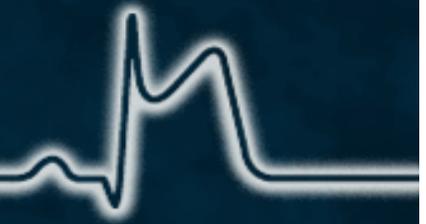
Utilisation des anticorps



Intoxications aiguës vs chroniques

Intoxications	Aiguës n = 116	Chroniques n = 722	p
Atropine (%)	31,9	4,8	< 0,0001
Anticorps (%)	41,4	2,5	< 0,0001
EESI (%)	2,6	1,2	NS

Utilisation des anticorps



Intoxications aiguës vs chroniques

Intoxications	Aiguës n = 116	Chroniques n = 722	p
Atropine (%)	31,9	4,8	< 0,0001
Anticorps (%)	41,4	2,5	< 0,0001
EESI (%)	2,6	1,2	NS
Mortalité (%)	5,2	15,8	< 0,005

Lapostolle, Intens Care Med, 2008

Quels patients sont traités « dans la vraie vie »

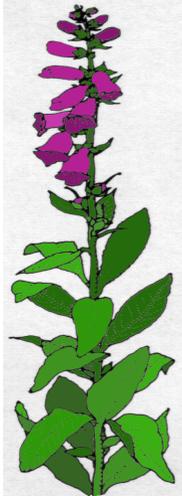


	OR	IC 95%	p
Intoxication volontaire	20,3	8,9-46,5	< 0,0001
Anticorps dans l'hôpital	7,9	2,6-23,8	0,0003,
FC	1,05	1,02-1,06	0,0001

URGENCES
■■■■■ 2010



co-fondateurs



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*

Rendre accessibles les Fab

Mieux connaître l'intoxication &

Les indications des anticorps

Savoir où trouver les Fab

Compétence + Stockage + Acheminement



Rôle du SAMU

Tableau 2
Disponibilité des antidotes au sein des SAMU de France métropolitaine.

Antidote (non commercial)	Embarqué	Au SAMU	A l'hôpital	Indisponible
Adrénaline	102	0	0	0
Atropine	102	0	0	0
Glucose à 30 %	101	0	1	0
Isoprénaline (Isuprel)	100	0	2	0
Dobutamine (Dobutrex)	98	2	2	0
Bicarbonates de sodium	97	1	1	3
Naloxone (Narcan)	95	5	2	0
Gluconate de calcium / Chlorure de calcium	89	4	9	0
Flumazénil (Anexate)	83	5	12	2
Lactate de sodium	77	6	16	3
Sulfate de Magnésium	66	5	23	8
Dimercaprol (BAL)	65	0	6	31
Glucagon	32	23	37	10
Hydroxocobalamine (Cyanokit)	24	41	27	10
Propranolol (Avlocardyl injectable)	24	10	48	20
Charbon activé (Carbomix)	22	8	62	10
Prostigmine	15	11	53	23
N Acétyl cystéine (Fluimucyl / Mucomyst)	14	10	64	14
Vitamine K	10	10	61	21
Sulfate de protamine (Protamine)	9	8	54	31
Apomorphine	9	2	25	66
Bleu de méthylène	8	9	56	29
Dantrolène (Dantrium)	4	17	58	23
Pralidoxime (Contrathion)	4	16	44	38
EDTA Dicobaltique (Kelocyanor)	3	11	14	74
Pyridoxine (Bedlan)	2	5	54	41
Folinates (Lederfoline)	2	2	51	47
Ethanol	1	7	55	39
Thiosulfate (Hyposulfène)	1	4	31	66
PPSB (Cascadil)	0	7	72	23
Sirap Ipéca	0	5	49	48
Deferoxamine (Desféral)	0	5	38	59
Sérum antivénimeux	0	5	28	69
D Pénicillamine (Trovolo)	0	4	30	68
Ac antidigitaliques (Digidot)	0	3	23	76
4 méthylpyrazole	0	3	10	89
DMSA	0	2	16	84

Lapostolle, *Presse Med*, 2001

Ruscev, *Urgences 2009*

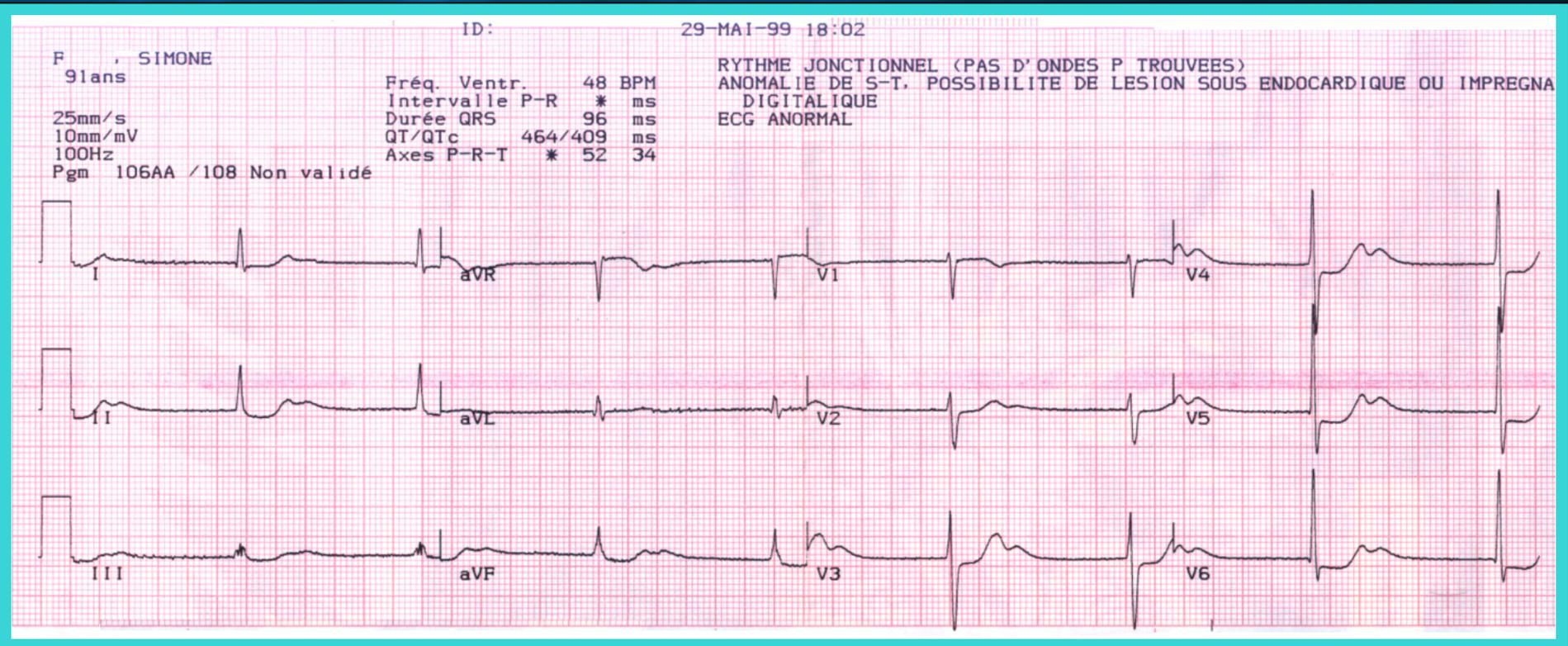
2001

2009

3%

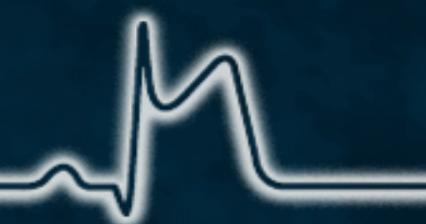
7%

Revenons (encore) à Md F...



Bradycardie, trouble de la conduction (BSA III), cupule digitalique...

Pronostic et choix thérapeutique



Choix
du
traitement

Curatif si risque vital immédiat

Trouble du rythme ventriculaire (TV / VF)

Bradycardie < 40 /min (après atropine)

Kaliémie > 5 mmol/l

Choc cardiogénique

Prophylactique si mauvais pronostic

Sexe masculin

Age > 55 ans

Cardiopathie préexistante

BAV II / III

Bradycardie < 60 /min (après atropine)

Kaliémie $> 4,5$ mmol/l

Evolution



- 18 h 30 : traitement par Fab débuté sur place
Dose prophylactique (Digidot®), 1 flacon en 2 h). Patiente transférée en réanimation toxicologique
- 20 h : disparition des signes d'intoxication (digestifs, électrocardiographiques et biologiques)
- J 4 : retour à domicile après évolution simple (normalisation de la fonction rénale)

Expérience du SAMU 93



8 patientes âgées, traitées par Fab, lors d'interventions primaires (4 cas) et à la demande de services d'urgence ou de cardiologie (4 cas).

Sexe	Femme	Femme	Femme	Femme	Femme	Femme	Femme	Femme
Age	91 ans	96 ans	84 ans	80 ans	90 ans	90 ans	84 ans	80 ans
Contexte	Surdosage	Surdosage	Surdosage	Surdosage	Surdosage	Surdosage	Surdosage	Surdosage
Atcd cardio	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Lieu	Domicile	Domicile	SAU	USIC	SAU	Domicile	USIC	Domicile
FC (batt/min)	54	45	40	40	54	30	30	40
ECG	ACFA	BAV 3	BSA 3	ACFA	BAV 2	BSA 3	ACFA	ACFA
K (mmol/l)	6,1	-	9,6	6,0	4,2	5,9	5,1	-
Traitement	Prophylaxie	Prophylaxie	Prophylaxie	EESI+curatif	Prophylaxie	Prophylaxie	Prophylaxie	Prophylaxie
Dose Digidot®	1 flacon	1 flacon	1 flacon	2 flacons	1 flacon	1 flacon	2 flacons	2 flacons
Evolution	Vivante	Vivante	Vivante	Décédée	Vivante	Vivante	Vivante	Vivante



Pour conclure...



Conclusion



Médicament et toxique ancien

Toxicité fréquente

Mais imparfaitement connue

Traitement salvateur (Fab) mais sous utilisé

Stratégies thérapeutiques (prophylactique !)

à organiser



Merci...