

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -**



**FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

**Utilité de la détermination de la digoxinémie dans le
diagnostic des intoxications chroniques et son suivi
thérapeutique pharmacologique**

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie

Session : Juin 2020

Présenté par :

**CHERIFI Djamila
FERGANI Sarah**

Encadré par :

Dr AISSA Mahdia. Assistante en Chimie thérapeutique.

Devant le jury :

Dr. DJELLOULI Salim : Maître assistant en Pharmacologie

Dr. BELAIDI Farah : Maître assistante en Chimie analytique

REMERCIEMENTS

Avant tout, Nous tenons à remercier Allah le tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience de réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à remercier chaleureusement notre encadrante : Docteur AISSA M. Nous sommes très touchées par la gentillesse avec laquelle vous nous avez toujours reçues, vos conseils pédagogiques et votre aide. Veuillez croire chère Docteur, en l'expression de notre profonde gratitude.

Nous exprimons notre profond respect et notre immense gratitude aux membres du jury qui nous font l'honneur d'évaluer ce travail et de participer à la soutenance de cette thèse.

Nous tenons à exprimer notre sincère considération et nos vifs remerciements au Pr. FZ. Hadjadj-Aoul, directrice du Centre National de Toxicologie, de nous avoir permis de réaliser notre mémoire au sein de son laboratoire.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements au Docteur BELKHEDIM. A .Maitre Assistante en Chimie thérapeutique pour ses précieux conseils et son continuel encouragement.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, nous leurs présentons nos sincères remerciements.

Dédicace :**A mon cher père**

Permettez-moi de vous exprimer mon grand amour, mon attachement et ma plus haute considération pour votre personne. Je suis très fière d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser, ce que vous avez tant espéré et attendu de moi.

A ma très chère mère: *Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien.*

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur

A ma chère sœur Asmaa: *Puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais, je te souhaite la réussite dans ta vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour te combler. J'ai de la chance de t'avoir.*

A mon cher frère Youcef: *Ambitieux comme tu es, je te souhaite beaucoup de succès et de bonheur pour couronner ton courage et tes sacrifices. Puisse Dieu t'accorder la bonne chance et la réussite.*

A mon cher mari : *pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offert, je te dédis ce travail, qui n'aurait pas pu être achevé sans ton éternel soutien.*

A mes amis avec qui j'ai partagé des moments des plus agréables : *Djamila ,Hadjer , Ikram*

Sarah

Dédicaces

C'est avec un grand et immense plaisir qu'on dédie ce modeste travail à :

Ma chère mère qui n'a pas cessé de m'encourager et de se sacrifier pour que je puisse franchir tout obstacle durant mon cursus d'étude. Que le dieu nous la garde en très bonne santé et lui accorde une longue vie.

Mon cher père que dieu le bénisse malgré qu'il est mort mais je suis sûre que s'il est présent il sera fier de sa fille.

Ma chère sœur FERIEL qui m'aide et m'encourage tout le temps afin de réussir dans mes études.

Mon frère MOHAMED et je le remercie pour son soutien inconditionnel.

Ma grand-mère et toutes mes tantes qui m'ont toujours poussé vers l'avant et mes oncles ainsi que leurs femmes et leurs enfants.

Mes meilleurs amis Sarah, Hadjer et Nesrine qui ont passé avec moi des moments inoubliables.

Djamila

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : L'anatomie du cœur suivant une coupe où les 4 cavités sont visibles.
- Figure 2 : Les veines et artères connectées au cœur.
- Figure 3 : Schéma d'une cellule cardiaque au repos (polarisée).
- Figure 4 : Schéma d'une cellule cardiaque durant la dépolarisation.
- Figure 5 : Schéma d'une cellule dépolarisée.
- Figure 6 : Phase de potentiel d'action d'une cellule du muscle cardiaque.
- Figure 7 : Stimulation sympathique
- Figure 8 : Propagation et profils du potentiel d'action cardiaque. Tracé d'un ECG représentant l'activité électrique cardiaque globale.
- Figure 9 : Représentation schématisée d'un tracé ECG normal.
- Figure 10 : Extrasystolie
- Figure 11 : Fibrillation auriculaire.
- Figure 12 : Digitalis Lanata L.
- Figure 13 : Digitalis purpurea.
- Figure 14 : Structure chimique de la digoxine.
- Figure 15 : Métabolisme de la digoxine
- Figure 16 : Mécanisme d'action myocardique de la digoxine.
- Figure 17 : Augmentation de sensibilité des barorécepteurs sinocarotidiens et aortiques par les digitaliques provoquant une augmentation de tonus vagal à l'origine d'une vasodilatation périphérique et d'une bradycardie.
- Figure 18 : Bloc auriculo-ventriculaire de haut-degré et échappement jonctionnel.
- Figure 19 : Extrasystoles ventriculaires.
- Figure 20 : Cupule digitalique.
- Figure 21 : Clivage de l'IgG par la papaïne.
- Figure 22 : Principe de la méthodologie RIA.
- Figure 23 : Principe de la méthodologie EMIT.
- Figure 24 : Principe de la méthodologie FPIA.
- Figure 25: Réactif DGNA Flex®, référence DF35A.
- Figure 26 : Les constituants de réactifs DGNA Flex®
- Figure 27 : automate siemens DIMENSION EXL 200
- Figure 28 : Equipement et consommables nécessaires pour la réalisation de l'essai.

Figure 29 : Rapport de calibration.

Figure 30 : Répartition des patients selon l'âge.

Figure 31 : Répartition de la population selon le sexe.

Figure 32 : Répartition de la population selon le service.

Figure 33 : Répartition de la population en fonction des pathologies associées.

Figure 34 : Indication de la digoxine dans la population étudiée.

Figure 35 : Répartition de la population en fonction du motif d'analyse.

Figure 36 : Répartition des résultats de contrôles de qualité interne Niveau 1.

Figure 37 : Répartition des résultats de contrôles de qualité interne Niveau 2.

Figure 38 : Répartition des résultats de contrôles de qualité interne Niveau 3.

Figure 39 : Résultats de Z-score entre Mars 2019 et février 2020.

Figure 40 : Distribution des résultats obtenus en fonction de la fourchette thérapeutique.

Figure 41 : Relation du sexe avec l'intoxication chronique à la digoxine.

Figure 42 : Relation de l'âge avec l'intoxication chronique à la digoxine.

Figure 43: Relation des co-morbidités avec l'intoxication à la digoxine

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Principales interactions pharmacocinétiques avec la digoxine.
- Tableau 2: Caractéristiques des médicaments recommandés pour un suivi thérapeutique pharmacologique.
- Tableau 3 : Performance de la méthode d'analyse.
- Tableau 4 : Fourchette thérapeutique de la digoxine.
- Tableau 5 : Données des patients présentant une intoxication chronique probable à la digoxine
- Tableau 6 : Données des patients suivis.
- Tableau 7 : Intervalle de référence de Contrôle Qualité niveau 1.
- Tableau 8 : Intervalle de référence de Contrôle Qualité niveau 2.
- Tableau 9 : Intervalle de référence de Contrôle Qualité niveau 3.
- Tableau 10 : Résultats de digoxinémie pour le diagnostic de l'intoxication digitalique.
- Tableau 11 : Résultats de digoxinémie pour le suivi pharmacologique.
- Tableau 12: Motifs d'hospitalisation des patients intoxiqués.
- Tableau 13 : Répartition de patients ayant une digoxinémie supérieure à 2ng/ml
- Tableau 14 : Répartition des patients présentant une digoxinémie supérieure à 2 ng/ml en fonction des signes clinique.
- Tableau 15 : Répartition des patients en fonction de la durée de traitement
- Tableau 16 : Répartition des patients en fonction des associations médicamenteuses prescrites.
- Tableau 17 : Répartition des patients en fonction de la posologie.
- Tableau 18 : Relation de la posologie avec l'âge.
- Tableau 19 : Relation de la posologie avec le traitement associé

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : anticorps

AG : antigène

AV : auriculo-ventriculaire.

BAV : Bloc auriculo-ventriculaire

BSA : bloc sino-auriculaire.

CMD : cardiomyopathie dilatée

Couplage E-C : couplage excitation-contraction

DC : débit cardiaque

ECG : électrocardiogramme

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

EMIT : Enzyme Multiplied Immunoassay Technics

FA : Fibrillation auriculaire

FC : fréquence cardiaque

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

FPIA : Technique immunologique par polarisation en fluorescence

HTA : hypertension artérielle

IC : insuffisance cardiaque

IDM : infarctus de myocarde

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IR : Insuffisance rénale

IV : intraveineux

IVD : Insuffisance ventriculaire droite

IVG : Insuffisance ventriculaire gauche

MS : spectrométrie de masse

NYHA: New york heart association

PA: potential action.

PAL : phosphatase alcaline

RIA : radio-immunoassay

RS : réticulum sarcoplasmique

SNA : système nerveux autonome

SNC : système nerveux central

STP : suivi thérapeutique pharmacologique

TDM : therapeutic drug monitoring

TSV : tachycardies supra-ventriculaires

Vd : volume de distribution

CNT : centre national de toxicologie

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale 1

Revu bibliographique

I. La physiopathologie du cœur

I.1. Anatomie de cœur5

I.2. physiologie de cœur..... 6

I.2.1. Polarisation, dépolarisation et repos des cellules
cardiaques.....6

I.2.2 potentiel d'action des cellules cardiaques8

I.2.3.Propriétés électriques des cellules cardiaque.....9

I.2.3.1.Automatisme.....9

I.2.3.2 Excitabilité et période réfractaire9

I.2.3.3 Conduction10

I.2.4. Contrôle par le système nerveux 10

I.2.4.1 Effet chronotrope11

I.2.4.2 Effet bathmotrope.....12

I.2.4.3 Effet lusitrope.....12

I.2.4.4 Effet inotrope.....12

I.2.5. Electrocardiogramme.....12

I.3. Pathologie cardiaque..... 14

I.3.1. Troubles de rythme cardiaque	14
I.3.1.1. Définition	15
I.3.1.2. Types d'arythmies	15
I.3.2. Insuffisance cardiaque :	18
I.3.2.1. Définition :	18
I.3.2.2. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque :	19
II. 2. Digoxine origine et caractéristique	
II.1.Origine de la digoxine.....	21
II. 2.caractéristique de digoxine.....	22
II. 2.1.Caractéristiques chimique.....	22
II. 2.2.Posologie et périodicité d'administration.....	23
II.2. 3.Caractéristiques pharmacologique	23
II.2.3. 1. Pharmacocinétique	23
II.2.3. 1. 1. Absorption	23
II.2.3.1. 2. Distribution	24
II. 2.3.1. 3. Métabolisme	24
II. 2.3.1. 4. Elimination	25
II. 2.3.1. 5. Facteurs modifiant la pharmacocinétique de la digoxine :	26
II.2.3.2. Indication.....	31
II.2.3.3.Contre indication.....	33
II.2.3. 4. Mécanisme d'action.....	34
III. Intoxication digitalique : Diagnostic et traitement	
III.1.Physiopathologie :	39
III.2.Signes cliniques :	40
III.3.Seuils de toxicité :	44
III.4. Facteurs pronostiques de l'intoxication digitalique	45
III.5.Traitement de l'intoxication digitalique	46

III.5.1. Prise en charge initiale	46
III.5.2. Traitement conventionnel :	47
III.5.3. Traitement symptomatique :	47
III.5.4. Traitement spécifique par immunothérapie (anticorps antidigitaliques)	49
IV. Suivi thérapeutique pharmacologique	
IV.1. Définition	54
IV.2. But du suivi thérapeutique	54
IV.3. Zone thérapeutique	54
IV.4. Paramètres nécessaires à l'interprétation du Suivi thérapeutique pharmacologique ..	55
IV.5. Suivi thérapeutique de la digoxine :	58
IV.6 Intérêt de suivi thérapeutique de la digoxine :	58
V. Méthodes de dosage et règles méthodologiques	
V.1. Les méthodes de dosage	61
V.1.1. Méthodes immunologiques :	61
V.1.1.1. Techniques radio-isotopiques (radio-immuno-assay).....	61
V.1.1.2. Techniques non isotopiques en phase hétérogène	62
V.1.1.3. Dosage par méthodes non isotopique en phase homogène	64
V.1.2. Méthodes chromatographiques : Chromatographie en phase liquide haute performance	67
V.2. Règles méthodologiques.....	69
V.2.1. Etalonnage ou calibration.....	69
V.2.2. Contrôle de qualité.....	69
Partie pratique	
I. Objectifs :	71
II .Nature et période de l'étude	71
III. Matériel-méthode	71
III.1. Matériel :	71
III.1.1. Réactifs :	71

III.1.2. Equipements et consommables :	73
III.1.3 : Echantillons biologiques à analyser :	74
III.2. Méthode :	75
III.2.1. Technique de dosage utilisée :	75
III.2.2. Procédure de dosage utilisée : processus analytique	76
III.2.2.1. Prélèvement	76
III.2.2.2. Réception des Prélèvements.....	76
III.2.2.3. Interrogatoire	76
III.2.2.4. Prétraitement et conservation	77
III.2.2.5. Déroulement de l'essai : étapes de dosage proprement dit	77
III.2.2. 6. Enregistrement des résultats.....	80
III.2.2.7. Analyse des données	80
III.2.2. 8. Elaboration du rapport de résultat final :	80
III.2.2. 9. Remise des résultats :.....	81
III.2.3. Application de la méthode de dosage aux patients.....	81
III.2.4. Les caractéristiques de la population générale étudiée.....	88
IV. Résultats-discussion	93
IV.1 Résultat.....	93
IV.1.1. Résultats de contrôle de qualité :	93
IV .1.2. Résultats de digoxinémies :	96
IV. 2. Discussion :	109
Conclusion	114
Recommandation	
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumé	

Introduction générale :

La digoxine est un glycoside cardiotonique utilisée dans le traitement d'arythmies cardiaques (fibrillation auriculaire, flutter auriculaire) et de l'insuffisance cardiaque.

Cette molécule est utilisée depuis 200 ans et bien qu'elle soit nettement moins prescrite de nos jours avec l'arrivée de nouveaux médicaments comme les bêtabloquants on retrouve dans la littérature, différentes publications qui font état de fréquentes prescriptions de digoxine chez les personnes âgées, chez lesquelles la prévalence de ces maladies du rythme cardiaque est plus élevée. Dans cette catégorie de patients âgés, aux nombreuses co-morbidités, l'intoxication à la digoxine peut être responsable de symptômes graves potentiellement létaux, ce d'autant qu'elle est parfois méconnue, les patients s'intoxiquant sans augmentation de posologies. (1)

La grande variabilité interindividuelle, les facteurs physiologiques ou pathologiques et les interactions médicamenteuses constituent des éléments qui interviennent fortement dans la relation concentration et effet recherché ou souhaité chez le patient.

Dès lors, le suivi thérapeutique est justifié et constitue un outil indispensable à l'adaptation la plus optimale de la thérapie et à l'individualisation des posologies.

Le dosage de la digoxine se fait par plusieurs techniques, la méthode la plus utilisée est la méthode immunologique, qualifiée de méthode rapide et efficace capable d'aider le clinicien à poser le diagnostic de l'intoxication et d'ajuster les doses en cas de sur ou sous dosage.

Une démarche analytique bien procédurée d'un laboratoire de biologie médicale constitue un avantage pour garantir une conformité des résultats du laboratoire. La bonne application de ce processus aboutit forcément à des résultats fiables et précis.

Ce mémoire vise à répondre aux questions suivantes :

- Quel est le rôle du dosage plasmatique de la Digoxine dans le diagnostic des intoxications chroniques ?
- Y a-t-il un intérêt au suivi thérapeutique de la Digoxine ?
- Quelle est la démarche analytique entreprise par le laboratoire pour fournir un résultat fiable et précis ?

Pour ce faire, nous aborderons tout cela en deux grandes parties :

- **La première partie, s'articule autour d'une étude bibliographique subdivisée en cinq chapitres :**
 - Le premier chapitre traite l'anatomie et la physiopathologie du cœur
 - Le deuxième chapitre représente une étude détaillée de la digoxine en particulier ses caractéristiques chimiques (nom chimiques, structures chimique...) et pharmacologique (pharmacocinétique, mécanisme d'action, indications et contre-indications)
 - Le troisième chapitre traite l'intoxication digitalique notamment le diagnostic et le traitement
 - Le quatrième chapitre montre l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique de la digoxine
 - Et le dernier chapitre est un rappel des méthodes de dosage et des règles méthodologiques.

- **La deuxième partie :** porte sur une étude pratique des cas d'intoxication par la digoxine et des cas de suivi thérapeutique pharmacologique chez une population variée des patients cardiopathes. (personnes âgées, femmes enceintes, enfants).

REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I:
Anatomie et
Physiopathologie
du cœur

I.1. Anatomie du cœur

Le cœur est un organe formé essentiellement d'un muscle, le myocarde lequel est entouré d'un « sac » séreux le péricarde et tapissé à l'intérieur par une fine membrane « l'endocarde ».

Le cœur comprend quatre cavités : deux cavités droites, formées par l'oreillette et le ventricule droit et deux cavités gauches, formées par l'oreillette et le ventricule gauche. Les cavités droite et gauche sont totalement séparées par une cloison (septum).

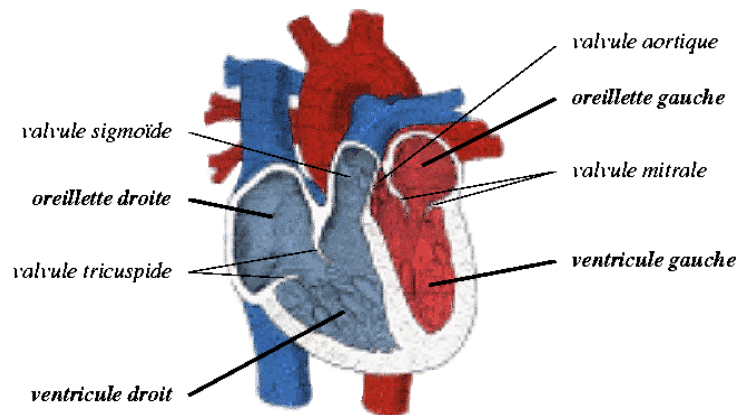


Figure 1 :L'anatomie du cœur suivant une coupe où les 4 cavités sont visibles.(2)

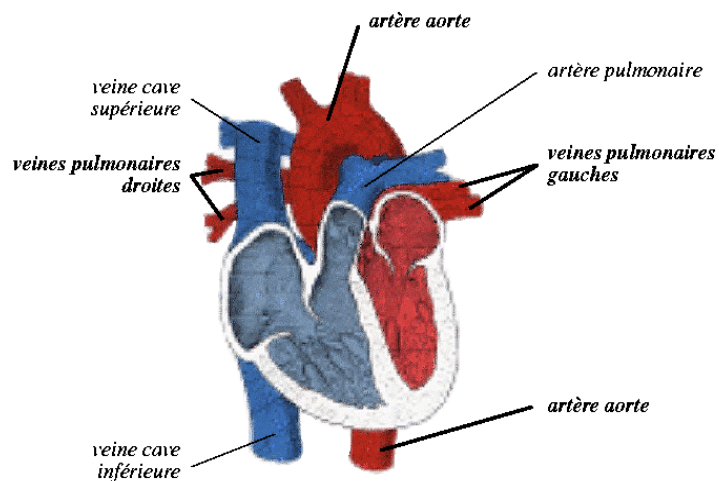


Figure 2 : Les veines et artères connectées au cœur.(2)

La partie droite assure la circulation du sang carbonisé recueilli par les veines caves : ce sang aboutit dans l'oreillette droite et est éjecté dans le ventricule droit. L'oreillette et le ventricule

droits communiquent par l'orifice auriculo-ventriculaire droit, lequel est obturé par la valvule tricuspide, empêchant le retour de sang du ventricule vers l'oreillette. Le sang est ensuite éjecté dans l'artère pulmonaire, l'obturation étant assurée par la valvule sigmoïde.

La partie gauche assure la circulation du sang oxygéné recueilli par les veines pulmonaires : ce sang aboutit dans l'oreillette gauche et est éjecté dans le ventricule gauche. L'oreillette et le ventricule gauches communiquent par l'orifice auriculo-ventriculaire gauche, lequel est obturé par la valvule mitrale. Le sang est ensuite éjecté dans l'artère aorte, l'obturation étant assurée par la valvule aortique.

Le cœur est donc une pompe double agissant sur le circuit sanguin .le circuit distribuant le sang oxygéné aux différents organes du corps étant nettement plus long que le circuit pulmonaire chargé d'oxygéner le sang , le ventricule gauche est plus puissant que le ventricule droit :la pression est plus élevée à l'entrée de l'artère pulmonaire , le muscle qui compose le ventricule gauche est nettement plus épais.

I.2. Physiologie du cœur :

I.2.1. Polarisation, dépolarisation et repolarisation des cellules cardiaques :

I.2. 1.1. 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.

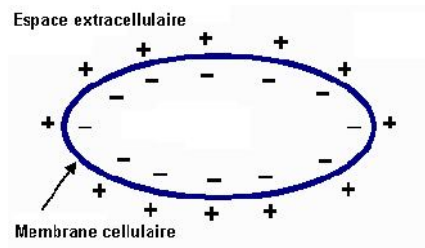


Figure 3: Schéma d'une cellule cardiaque au repos (polarisée). (4)

I. 2. 1. 2. 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.

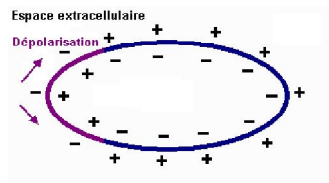


Figure 4: Schéma d'une cellule cardiaque durant la dépolarisation (4)

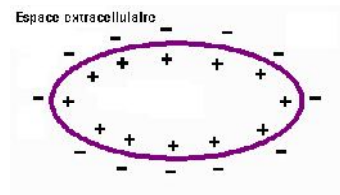


Figure 5: Schéma d'une cellule dépolarisée.(4)

I. 2. 1. 3. 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 rediminuent la concentration en ions calciques libres dans le cytoplasme. (4)

I. 2.2. 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. Cette perturbation correspond à l'enchaînement dépolariation 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). (4)

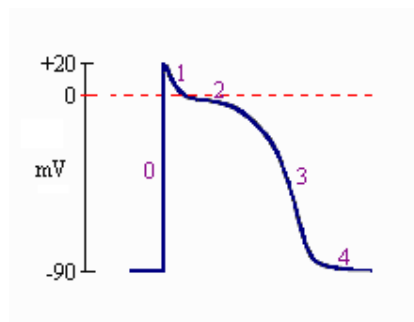


Figure 6: phases du potentiel d'action d'une cellule du muscle cardiaque. (4)

Phase 0: dans les cellules myocardiques des oreillettes et des ventricules, la dépolariation brusque de la membrane est due à une ouverture des canaux sodiques et à un afflux de Na^+ vers l'intérieur de la cellule.

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. (5)

I. 2.3. Propriétés électriques des cellules cardiaques :

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. (4)

I. 2.3. 1. 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.

I. 2.3. 2. 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 et calciques lents 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 liée 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 déroulement 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.

I. 2.3. 3. 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 liée 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.

(4)

I. 2.4. Contrôle par le système nerveux autonome

Le cœur possède une innervation neurovégétative orthosympathique et parasympathique dont le rôle est l'adaptation de la fonction cardiaque à la demande variable de l'organisme. Les nerfs vagues innervent le nœud sinusal, le nœud A-V et les oreillettes. Les nerfs sympathiques innervent toutes les régions du cœur et principalement le myocarde. Leur action s'exerce par l'intermédiaire de neurotransmetteurs ; à savoir l'acétylcholine pour le système parasympathique et la noradrénaline pour l'orthosympathique. Ces deux neurotransmetteurs se fixent sur des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire: cholinergiques pour l'acétylcholine et adrénergique pour l'adrénaline. (3)

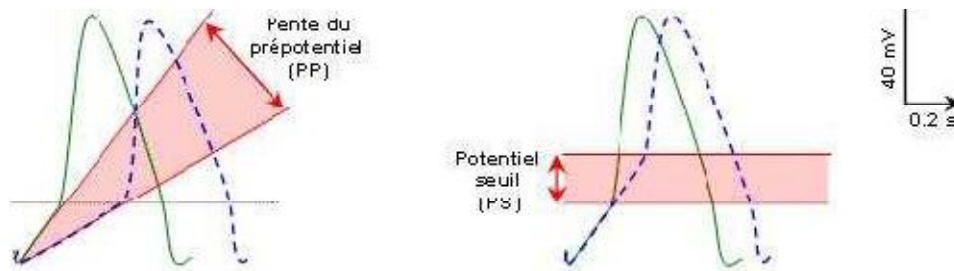


Figure 07: Stimulation sympathique

Modification de la fréquence cardiaque par modification de la pente du pré potentiel (à gauche) et par modification du potentiel seuil d'automatisme (à droite): stimulation sympathique (courbes en vert).(3)

Effets observés du contrôle :

Les deux branches efférentes du système nerveux autonome(SNA) ont des effets antagonistes; une stimulation sympathique augmente la fréquence cardiaque et la contractilité des fibres myocardiques, tandis qu'une stimulation parasympathique, principalement à destination du pacemaker sinusal, ralentit le cœur. Ces voies sont des temps d'action très différents : la voie sympathique, cardio-accélétratrice, est efficace en une dizaine de battements cardiaques, tandis que le délai d'action du coup de frein vagal transmis par la voie parasympathique est quasi instantané, de l'ordre du battement .Les caractéristiques suivantes de la fonction cardiaque peuvent être modifiées de manière nerveuse:

I. 2.4 .1.Effet chronotrope

La modulation de la fréquence cardiaque par la voie sympathique se traduit essentiellement par un redressement de la pente de la phase de dépolarisation diastolique lente du potentiel d'action, réduisant la durée du cycle cardiaque, c'est l'effet chronotrope positif. La modulation parasympathique a l'effet opposé, c'est l'effet chronotrope négatif.

I. 2.4.2.Effet bathmotrope

L'hyperstimulation sympathique engendre l'hyperexcitabilité de la fibre myocardique par la diminution de la période réfractaire, c'est l'effet bathmotrope positif.

I. 2.4.3.Effet lusitrope

Une stimulation sympathique engendre l'accélération de la relaxation par stimulation de la pompe ATPase calcique du réticulum sarcoplasmique qui assure le repompage calcique après la phase de contraction, c'est l'effet lusitrope positif.

I. 2.4.4. Effet inotrope

L'augmentation de la contractilité est due à l'augmentation de l'entrée de Ca^{2+} induite par une stimulation sympathique, c'est l'effet inotrope positif. En revanche, il y a peu ou pas, de terminaisons nerveuses parasympathiques ventriculaires, et donc peu d'effet inotrope direct parasympathique. (3)

I.2 .5. Electrocardiogramme:

L'onde du potentiel d'action cardiaque se propage dans tout le cœur en suivant le parcours schématique suivant :

- Initiation dans le nœud sinusal,
- propagation dans les oreillettes ; droite puis gauche
- passage par le nœud atrio-ventriculaire,
- propagation dans le tissu de conduction rapide,
- propagation dans les ventricules.

L'excitation du cœur naît normalement au niveau du nœud sinusal, localisé en haut de l'oreillette droite, qui constitue le pace maker du cœur. La propagation de l'excitation s'étend à partir de ce point aux deux oreillettes, droite puis gauche et au nœud atrio-ventriculaire et aboutit, après avoir cheminé le long du faisceau de His et de ses deux branches (Tawara), au réseau de Purkinje qui conduit l'excitation au myocarde ventriculaire .Là, elle parcourt le myocarde de l'intérieur vers l'extérieur et de la pointe jusqu'à la base .Il est à noter que le

profil du potentiel d'action est différent selon la classe de cellules cardiaques.

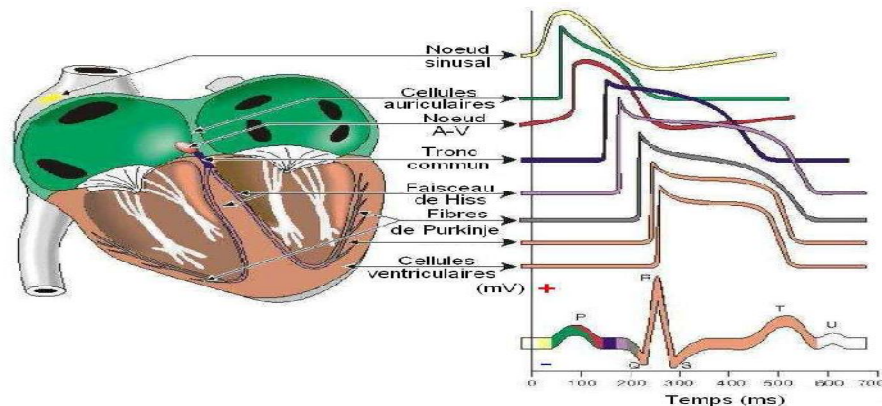


Figure 8 : Propagation et profils du potentiel d'action cardiaque. Tracé d'un ECG représentant l'activité électrique cardiaque globale. (3)

La somme des activités électriques élémentaires représentées par chacun des potentiels d'action cellulaires constitue l'activité électrique cardiaque globale. Elle est représentée, à l'échelle de l'organe entier (le cœur), par un tracé appelé électrocardiogramme ou ECG. Le tracé de l'ECG peut renseigner sur la position du cœur, la fréquence cardiaque, la genèse et le rythme des excitations, ainsi que sur les perturbations éventuelles, mais il n'apporte aucune information directe sur la contraction, ni sur la fonction "pompe" du cœur. (3)

L'ECG est interprété en termes d'amplitude et d'intervalles de temps reliés à des états cliniquement identifiés. Une période d'ECG est, ainsi, divisée en plusieurs intervalles et comporte des déflexions appelées ondes. On distingue:

- L'onde P: représente la dépolarisation auriculaire partant du noeud sinusal.
- le complexe QRS : correspond à la dépolarisation des ventricules.
- le segment QT : correspond au plateau des potentiels d'action ventriculaire.
- L'onde T : est due à la repolarisation des ventricules.

– L'onde U : généralement absente, est due à des post potentiels d'origine souvent pathologique.

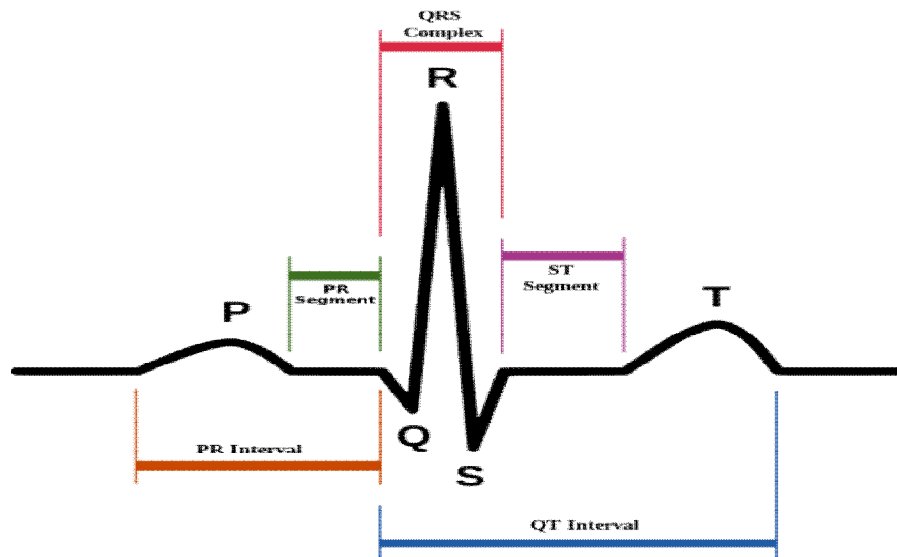


Figure 9: Représentation schématique d'un tracé ECG normal (3)

I.3. Pathologie cardiaque :

I.3.1. Troubles de rythme cardiaque :

I.3.1.1. Définition :

Les troubles du rythme cardiaque (arythmies) sont des séquences de battements cardiaques irréguliers, trop rapides ou trop lents, ou transmis via de conduction anormale à travers le cœur.

La personne est parfois consciente de ses rythmes cardiaques anormaux, mais il arrive souvent qu'elle n'en ressente que les conséquences, comme une faiblesse ou un évanouissement.

Le diagnostic est basé sur une électrocardiographie. (6)

I.3.1.2. Types d'arythmies

Les extrasystoles se produisent occasionnellement chez toute personne en bonne santé, mais peuvent être anormales si elles sont fréquentes. On classe les arythmies en fonction de leur lieu de formation et de leurs effets sur le rythme cardiaque. Si le trouble se situe au-dessus des ventricules, c'est-à-dire dans les oreillettes ou le noeud AV, on parle d'arythmie supraventriculaire, s'il a son origine dans les ventricules, on l'appelle arythmie ventriculaire. Si l'arythmie accélère la fréquence cardiaque, on parle d'une **tachycardie** (tachy = rapide), si elle la ralentit, d'une **bradycardie** (brady = lent).

➤ Extrasystolie supraventriculaire

L'extrasystolie supraventriculaire se forme dans les oreillettes et est parfois occasionnée par une maladie de cœur. Par exemple, il se peut que l'hypertension artérielle sollicite exagérément le myocarde et provoque une distension des oreillettes qui ensuite provoquent des arythmies. L'insuffisance cardiaque peut aussi être la cause de l'extrasystolie supraventriculaire.

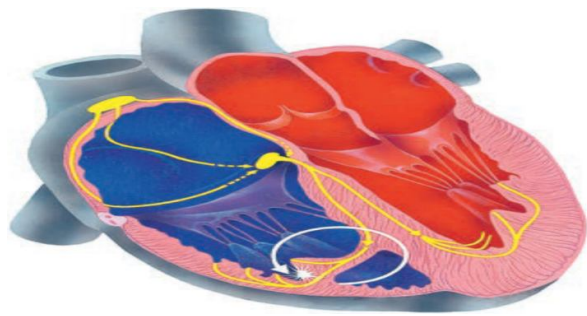


Figure 10: Extrasystolie

Dans le cas de l'extrasystolie, une zone sensible du ventricule ou de l'oreillette délivre une impulsion qui produit une contraction prématurée du cœur. Une extrasystole isolée est ressentie comme un «saut», un bref arrêt du cœur. Si les extrasystoles se multiplient et que la stimulation électrique suit le mouvement, la fréquence cardiaque s'accélère (tachycardie).

➤ Extrasystolie ventriculaire

L'extrasystolie ventriculaire est causée par des régions du ventricule qui ne suivent pas la cadence de l'activité du cœur et se déchargent prématurément. La tension nerveuse, un déséquilibre de la teneur en sels minéraux de l'organisme (par exemple par une consommation prolongée de laxatifs), la fièvre ou une maladie des artères coronaires peuvent favoriser l'apparition de l'extrasystolie ventriculaire. L'apparition d'extrasystoles accompagnant une maladie cardiaque doit être soigneusement examinée. Il faudra le cas échéant soigner la maladie sous-jacente.

L'extrasystolie ventriculaire peut aussi être rencontrée sans maladie cardiaque sous-jacente.

➤ **Tachycardie paroxystique (supraventriculaire)**

Une accélération de la fréquence cardiaque est le plus souvent une réaction tout à fait normale de l'organisme. Cependant, si le cœur s'emballé soudainement, il faut consulter un médecin. Dans le cas de la tachycardie paroxystique (par épisodes aigus), le cœur se met tout à coup à battre extrêmement rapidement. Un tel épisode peut durer quelques secondes, parfois aussi plusieurs heures et s'arrêter aussi soudainement qu'il a commencé. La tachycardie paroxystique peut se manifester à tout âge et persister toute la vie. Après ces crises, la personne touchée peut se sentir épuisée.

Bien que cette forme d'arythmie soit rarement dangereuse, il faut la faire soigner car elle porte atteinte à la qualité de vie.

➤ **Tachycardie ventriculaire**

La tachycardie ventriculaire est généralement signe d'une maladie cardiaque sérieuse. Elle peut se produire à tout âge et représente l'une des séquelles redoutables de l'infarctus du myocarde.

Les ventricules se mettent alors à pomper rapidement, de manière désordonnée. Les fonctions cardiaques en souffrent: la tension artérielle diminue et ne parvient plus à assurer l'irrigation sanguine dans l'ensemble du corps. En raison de la défaillance cardiaque qui menace, ce trouble nécessite souvent une hospitalisation.

➤ **Fibrillation auriculaire**

La fibrillation auriculaire est un trouble fréquent du rythme cardiaque qu'il faut prendre très au sérieux et faire soigner. Elle est causée par une «tempête électrique» au niveau des oreillettes.

L'activité coordonnée des fibres musculaires du cœur disparaît. L'activité trop rapide et entièrement désordonnée des oreillettes fait que les ventricules ne sont plus excités

régulièrement non plus. Les oreillettes ne propulsent plus le sang activement, de sorte que les performances cardiaques diminuent d'environ 20%. Les ventricules sont capables de compenser cette perte, mais à la longue, cette surcharge risque d'entraîner un affaiblissement du cœur: l'insuffisance cardiaque.

La gêne éprouvée lors de la fibrillation auriculaire est due à l'irrégularité ou à la vitesse du pouls, la cadence régulière du nœud sinusal étant perdue.

En outre, la fréquence cardiaque est alors très variable dans l'ensemble, parfois trop rapide, parfois trop lente, ce qui peut occasionner des vertiges, des difficultés respiratoires et une baisse des performances.

Une complication de la fibrillation auriculaire est que le sang s'écoule plus lentement, risque de coaguler et donc de former un thrombus (caillot). Si un tel caillot se détache, il est entraîné par la circulation jusqu'à ce qu'il reste bloqué dans un vaisseau sanguin.

C'est ce que l'on appelle une embolie, avec des conséquences potentiellement graves pour l'organe touché (par exemple attaque cérébrale). Les personnes atteintes de fibrillation auriculaire ont un risque accru d'attaque cérébrale.



Figure 11: La fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire est causée par de multiples décharges qui provoquent une sorte de «tempête électrique» dans les oreillettes. Ces stimulations multiples font vibrer les oreillettes au détriment de la contraction des ventricules.(7)

I.3.2. Insuffisance cardiaque :

I.3.2.1. Définition :

L'insuffisance cardiaque (IC) ou défaillance cardiaque correspond à un état dans lequel une anomalie de la fonction cardiaque est responsable de l'incapacité du myocarde à assurer un débit cardiaque suffisant pour couvrir les besoins énergétiques de l'organisme.

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 les deux ventricules, on parle d'insuffisance cardiaque globale.

Il s'agit d'un syndrome pouvant être grave, avec un risque vital, et très souvent handicapant.

(8)

I.3.2.2. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque :

Les deux grands mécanismes responsables sont une dysfonction systolique (altération de la contraction du muscle qui réalise la systole ventriculaire, une éjection du sang en dehors du ventricule, 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.

En cas de baisse modérée du débit cardiaque, l'organisme tend à s'adapter en préservant au maximum le débit sanguin vers les organes vitaux (cerveau et cœur). Il diminue pour cela celui destiné aux autres organes par le biais d'une diminution du calibre des petites artères (vasoconstriction) par contraction des cellules musculaires incluses dans leur paroi. Cette redistribution du débit a plusieurs conséquences graves, notamment rénales. La baisse de la perfusion des reins entraîne, en réponse, une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone qui provoque, d'une part une rétention d'eau et d'électrolytes avec diminution du volume de l'urine (antidiurèse), ce qui se traduit par une augmentation du volume sanguin

circulant (pré-charge), et donc du travail du cœur; d'autre part une vasoconstriction avec élévation de la pression artérielle (post-charge), augmentant ainsi le travail du cœur.

L'augmentation du travail du cœur, par élévation de la pré-charge et/ou de la post-charge est à l'origine d'un conflit biologique de fonctionnement. L'évolution naturelle de l'insuffisance cardiaque se fait donc vers une aggravation progressive et irrémédiable. (8)

Chapitre II :
Digoxine: origine et
Caractéristiques

II.1. Origine de la digoxine :

Les digitaliques ont été découverts par William Withering (1741-1799), médecin et botaniste britannique du XVIII^{ème} siècle. Qui a constaté l'intérêt des feuilles de digitale pour le traitement de l'hydropisie (probablement œdèmes liés à une insuffisance cardiaque congestive). (9)

Les digitaliques utilisés en thérapeutique sont extraits de plantes à fleurs, et plus particulièrement des feuilles de la «Digitale laineuse » (digoxine) (**Figure 12**) et de la « Digitale pourpre» (digitoxine) (**Figure 13**)



Figure 12 :Digitalis lanata L.(25)



Figure 13 :Digitalis purpurea L.(9)

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

- Partie non glucosidique, appelée génine ou aglycone, qui est porteuse de l'activité pharmacologique.
- Partie glucidique comportant 1 à 4 oses branchés en C₃, conditionnant l'hydro-solubilité mais aussi la pénétration dans la cellule et le métabolisme des hétérosides cardiotoniques (10).

II.2. Caractéristiques de la digoxine

II. 2.1. Caractéristiques chimiques

II. 2.1.1. Structure chimique

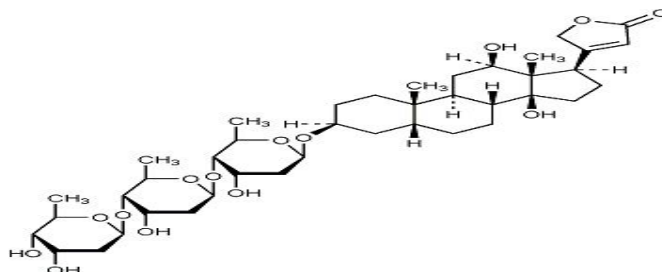
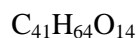


Figure 14 : Structure chimique de la digoxine. (11)

II. 2.1.2. Dénomination chimique :

3 β -[(2, 6-Didésoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-(1-4)-2,6-didésoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-(1-4)-2,6- didésoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-12 β ,14- dihydroxy-5 β -card-20(22)-énolide (11) .

II. 2.1.3. Formule moléculaire



II. 2.1.4. Masse moléculaire

$$M_m=780,95 \text{ g/mol}$$

II. 2.1. 5. Propriétés physique et chimique

La digoxine existe sous la forme de cristaux blancs sans odeur qui fondent et se décomposent à des températures au-delà de 230 °C. Le médicament est pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éther, légèrement soluble dans l'alcool dilué (50 %) et dans le chloroforme, et facilement soluble dans la pyridine.(11)

II.2. 2. Posologie et périodicité d'administration

Digoxine® : 1 ampoule = 0,5 mg ; 1 comprimé = 0,25 mg

-Adulte : 0,25 mg/j

-Sujet âgé : 0,125 mg/j

-Enfant : (17)

Poids inférieur a 12Kg : 15 µg/kg/j

Poids de 12 à 24kg : 10 µg/kg/j

Poids supérieur a 24kg : 7µg/kg/j

-Insuffisant rénal :

Traitement d'attaque par voie intraveineuse: 1 à 2 ampoule (0,50 mg)/jour

Clcr < 30 ml/mn : 0,125 mg un jour sur deux.

Clcr 30-80 ml/mn : 0,125 mg chaque jour.

Clcr > 80 ml/mn : 0,125 mg un jour ; 0,25 mg le lendemain.

digoxine IV : dose visée à J1 : 0,015-0,020 mg/kg.

(ClCr est clairance de la créatinine, corrigé à 70 kg de poids corporel ou 1,73 m² de surfacecorporelle.)

II. 2.3. Caractéristiques pharmacologiques :

II.2.3. 1. Pharmacocinétique

II.2.3. 1. 1. Absorption :

Après administration par voie orale, la digoxine va être résorbée au niveau de l'intestin grêle par un mécanisme de transport passif.

L'absorption est incomplète et varie selon les sujets de 65 à 89%

Le pic de concentration est atteint entre 1 h et 5 h.

La prise concomitante de nourriture peut réduire le pic plasmatique mais pas la quantité totale absorbée.

Il existe une dégradation intraluminale de la digoxine en métabolites inactifs par la flore intestinale.

L'agent en cause est un saprophyte anaérobie *Eubacterium lentum*. ce phénomène peut expliquer les rares cas de résistance au médicament mais surtout la possibilité d'intoxication en cas d'antibiothérapie. (13)

II.2.3. 1. 2. Distribution

La lipophilie modérée de la digoxine explique un taux de fixation aux protéines plasmatiques faible entre 20 et 30%. La protéine principalement responsable de ce transport est l'albumine.

La digoxine est principalement présente sous forme libre dans le sang, non liée aux protéines plasmatiques, ce qui explique sa rapidité d'action : début d'activité, 10 à 30 minutes par voie veineuse, 1 à 2 heures per os.

La digoxine se fixe intensivement sur les tissus avec une affinité particulière pour le myocarde, les reins et les muscles.

Le principal réservoir tissulaire est le muscle squelettique dont le myocarde est l'un des tissus cibles. Cette molécule ayant un large volume de distribution (VD 5 L/kg) expliquant la mauvaise efficacité de l'hémodialyse en cas d'intoxication. Les digitaliques traversent la barrière foeto-placentaire. des cas d'intoxication in utero ont été rapportés.

Chez le sujet âgé, on observe une diminution de la masse maigre associée à une augmentation de la masse grasse. Etant donné la fixation préférentielle sur les muscles, on observera alors une diminution du volume de distribution. (14)

II.2.3. 1. 3. Métabolisme

La digoxine en fait subit une très faible métabolisation au niveau hépatique. Seule, 10% de la digoxine est modifiée, le reste sera éliminé en l'état au niveau rénal, toutefois la proportion de formes métabolisées peut être plus importante, expliquant la résistance de certains patients au

traitement. Cette métabolisation hépatique va transformer la digoxine en digoxigénine (métabolite actif) qui est habituellement dosé avec la digoxine, puis en épigidoxigénine ou en dihydro-digoxigénine (métabolite inactif) qui subissent ensuite une glucuro- ou sulfoconjugaison .

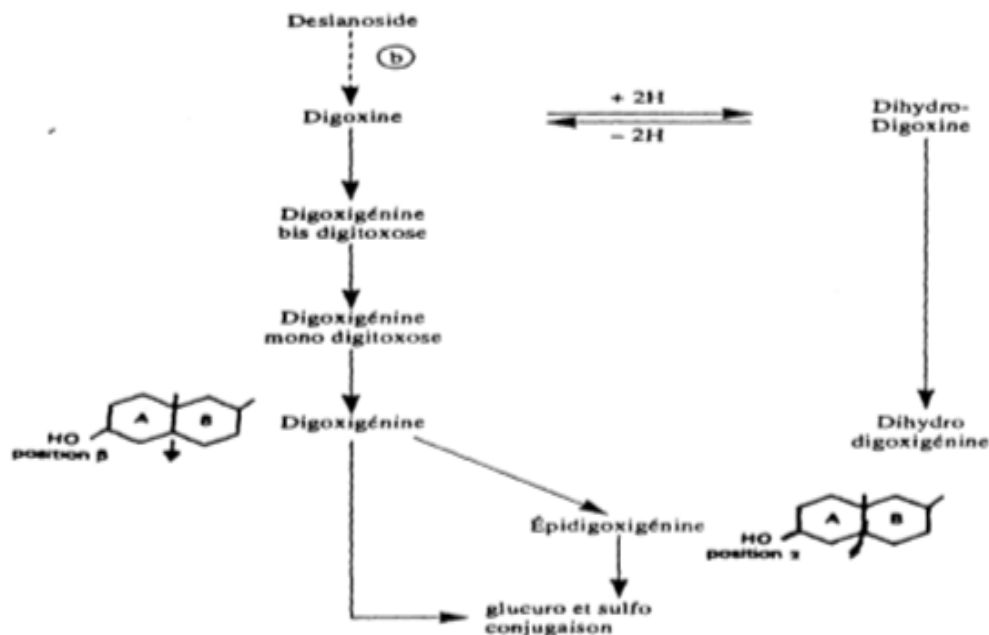


Figure 15: Métabolisme de la digoxine. (15)

II.2.3. 1.4.Élimination

Rénale :

La digoxine va être éliminée essentiellement par les reins sous forme non métabolisée (90%). Elle se fait majoritairement par filtration glomérulaire et accessoirement par excrétion tubulaire. Pour cette dernière, l'ultrafiltration est limitée par un poids moléculaire élevé (780g/mole) qui explique le temps de demi-vie d'élimination long (36h) et la nécessité d'un transporteur d'efflux, la P-glycoprotéine (P-gp), pour assurer sa sécrétion tubulaire. Ce transporteur peut être inhibé par de nombreuses molécules courantes comme le vérapamil,

l'amiodarone, l'erythromycine, la fluoxétine, la sértraline, la clarithromycine ou la spironolactone, associations a risque d'intoxication digitalique.

Comme l'élimination de la digoxine est essentiellement par voie rénale, elle peut provoquer des surdosages chez la personne âgée. Les situations a risque habituelles sont les insuffisances rénales aiguës, notamment sur insuffisance rénale chronique, organique (nécrose tubulaire après station prolongée au sol, globe vésical) ou fonctionnelle (déshydratation, infection urinaire, épidémie de gastroentérite, canicule ...). Les personnes âgées atteintes de troubles cognitifs sont également particulièrement exposées (hydratation insuffisante). Rappelons que l'hypokaliémie augmente la toxicité de la digoxine. Celle-ci devra être recherchée systématiquement avant l'instauration d'un traitement par la digoxine. (15)

Extrarénale

Bien que faible, la clairance extrarénale existe, elle correspond au cycle entéro-hépatique et est égale à 25% environ. (14)

Egalement il y a une voie non négligeable d'élimination de ces hétérosides c'est la sécrétion intestinale active dont une faible fraction est éliminé sous forme inchangé (13)

II.2.3. 1. 5. Facteurs modifiant la pharmacocinétique de la digoxine

II.2.3. 1. 5.1 .Facteurs physiopathologiques

II.2.3. 1. 5.1 .1. Facteurs physiologiques

II.2.3. 1. 5.1. 1 .1. Age :

Nouveau-né :

Des posologies plus faibles sont recommandées, la demi-vie plasmatique et le volume de distribution jusqu'au neuvième jour après la naissance sont comparables à ceux de l'adulte :

En fait, l'immatunité rénale et surtout hépatique, ainsi que l'évolution rapide et parfois capricieuse des conditions hémodynamiques et pharmacocinétiques doivent rendre la surveillance du traitement par des dosages plasmatiques obligatoires.

Nourrisson :

Comme pour beaucoup de médicaments, la posologie des digitaliques par kilo de poids corporel doit être supérieure à celle utilisée chez l'adulte. Chez le nourrisson, on observe en

effet une fixation myocardique augmentée, le volume de distribution se trouve ainsi plus élevé que chez l'adulte. De plus, l'élimination rénale semble accélérée avec par conséquent une demi-vie plasmatique plus courte. (14)

Personne âgée :

Les risques d'intoxication sont plus fréquents chez le vieillard en raison, d'une part d'une sensibilité souvent accrue des structures myocardiques et, d'autre part, des modifications physiologiques qui perturbent le cinétique comme:

- La réduction du taux d'absorption.
- La diminution du volume de distribution due à la perte de masse musculaire, entraînant une élévation de la concentration plasmatique.
- La diminution du métabolisme due à la dysfonction hépatique.
- La diminution de l'élimination de par la diminution de la filtration glomérulaire. (16)

II.2.3. 1. 5.1. 1 .2. Grossesse :

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

Les digitaliques ne sont pas contre-indiqués au cours de la grossesse et ne contre-indiquent pas l'allaitement. (16)

II.2.3. 1. 5.1. 2 .Facteurs pathologiques

Il a été remarqué que dans certains cas physiopathologiques le taux de digoxine pouvait être modifié notamment :

➤ **Lors de troubles thyroïdiens**

En effet chez l'hyperthyroïdien non traité on observe une augmentation de la clairance de la créatinine ainsi qu'une augmentation de la clairance de la digoxine et, par conséquent une diminution de son taux avec un risque d'inefficacité du traitement. Chez les hypothyroïdiens on note l'effet inverse et consécutivement un risque de surdosage.

➤ **Lors de troubles rénaux**

On observe souvent une diminution de l'élimination de la digoxine associée à une diminution du volume de distribution. Il faut noter que la digoxine étant d'élimination rénale

prépondérante, toute insuffisance rénale aura un retentissement énorme sur l'élimination de la molécule et le risque de surdosage sera majeur, surtout chez le sujet âgé.

➤ **Lors d'affections gastro-intestinales**

Notamment lors :

- D'un syndrome de malabsorption dû à une altération de la muqueuse
- D'une maladie pancréatique
- D'une motilité intestinale trop importante ou d'une résection partielle du grêle une diminution de la résorption de la digoxine est envisageable, d'où une baisse du taux plasmatique.

➤ **Lors des troubles électrolytiques :**

Potassium :

Les digitaliques se fixent sur les tissus fortement irrigués (cœur, foie, poumons, muscles, reins) avec des concentrations supérieures aux concentrations plasmatiques. Cette capacité de fixation varie selon l'endroit et serait influencée par la concentration locale en potassium. En effet, l'hypokaliémie facilite la survenue de problèmes rythmiques, cette augmentation de la sensibilité est liée à :

- une augmentation de la fixation myocardique de la digoxine
- une potentialisation réciproque des effets de l'hypokaliémie et des digitaliques sur l'hyperexcitabilité myocardique
- une accumulation de la digoxine par diminution de son élimination rénale en cas d'hypokaliémie.

L'hyperkaliémie par contre diminue l'affinité du myocarde aux digitaliques par un mécanisme compétitif sur les sites de fixation diminuant ainsi, l'effet des glucosides cardiotoniques.

Magnésium :

Comme pour le potassium, une hypomagnésémie augmente l'affinité du myocarde aux digitaliques l'hypermagnésémie inversement diminue l'effet des digitaliques.

⚠ **Calcium :**

L'hypercalcémie augmente, par une action synergique, les effets de la digoxine d'où la contre-indication absolue de prescription simultanée de calcium (par voie intraveineuse) et de digoxine.

II.2.3. 1. 5. 2. Médicaments co-administrés

Ils vont agir à de nombreux niveaux et peuvent soit rendre la prise de digoxine inefficace, soit entraîner une toxicité.

Certains médicaments agissent sur la résorption :

- On peut avoir une diminution de l'absorption qui provoquera un abaissement du taux de digoxine et par conséquent un risque d'inefficacité.

Les médicaments en cause sont:

- les préparations gastro-intestinales antiacides
- le métoclopramide par la stimulation de la motricité
- des antibiotiques tels que la néomycine, la sulfasalazine la néomycine entre autre, altère la muqueuse et rend l'absorption plus difficile
- D'autres au contraire peuvent stimuler l'absorption et risquent de provoquer un surdosage:
 - Des antibiotiques: tels que l'érythromycine vont inhiber la flore intestinale, entraînant une augmentation de l'absorption de la digoxine qui normalement est partiellement métabolisée par la flore digestive.
 - Les anticholinergiques tels que les phénothiazines diminuent la motricité et augmentent ainsi l'absorption.

⚠ **D'autres médicaments agissent sur la clairance :**

Ces médicaments vont en général la diminuer, augmentant ainsi le taux de digoxine et le risque de toxicité.

- Le triamtèrene, la spironolactone vont diminuer la clairance de la digoxine en diminuant sécrétion tubulaire.
- Le vérapamil diminue la clairance rénale et extrarénale, augmentant la concentration de la digoxine jusqu'à 50%.

- La quinidine : diminue la clairance de la digoxine de 25 à 40%, diminue le volume de distribution de 30 à 40% ; et diminue la clairance extrarénale.
- L'amiodarone augmente de 33% la biodisponibilité de la digoxine, diminue de 22% sa clairance rénale et de 33% sa clairance extrarénale.
- Le furosémide agit en diminuant le potassium et le magnésium, provoquant ainsi une augmentation de la sensibilité du myocarde à la digoxine et des risques de toxicité. (14)

Tableau 1: Principales interactions pharmacocinétique avec les digitaliques.(13)

Altération	Agents
Diminution de l'absorption	-charbon actif, antiacides à base d'aluminium -colestipol, cholestyramine -Fibres alimentaires -Agents cytotoxiques -Métoclopramide -Néomycine -Sulphsalazine
Augmentation de l'absorption	-Antibiotiques (inhibition du métabolisme de la digoxine par la flore intestinale) -Anticholinergiques
Inhibition de la liaison aux protéines (digitoxine, augmentation de la fraction libre sans conséquences clinique)	-clofibrate -phénylbutazone -phenobarbital -Prazosine -Sulfonamides -Tolbutamate -Warfarine
Augmentation du métabolisme hépatique (digitoxine principalement)	-phénobarbital -phénoïne -phénylbutazone -Rifampicine
Augmentation de l'excrétion rénale(digoxine)	-Hydralazine -Nitroprusside -lévodopa
Inhibition de la sécrétion tubulaire (digoxine)	-Quinidine -triamtèrene -Spironolactone -triméthoprime -vérapamil
Diminution de la clairance extrarénale	-Diltiazem -vérapamil

	-Quinidine
Diminution du volume de distribution	-Quinidine
Augmentation des concentrations plasmatiques (digoxine, mécanisme inconnu)	Amiodarone, Aspirine, Bépridil, diltiazem, Flécainide, Ibuprofène, Indométacine, Nifédipine, Nicardipine, Nisoldipine, Nitrendipine, Propafénone

II.2.3. 2. Indication

Les principales indications thérapeutiques des digitaliques sont :

- Les troubles de rythme.
- L'insuffisance cardiaque.

II.2.3.2.1. Troubles du rythme :

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.

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

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.

- **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.

- **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.

✚ Flutter atrial:

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.
- Une dégradation du flutter en fibrillation ;
- Eventuellement, une restauration spontanée du rythme sinusal.

✚ 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. (17)

II.2.3.2.2 L'insuffisance cardiaque :

Selon la recommandation de la Société Européenne de cardiologie 2016 sur la prise en charge des patients en insuffisance cardiaque aiguë et chronique :

- ✚ La digoxine peut être envisagée afin de réduire le risque d'hospitalisation (à la fois de toute cause et pour IC) chez les patients ayant les symptômes persistents malgré un traitement par IEC (ou ARAII), bêtabloquant et antagoniste de récepteurs minéralocorticoïdes (IIb, B) dans la prise en charge des patients en insuffisance cardiaque aiguë avec fraction d'éjection du ventricule gauche altérée (classe NYHA II-IV)
- ✚ L'administration I.V. de digoxine ou d'amiodarone est recommandée pour ralentir la réponse ventriculaire d'une FA en cas d'insuffisance cardiaque concomitante ou d'hypotension artérielle (classe I).
- ✚ Pour réguler en urgence le rythme ventriculaire chez les patients en FA:

La digoxine et/ou les bêtabloquants doivent être envisagés comme traitement de première intention (si le patient est hypotendu, les bêtabloquants doivent être utilisés avec précaution); l'amiodarone peut être envisagée. (18)

II.2.3. 3. Contre-indications :

Formelles

- Bloc auriculo-ventriculaire de 2° ou 3° degré.
- Hyperexcitabilité ventriculaire.
- Hypokaliémie : augmente la toxicité myocardique des digitaliques et favorise les troubles du rythme ventriculaire.
- Fibrillation auriculaire associée à un syndrome de Wolff- Parkinson-White (risque d'accélération de la conduction sur le faisceau accessoire).
- Cardiomyopathie hypertrophique obstructive et rétrécissement aortique serré.
- Cardiothyroïse.
- Calcithérapie par voie intraveineuse.

Relatives

- 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 et Nécessitent une surveillance adéquate.
- Hypercalcémie, favorisant la survenue de troubles du rythme ventriculaire.(19)

II.2.3. 4. Mécanisme d'action :

II.2.3. 4.1. Au niveau cardiaque :

II.2.3. 4.1.1. Interactions avec la pompe $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$

Au niveau du cardiomyocyte, le Ca^{2+} extracellulaire entre à chaque dépolarisation via les canaux calciques voltage dépendants de type L (ces canaux sont bloqués par les antagonistes calciques à tropisme cardiaque type vérapamil et diltiazem). L'augmentation modérée de la concentration calcique intracellulaire qu'elle entraîne induit la libération du Ca^{2+} stocké dans le réticulum cytoplasmique (via le récepteur à la ryanodine RYR), c'est « la libération de calcium induite par le calcium » ou « calcium induced calcium release ». L'augmentation massive de la concentration calcique intracellulaire est disponible pour interagir avec les protéines contractiles, augmentant la force de contraction.

Pendant la repolarisation cardiomyocytaire, le calcium intracellulaire est séquestré à nouveau dans le réticulum sarcoplasmique par une Ca^{2+} -ATPase et par un anti porteur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. La capacité d'échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de cet anti porteur dépend étroitement de la concentration intracellulaire de sodium. En effet, d'une part l'anti porteur utilise le gradient sodique pour déplacer du calcium vers l'espace extracellulaire contre son propre gradient de concentration. D'autre part, les concentrations extracellulaires de Na^+ et Ca^{2+} sont bien moins variables que les concentrations intracellulaires dans des conditions physiologiques. Le sodium entré dans la cellule est ensuite externalisé par la Na^+/K^+ ATPase. En effet, la pompe Na^+/K^+ ATPase, en extrayant du sodium intracellulaire est le principal déterminant de la concentration intracellulaire en sodium. L'influx sodique suivant les potentiels d'action cardiaque en est le second déterminant

Les digitaliques sont de puissants et très sélectifs inhibiteurs du transport transmembranaire actif de Na^+ et K^+ . Cet effet est lié à une liaison réversible de la sous unité α de la Na^+/K^+ ATPase, la pompe permettant de faire sortir le Na^+ contre à la fois le gradient de concentration et le gradient électrique. En présence de digitalique, il existe donc une élévation des concentrations sodiques intracellulaires. Ceci réduit le gradient sodique transmembranaire qui pousse l'antiporteur à faire sortir le calcium, alors que le calcium continue à entrer dans la

cellule à chaque dépolarisation. Par conséquent, plus de calcium est recapté dans le réticulum sarcoplasmique, d'où plus de calcium est disponible lors de la dépolarisation cellulaire suivante, d'où l'augmentation de la contractilité myocardique.(19)

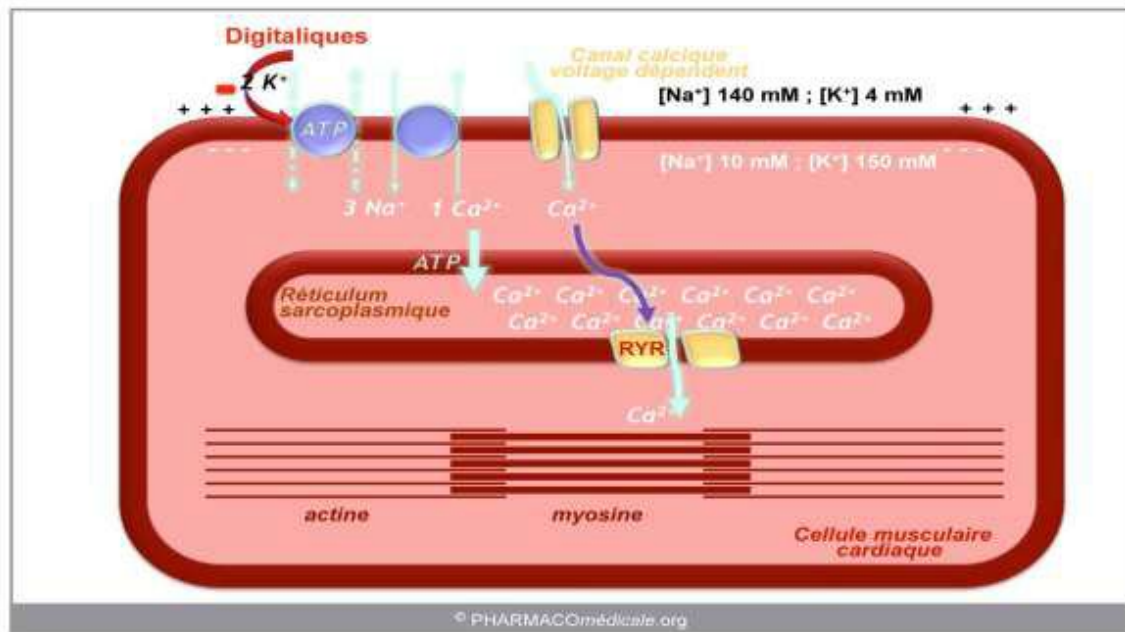


Figure 16: Mécanisme d'action myocardique de la digoxine (19)

II.2.3. 4.1.2. Action sur le système nerveux autonome

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

A dose élevée et notamment toxique, les digitaliques peuvent induire, au contraire, une stimulation sympathique par action au niveau des centres sympathiques bulbaires, à l'origine des troubles du rythme (20)

II.2.3. 4.1. 3. Conséquences :

La digoxine possède les propriétés suivantes :

- Augmentation de contractilité myocardique (effet inotrope positif).
- Diminution de la fréquence sinusale peu marquée et liée de façon plus importante à l'augmentation du tonus vagal et à la réduction du tonus sympathique.
- Ralentissement de la conduction dans le nœud auriculo ventriculaire, à l'origine du ralentissement des tachycardies supra-ventriculaires par réduction du nombre d'influx qui traversent le nœud auriculo-ventriculaire ; pas d'action sur la conduction intra-ventriculaire.
- Augmentation de l'excitabilité de la fibre myocardique aux doses supra-thérapeutiques.

II.2.3. 4. 2. Au niveau extracardiaques

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

II.2.3. 4. 2. 1. Action sur le système vasculaire

L'inhibition de la pompe $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ ase entraîne une vasoconstriction négligeable au niveau veineux, et de l'ordre de 30% de l'effet vasoconstricteur maximal au niveau artériel.

Au niveau coronaire, on peut donc observer une hypoxie et une ischémie myocardique pouvant aller jusqu'à entraîner des troubles du rythme. Mais, même si les digitaliques sont à utiliser avec précaution chez les coronariens, il faut prendre en compte l'amélioration hémodynamique qui contrebalance l'effet coronaire potentiellement délétère (25).

II.2.3. 4. 2. 2. Action sur le territoire splanchnique

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

II.2.3. 4. 2. 3. Action au niveau rénal

A forte dose, en inhibant la pompe $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ ase, au niveau des cellules tubulaires rénales, les digitaliques réduisent la réabsorption du Na^+ et induisent donc un effet natriurétique.

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

II.2.3. 4. 2. 4. Action sur les autres viscères

On note : un ralentissement du transit gastro-intestinal (prédominant au niveau rectal musculature lisse de la vésicule biliaire, de l'utérus, des bronchioles, des vaisseaux déférents et une altération de la mobilité des spermatozoïdes (20).

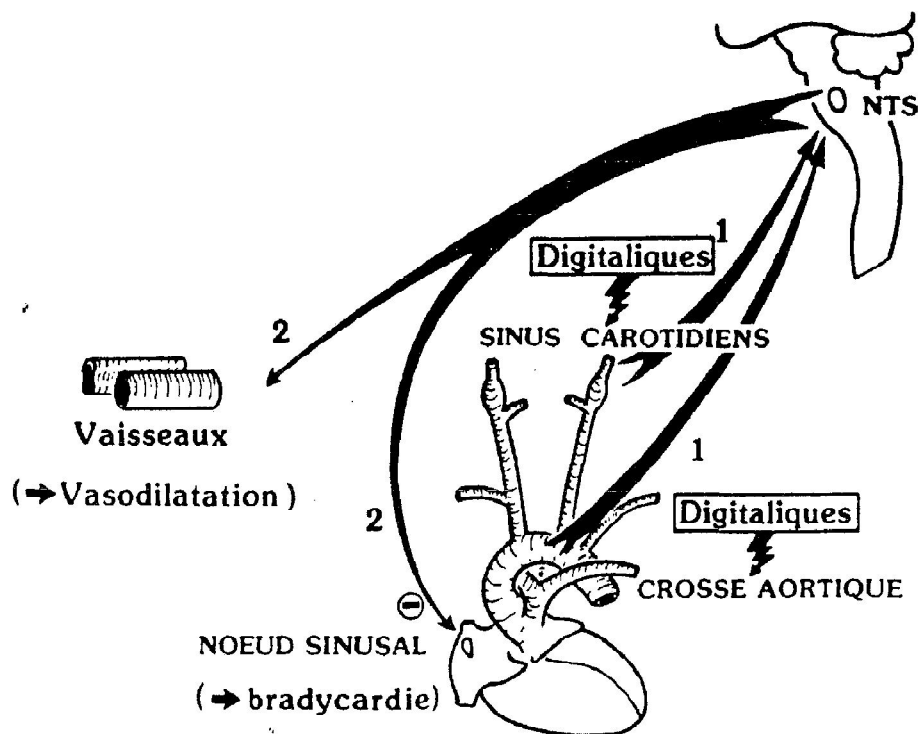


Figure 17: Augmentation de sensibilité des barorecepteurs sinocarotidiens et aortiques par les digitaliques provoquant une augmentation de tonus vagal à l'origine d'une vasodilatation périphérique et d'une bradycardie.(14)

Chapitre III
Intoxication
Digitalique :

III. Intoxication digitalique : diagnostic et traitement

L'intoxication digitalique est une intoxication médicamenteuse rare mais grave. Elle peut correspondre à deux situations bien distinctes :

- les intoxications aiguës accidentelles ou volontaires ;
- les surdosages au cours d'un traitement chronique.

Dans ce dernier cas, qui est la situation le plus souvent rencontrée chez les patients âgés,

Un épisode de surdosage, toutes gravités confondues, surviendrait dans 6 à 23 % des traitements prolongés. Le surdosage au cours d'un traitement chronique représentait 86 % des cas dans une cohorte de 838 patients pris en charge pour une intoxication digitalique en 1999-2000. Dans une cohorte nord-américaine de 1991, 71 % des 717 cas d'intoxications sévères étaient sous traitement au long cours. L'intoxication digitalique concerne majoritairement des patients âgés, comme le montrent les âges médians des cohortes françaises et américaines citées, respectivement 83 et 74 ans.

Le meilleur reflet de la gravité des intoxications digitaliques est le taux de mortalité élevé, estimé autour de 25 %, que l'intoxication soit aiguë ou chronique. Dans le premier cas, la gravité tient aux doses massives ingérées. Dans le second cas, la gravité paraît liée aux comorbidités, principalement cardiovasculaires, mais aussi au retard diagnostique et au sous-traitement. (21)

III.1. Physiopathologie

Elle résulte des effets pharmacologiques décrits plus haut. Avec l'inhibition de la pompe $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ ase, on observe à dose toxique une augmentation très importante du Ca^{++} intracellulaire. Il en résulte une augmentation de l'automaticité, de l'excitabilité et du potentiel de repos, et des potentiels oscillants vont provoquer des dépolarisations prématurées au niveau cardiaque et extracardiaque. Le K^+ extracellulaire est également très augmenté.

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

Tous ces effets provoquent, entre autres, l'association de dysrythmies ventriculaires et de troubles de conduction ainsi que de nombreux signes généraux (16)

III.2. Signes cliniques :

Les signes de surdosage digitalique sont dominés par les symptômes digestifs et neurologiques. Ces signes doivent alerter chez un patient sous digoxine. Les symptômes cardiologiques sont responsables de la gravité de l'intoxication.

Signes digestifs :

Sont quasiment constants à type :

- d'anorexie
- de nausées et des vomissements
- de diarrhées ou douleurs abdominales.

De rares cas d'infarctus mésentériques ont été décrits.

Ces symptômes digestifs sont aspécifiques. Ils sont plus fréquents chez des sujets âgés et peuvent être progressifs chez les patients traités au long cours. Ces éléments expliquent qu'ils puissent être négligés ou insuffisamment rapportés à l'intoxication.

Les signes neurologiques sont variés, eux aussi peu spécifiques et potentiellement progressifs :

- somnolence ;
- céphalées ;
- confusion ;
- délire.

Les troubles visuels sont plus caractéristiques, mais peuvent également être des signes d'imprégnation digitalique, sans surdosage :

- classique trouble de vision des couleurs, ou dyschromatopsie.
- scotomes scintillants ;

– vision floue.

D'autres symptômes très aspécifiques tels que céphalées, myalgies et asthénie intense sont également rapportés. (21)

Signes cardiaque :

Elles font tout le pronostic de l'intoxication digitalique.

Elles sont consécutives à l'hyperexcitabilité entraînée par l'inhibition de la pompe $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ ase et l'hypertonie sympathique de façon concomitante et associée.

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

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

Les auteurs décrivent la plupart du temps deux grandes catégories d'anomalies, les troubles de la conduction et les troubles de l'automatisme. (16)

Troubles de conduction

Ils peuvent être présents très précocement. Ils sont dangereux car ils exposent au risque de bradycardie et de foyers de suppléance démasqués, parfois bas situés. La désynchronisation des périodes réfractaires qu'ils engendrent est source de réentrée ventriculaire et donc de tachycardie ventriculaire. Ces troubles de conduction nécessitent donc un traitement d'urgence.

On peut donc rencontrer :

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

- Fibrillation auriculaire et rythme ventriculaire régulier (16)

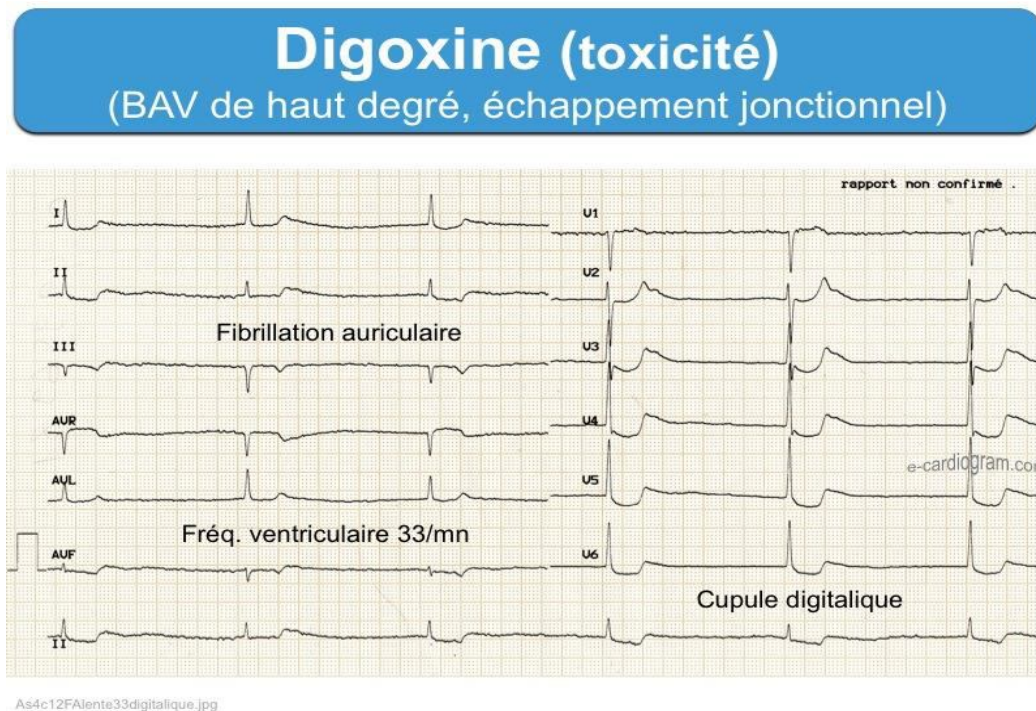


Figure 18 : Bloc auriculo-ventriculaire de haut-degré et échappement jonctionnel . (16)

Troubles de l'automatisme

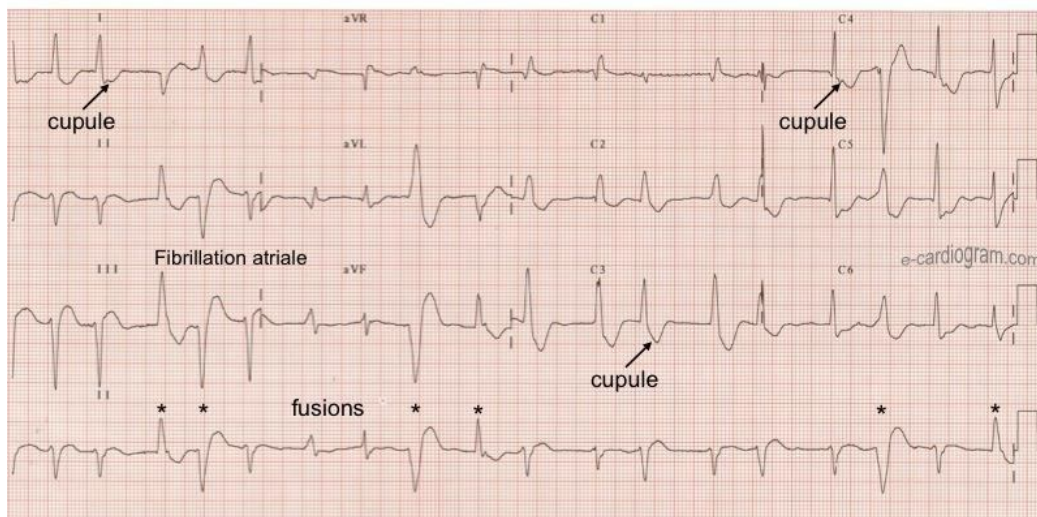
C'est à l'étage ventriculaire qu'ils prennent une valeur réellement péjorative. Les extrasystoles ventriculaires bigéminées, polymorphes ou bidirectionnelles sont souvent très précoces et nécessitent leur réduction car elles sont souvent annonciatrices de troubles du rythme plus graves : tachycardie ou fibrillation ventriculaire. Les arythmies ventriculaires peuvent résulter de deux mécanismes différents : foyers ectopiques (hyper-automatisme) ou phénomènes de réentrée. Les accidents mortels d'hyperexcitabilité surviennent avec une fréquence égale chez les sujets à cœur sain et chez ceux présentant une cardiopathie sous-jacente.

On peut donc rencontrer:

- Extrasystoles auriculaires

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

Digoxine (toxicité) (ESV multiples, bidirectionnelles)



* ESV multiples, bidirectionnelles

D1a3igitaliquetoxicite.jpg

Figure 19 : Extrasystoles ventriculaires.(16)

Les décès surviennent dans les suites de fibrillations ventriculaires (65% des cas), d'asystolie prolongée (25%) ou d'insuffisance circulatoire sévère (10%). (16)

Il est important de distinguer ces complications cardiaques des signes d'imprégnation digitalique, normaux au cours d'un traitement au long cours par digoxine:

- onde T aplatie ou inversée et sous-décalage du segment ST réalisant la classique cupule digitalique (principalement dans les dérivations à grandes ondes R) ;
- raccourcissement de l'espace QT ;
- augmentation de l'espace PR ;
- augmentation de l'onde U. (21)



Figure 20: Cupule digitalique. (21)

III.3. Seuils de toxicité :

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

Chez l'adulte, la toxicité peut se manifester dès l'ingestion d'une prise unique de 2 à 3 mg de digoxine (soit 8 comprimés de Digoxine®), et chez l'enfant elle correspond à 10 fois la dose thérapeutique ou plus de 50 µg/kg de poids. D'autres auteurs évoquent une dose supérieure à 5 mg sur un cœur sain. (16)

« La digoxinémie est le marqueur biologique de l'intoxication. Elle confirme l'intoxication et permet, le cas échéant, le calcul précis de la dose de digitaliques à neutraliser. »

Une intoxication digitalique se définit par **une digoxinémie supérieure à 2 ng/mL** (ou 2,6 nmol/L). La digoxinémie est corrélée au type et au degré d'intoxication : elle est beaucoup plus élevée dans les intoxications volontaires que dans les surdosages accidentels et elle est associée à une surmortalité pour des chiffres extrêmes (supérieure à 6 ng/mL).

Cependant, elle n'a pas été identifiée comme un facteur de mauvais pronostic d'intoxication car la mortalité paraît plus liée à l'âge et à l'existence d'une cardiopathie.

L'augmentation de la kaliémie reflète le degré de blocage de la pompe Na⁺/K⁺-ATPase, mais peut aussi être majorée par une insuffisance rénale, fréquente dans les intoxications digitaliques et liée aux troubles de l'hydratation associés aux troubles digestifs, ou aux troubles hémodynamiques.

Une hyperkaliémie majeure est plus fréquente dans les intoxications aiguës, mais une kaliémie élevée est un facteur de risque de mortalité dès qu'elle dépasse 4,5 à 5,0 mmol/L . A l'inverse, une hypokaliémie peut être délétère car associée à un risque plus élevé de torsade de pointe. Elle n'est évidemment pas directement liée à l'intoxication digitalique, mais peut se voir en cas de traitement diurétique associé ; elle explique d'ailleurs une part du risque vital de l'interaction médicamenteuse entre digoxine et diurétique. (21)

III.4.Facteurs pronostiques de l'intoxication digitalique

Les facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés dans des études anciennes:

- un âge supérieur à 55 ans ;
- une hyperkaliémie supérieure à 4,5 mmol/L ;
- la présence d'un BAV de deuxième ou troisième degré ;
- le sexe masculin ;

– une cardiopathie sous-jacente.

Le risque de mortalité est cumulatif selon la présence d'un ou de plusieurs facteurs. Ainsi, si les trois premiers sont présents, le taux de mortalité était de l'ordre de 75 % chez un homme et de 50 % chez une femme.

Ces facteurs de mauvais pronostic ont été établis dans des cohortes de patients présentant majoritairement des intoxications aiguës, dont nous avons vu qu'elles sont devenues rares, mais ils sont également pris en compte dans les intoxications chroniques et font partie des critères de décision thérapeutique. (21)

III.5. Traitement de l'intoxication

III.5.1. Prise en charge initiale

III.5.1.1 Examen clinique

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

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

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

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

III.5.1.2 Examens complémentaires

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

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

III.5.2. Traitement conventionnel :

Il associe une décontamination digestive précoce et un traitement symptomatique.

III.5.2.1. Décontamination digestive

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

III.5.2.1.1. Lavage gastrique

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

III.5.2.1.2. Charbon activé

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

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

III.5.3. Traitement symptomatique :

-Correction des désordres hydro-électrolytiques:

Il convient de compenser les vomissements et la diarrhée.

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

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

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

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

Les anomalies en magnésium, sodium, phosphore et les troubles acido-basiques potentialisent la toxicité des digitaliques et doivent être corrigés.(16)

-Traitement médicamenteux:

En cas de bradycardie sinusale ou de troubles de la conduction entraînant une bradycardie, l'atropine doit être utilisée en première intention (0,5-1mgIVD). L'atropine est efficace pour maintenir une bonne perfusion tissulaire, mais son action, de très courte durée, explique qu'une bradycardie s'améliore seulement transitoirement.

La répétition des doses est souvent nécessaire et l'injection d'atropine n'empêche pas l'utilisation des anticorps anti digitaliques.

Les autres traitements cardiotropes de l'urgence, catécholamines et traitements anti arythmiques (la lidocaïne intraveineuse (IV) et la phénytoïne par voie orale ou intraveineuse) sont tous inefficaces, voire dangereux.

Le sulfate de magnésium est également décrit, en l'absence de troubles de la conduction. (21)

III.5.4. Traitement spécifique par immunothérapie (anticorps antidigitaliques)

III.5.4.1. Historique et Obtention des anticorps anti-digitaliques :

Le traitement de l'intoxication digitalique réside, en priorité, en l'administration d'anticorps anti digitaliques. La première utilisation des anticorps anti digitaliques remonte à 1976 , bouleversant la prise en charge thérapeutique de ces intoxications. Pourtant, ce traitement est clairement sous-utilisé, *a fortiori* chez les patients âgés qui cumulent les facteurs de risque et donc les indications de cette thérapie. Ils sont pourtant efficaces sur quasiment tous les signes de l'intoxication digitalique.

Les fragments d'anticorps spécifiques anti digitaliques, d'origine ovine, sont obtenus en plusieurs étapes :

- Fixation de la digoxine sur une protéine bovine (sérum-albumine)
- Administration de ce complexe immunogène au mouton en induisant en trois mois d'injection répété à l'animal la synthèse d'une quantité élevée d'immunoglobulines spécifiques antidigoxine,
- Récupération des IGG du mouton
- Clivage enzymatique (dont 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
- Obtention de fragments spécifiques antidigoxines, de faible poids moléculaire isolés et purifiés par chromatographie d'affinité (fragments Fab) .(21)

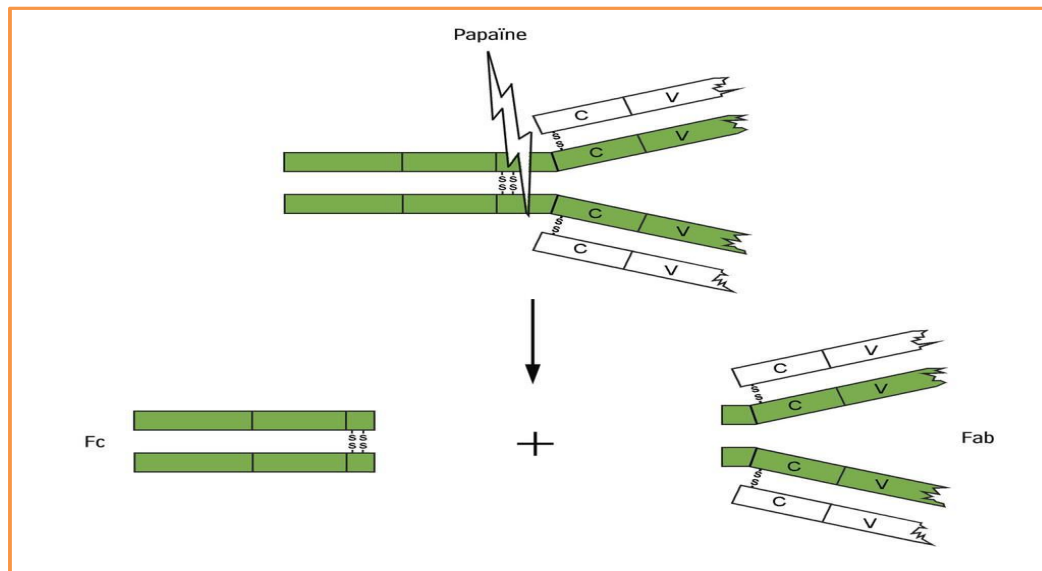


Figure21: Clivage de l'IgG par la papaïne (16)

III.5.4.2. Mécanisme d'action de Fab :

Ces anticorps ont une affinité pour la digoxine supérieure à celle de la digoxine pour la pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$; L'efficacité clinique des fragments Fab antidigitaliques repose sur la fixation rapide (le temps médian du début d'efficacité est de 19 minutes) et presque complète de la fraction libre de la digoxine extracellulaire entraînant la formation de complexes anticorps-digoxine inactifs. La digoxine liée aux récepteurs cellulaires diffuse, grâce au gradient de concentration créé, vers l'espace extracellulaire où elle est durablement neutralisée. Ce mécanisme d'action se traduit par une importante élévation des concentrations sériques de digoxine totale (10 à 30 fois) et par une diminution de la digoxine « libre »

Ce traitement entraîne une correction rapide des troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, des symptômes digestifs et de l'hyperkaliémie. Son efficacité a été clairement démontrée en termes de réduction de mortalité dans les intoxications aiguës sévères, mais elle est aussi patente dans les surdosages chroniques

L'utilisation des anticorps antidigitaliques réduit également le coût de la prise en charge des intoxications digitaliques:

- non-utilisation d'une stimulation cardiaque ;
- diminution du nombre de jours d'hospitalisation en réanimation. (21)

III.5.4.3. Recommandations sur le traitement d'une intoxication digitale :

Concernant la posologie il y a deux stratégies de qui sont distinguées, dont le choix repose sur la prise en compte des signes de gravité et des facteurs pronostiques. La neutralisation curative, ou équimolaire, a été initialement préférée. Dans ce cas, chaque molécule de digoxine est neutralisée par une molécule d'anticorps. Cette stratégie s'applique aux patients à risque vital immédiat:

- asystolie ;
- choc cardiogénique ;
- arythmie ventriculaire (tachycardie ou fibrillation) ;
- FC < 40/min malgré 1 mg d'atropine ;
- kaliémie > 5,5 mmol/L.

Elle n'a cependant pas permis de voir la réduction de mortalité escomptée, probablement en raison d'une utilisation trop tardive des anticorps. Les complications cardiovasculaires étaient contrôlées, mais les complications hémodynamiques fatales (anoxie cérébrale en particulier) étaient déjà installées. Une stratégie plus précoce a donc été proposée, correspondant à une neutralisation semi-molaire.

La neutralisation prophylactique, ou semi-molaire, s'applique aux patients pour lesquels il existe un risque vital potentiel, en se basant principalement sur les facteurs de risque de mortalité vus précédemment. Ainsi, une neutralisation prophylactique est proposée si au moins 3 des facteurs de risque suivants sont présents:

- sexe masculin ;
- âge > 55 ans ;
- cardiopathie sous-jacente ;
- BAV de deuxième ou troisième degré ;

- FC < 60/min malgré 1 mg d'atropine ;
- kaliémie > 4,5 mmol/L.

Même si le nombre de facteurs de risque à prendre en compte reste discuté, il est marquant de voir que l'indication de la stratégie prophylactique est très fréquemment rencontrée en cas d'intoxication digitalique chez un patient âgé, mais elle est clairement sous-utilisée dans la pratique. (21)

Chapitre IV :

Suivi

Thérapeutique

Pharmacologique

IV. Suivi thérapeutique pharmacologique :

IV.1. Définition

La dernière définition du suivi thérapeutique pharmacologique STP proposée par l'association internationale de suivi thérapeutique et de toxicologie clinique (l'IATDMCT) est la suivante :

Le STP est une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose des médicaments pour lesquels le bénéfice clinique du STP a été démontré dans la population générale ou dans une population particulière.

Appelé aussi TDM (Therapeutic Drug Monitoring), elle consiste, à partir de mesures des concentrations sanguines en médicaments, à déterminer une dose thérapeutique optimale. , il intervient dans le traitement des sujets à risques et pour les médicaments à intervalle thérapeutique étroit.

IV.2. But de suivi thérapeutique : Le but du suivi thérapeutique est d'améliorer l'état clinique des patients grâce à l'optimisation des modalités de prise de leur traitement. Le suivi vise donc à obtenir le meilleur effet thérapeutique et à minimiser au maximum les éventuels effets indésirables ainsi qu'à éviter tout risque de toxicité.

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

- La zone thérapeutique est étroite.
- Il existe une variabilité interindividuelle de la relation concentration-Effet.
- Il y a des Signes de sous ou de surdosage du patient traité. (22)

IV.3. Zone thérapeutique :

C'est la zone de concentration sanguine du médicament située entre la concentration la plus faible efficace pour empêcher la progression de la maladie et la concentration la plus faible entraînant des effets toxiques indésirables.

Pour la détermination de la zone thérapeutique des notions sont très importantes à connaître et à mettre en exergue afin de mieux comprendre et mieux interpréter les résultats du suivi thérapeutique a savoir :

État d'équilibre : temps après la concentration du médicament est stable dans la circulation égale à 5 demi-vies.

Concentration minimale C_{\min} ou taux résiduel : concentration plasmatique au moment où elle est la plus faible, mesuré juste avant l'administration suivante du médicament (appelée aussi T_0).

IV.4. Paramètres nécessaires à l'interprétation du Suivi thérapeutique pharmacologique :

Un dosage de médicament n'est valide et interprétable que si :

Il a été effectué à l'état d'équilibre des concentrations sanguines.

L'horaire d'administration du médicament et du prélèvement permet de connaître le taux résiduel.

Il concerne la ou les formes pharmacologiquement actives.

Il a été réalisé sur la matrice biologique adéquate. (22)

Le tableau suivant montre les caractéristiques des médicaments recommandés pour un STP :

Tableau 2: Caractéristiques des médicaments recommandés pour un STP. (22)

Médicament	Technique de dosage	Recommandations au suivi thérapeutique des médicaments	Délai d'équilibration	Moment(s) de prélèvement	Intervalle thérapeutique
Stabilisateurs de l'humeur					
Lithium	- Electrode sélective - Colorimétrie - Photomètre à flamme	En routine chez tous les patients ; contrôles hebdomadaires, puis trimestriels, si réponse	1 semaine	Résiduel (minimum 6h post dose)	0.5-1.2 $\mu\text{mol/l}$
Carbamazépine	- Immuno-analyse		7-12 jours		4-12 mg/l
Acide valproïque			2-3 jours		50-100mg/l

Lamotrigine	- Immuno-analyse - LC/GC-MS	insatisfaisante ou suspicion de	3-15 jours		3-14 mg/l
Topiramate		toxicité	4-6 jours		5-25 mg/l
Cardiovasculaire					
Digoxine	- Immuno-analyse	Surdosage avec co- administration de médicaments (amiodarone, anticalciques...) , fonction rénale perturbée	5-7 jours	Résiduel (minimum 8h post- dose)	0,8-2,0 mg/l (Fibrillation auriculaire) 0,5-1,0 mg/l (Insuffisanc e cardiaque)
Antidépresseurs					
Amytriptylin e+notriptylin e	GC-NPD HPLC-UV	Si réponse insatisfaisante ou suspicion de toxicité	1 semaine	Résiduel (minimum 12-16h postdose)	400-600 µg/l
Inhibiteurs de la calcinurine					
Ciclosporine	Immunoanalyse Dosage enzymatique LC-MS/MS	Post transplantation immédiate(Tx) tous les 2-3 jours Premiers mois post-tx :1-2	2-3 jours	Résiduel	Premier mois post- tx : 200-400 µg/l Ensuite :100 -250 µg/l

Tacrolimus		fois par semaine ;ensuite :tous les 2-3 mois ou au besoin		Pic(2h postdose : cas particulier	Rein :post-tx Initiale :100 0 -1700 µg/l Ensuite :600 - 1200 µg/l
				Résiduel	5-15 µg/l
Antibactériens					
Amikacine	Immunoanalyse	Lors d'utilisation traditionnelle : En routine, 1à2 fois par semaine Lors d'administration en doses journalières uniques : TDM utile lors d'insuffisance rénale	24h (ou dés 3doses) 24h (ou dés 3 doses)	Résiduel	≤4mg/l
Gentamicine				Pic (1h après début de perfusion)	24-32 mg/l
Anti – VIH					
Saquinavir	LC-MS/MS	Interactions médicamenteuses et alimentaire Changement du statut physiopathologique (dysfonction	1-2 semaines	Idéal : résiduel (dans tous les cas : au plutôt 4-5 h après la dernière prise	≥100 µg/l

		rénale, hépatique, gastro- intestinale) Grossesse Pédiatrie Toxicité dose dépendante Patients expérimentés Echech thérapeutique		médicame nteuse)	
--	--	--	--	---------------------	--

IV.5. Suivi thérapeutique de la digoxine :

La digoxinémie est très liée à la fonction rénale, la clairance de la digoxine étant proportionnelle à celle de la créatinine. Or les indications de ce traitement concernent majoritairement des patients âgés plus sensibles à la digoxine du fait de paramètres pharmacocinétiques perturbés, d'une masse musculaire diminuée, de l'existence d'une polythérapie et d'une fonction rénale rarement normale. Ces facteurs interfèrent alors sur la concentration sérique du produit. Et s'ils n'existent pas lors de l'initiation du traitement, ils sont susceptibles d'apparaître au fil des mois ou années alors que la digoxine est devenue une habitude de renouvellement de prescription avec une baisse de vigilance du médecin et du patient. (23)

IV.6. Intérêt de suivi thérapeutique de la digoxine :

Les digitaliques se prêtent à une surveillance thérapeutique par la détermination des concentrations circulantes car ils présentent les caractéristiques suivantes :

Marge thérapeutique étroite

Toxicité importante

Effets cliniques pas directement accessibles.

Nombreux métabolites actifs

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 suivi thérapeutique de cette classe mais aussi de ses limites.

Critères analytique :

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).

Critères pharmacocinétique :

Il existe une large variabilité interindividuelle d'origine à la fois génétique et environnementale 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.

Critères pharmacologiques :

Chez des patients 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, le dosage de la digoxinémie permet une adaptation de posologies pour écarter d'une part une inefficacité relative à des doses sub-thérapeutiques et d'autre part une toxicité liée à une posologie trop élevée. (13)

Chapitre V :
Méthodes de
Dosage et règles
Méthodologiques

V.1. Méthodes de dosage :

V.1.1. Méthodes immunologiques :

Classiquement, on distingue les techniques en phase non homogène ou hétérogène, c'est-à-dire nécessitant une séparation des complexes antigène-anticorps avant la détection du signal, et les techniques en phase homogène, sans séparations.

Chronologiquement, les méthodes en phase hétérogène se sont développées les premières, essentiellement les méthodes radio-isotopiques (RIA, radioimmunoassay) décrites pour la première fois par Yalow et Bergson en 1959. Par la suite, on a assisté à la mise sur le marché de techniques non isotopiques en phase hétérogène, avec la méthodologie Elisa (enzyme linked immunosorbent assay), puis en phase homogène avec les techniques Emit (enzyme multiplied immunoassay technique) et FPIA (fluorescence polarization immunoassay).

D'une façon générale, le principe de ces méthodes est fondé sur une compétition pour la fixation à l'anticorps entre la molécule à doser présente dans l'échantillon (antigène) et une autre molécule marquée par un radio-isotope ou un enzyme qui lui confère une affinité légèrement inférieure à celle de l'antigène non marqué pour l'anticorps ajouté au milieu réactionnel.

V.1.1.1. Techniques radio-isotopiques (radio-immuno-assay)

Le principe d'un dosage radio-immunologique repose sur la compétition pour la fixation sur l'anticorps entre le médicament présent dans l'échantillon et le même médicament marqué par un isotope radioactif, ajouté en excès.

Les isotopes les plus utilisés ont été H, C, P, I. En raison de la demi-vie très longue des trois premiers, et parce que leur désintégration passe par l'émission de particules beta, seuls l'iode 125 et Cobalt 57 sont encore utilisés, avec une nette préférence pour l'iode 125, dont la demi-vie est de 60 jours et qui émet des particules gamma facilement détectables.

Après incubation, les complexes antigène-anticorps, plus lourds, sont séparés par centrifugation de l'excès de médicament marqué. Le précipité renferme l'entièreté du médicament liée à l'anticorps, mais aussi une fraction de molécule marquée qui s'est liée à l'anticorps quand celui-ci n'a plus rencontré de médicament non marqué.

La détermination de la radioactivité contenue dans ce précipité permet, par comparaison avec la valeur totale de la radioactivité ajoutée au début de l'analyse, et par rapport à une courbe étalon établie dans des conditions identiques, de calculer la quantité de médicament présent dans l'échantillon biologique.

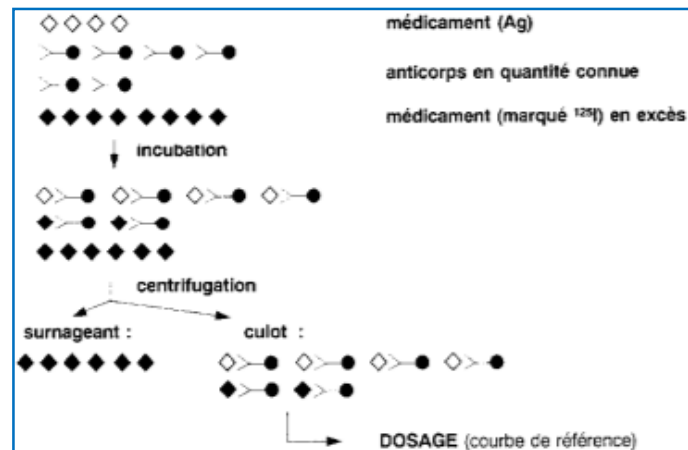


Figure 22: Principe de la méthodologie RIA. (24)

Les méthodologies RIA sont relativement simples à mettre en œuvre, exigeant un matériel peu sophistiqué, à l'exception du compteur de radioactivité.

Les radio-dosages sont difficilement automatisables, essentiellement parce que la réaction ne se déroule pas en phase homogène. Pour ces raisons, les laboratoires utilisant cette technique pour la surveillance thérapeutique ou l'identification des drogues d'abus sont de moins en moins nombreux.

V.1.1.2. Techniques non isotopiques en phase hétérogène

V.1.1.2.1. Elisa: (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)

Repose sur une réaction non isotopique en phase hétérogène nécessitant une étape de séparation entre :

- le complexe antigène-anticorps formé. - les réactifs restés libres, présents dans le milieu réactionnel.

Dans les méthodes en phase hétérogène, il existe trois procédés principaux :

-une méthode de type compétitif et deux méthodes de type non compétitif

➤ **Méthode de type compétitif**

L'échantillon biologique contenant l'antigène à doser est additionné d'antigène marqué à l'enzyme et l'anticorps immobilisé sur phase solide est en quantité limitée. Il y a compétition entre l'antigène à doser présent dans l'échantillon biologique et l'antigène marqué à l'enzyme pour un nombre restreint de molécules d'anticorps, en faveur de l'antigène libre (en raison de l'encombrement stérique de la molécule d'antigène marquée à l'enzyme).

Après précipitation du complexe antigène-anticorps, on élimine par lavage l'excès d'antigène marqué à l'enzyme non fixé à l'anticorps et on dose la quantité d'antigène marqué à l'enzyme dans le précipité en révélant l'enzyme par un substrat spécifique : il existe une relation inverse entre l'activité de l'enzyme présent dans le précipité et la quantité d'antigène libre contenue dans l'échantillon biologique.

➤ **Méthodes de type non compétitif**

Procédé immunométrique :

On mélange en phase liquide l'échantillon biologique contenant l'antigène à doser avec une quantité d'anticorps marqué à l'enzyme et en excès.

Après formation du complexe antigène-anticorps, on élimine l'excès d'anticorps marqué à l'enzyme en le fixant sur un antigène greffe sur un support fixe. Après élimination de la phase solide, on peut déterminer la quantité d'antigène présent dans le milieu biologique en révélant l'activité enzymatique de la phase liquide.

Méthode « Sandwich »:

L'anticorps en excès est immobilisé sur un support solide. L'antigène présent dans le milieu biologique réagit avec l'anticorps. Dans un deuxième temps, on ajoute de l'antigène marqué à l'enzyme qui va occuper les sites anticorps non utilisés par les antigènes non marqués. Après incubation, le ligand marqué non fixé sur le support est éliminé par lavage et un substrat est ajouté, qui va subir une transformation enzymatique inversement proportionnelle à la quantité d'antigène présent dans l'échantillon biologique avec formation d'un composé coloré ou fluorescent. Pour être utilisable en Elisa, un enzyme doit satisfaire aux caractéristiques suivantes :

- activité spécifique élevée, permettant une amplification optimale du signal ;

- conservation de l'activité enzymatique optimale même après fixation sur le substrat
- stabilité du marquage du ligand par l'enzyme ;
- absence de l'enzyme dans l'échantillon biologique à analyser.

Le substrat additionné au milieu réactionnel afin de révéler l'activité enzymatique peut être une substance libérant un produit à propriétés spectrales intéressantes ou un produit à propriétés fluorescentes. L'avantage de recourir à un substrat chromogène tient à la possibilité de développer des méthodes cinétiques. Par contre, la sensibilité que l'on peut attendre des méthodes fluorescentes est 100 à 1 000 fois supérieure, ce qui permet de réduire notablement le temps d'incubation.

Les techniques Elisa sont difficilement automatisables, puisqu'un lavage est indispensable pour éviter l'interférence du produit non fixé lors de la révélation. C'est la nécessité de rendre automatisables les techniques immunologiques qui a conduit au développement des méthodes en phase homogène, Emit et FPIA.

V.1.1.3. Dosage par méthodes non isotopique en phase homogène

➤ Multiplied Immunoassay Technics (Emit)

La méthodologie Emit repose sur un principe immunologique similaire à celui utilisé dans la technique Elisa. Cependant, dans les méthodes Emit, l'enzyme fixé au ligand présente une caractéristique intéressante. La fixation du ligand marqué à l'anticorps engendre une modification conformationnelle de l'enzyme, qui était maintenu, avant que le ligand ne se fixe à l'anticorps, dans une structure inactive ou peu active.

Ainsi, il n'est plus nécessaire de séparer les complexes anticorps-ligand du ligand sous forme libre, puisque celui-ci est incapable de réaliser la transformation enzymatique du substrat ajouté lors de l'étape de révélation, ou avec une activité spécifique tellement différente qu'une distinction est facilement réalisable entre l'enzyme présent sur le ligand libre et l'enzyme attaché au ligand et engagé dans le complexe avec l'anticorps. L'absorbance ou la variation d'absorbance engendrée par la réaction permet la quantification de la molécule à doser par comparaison avec une courbe de référence. Dans ce type de technique, l'intervention de l'anticorps est double :

- il joue le rôle de réactif liant en se fixant à l'antigène ;
- il permet la révélation de la liaison de l'antigène à l'anticorps par modification de l'activité enzymatique.

Puisque la révélation de la réaction enzymatique peut se faire sans séparation préalable des constituants, L'automatisation est facile.

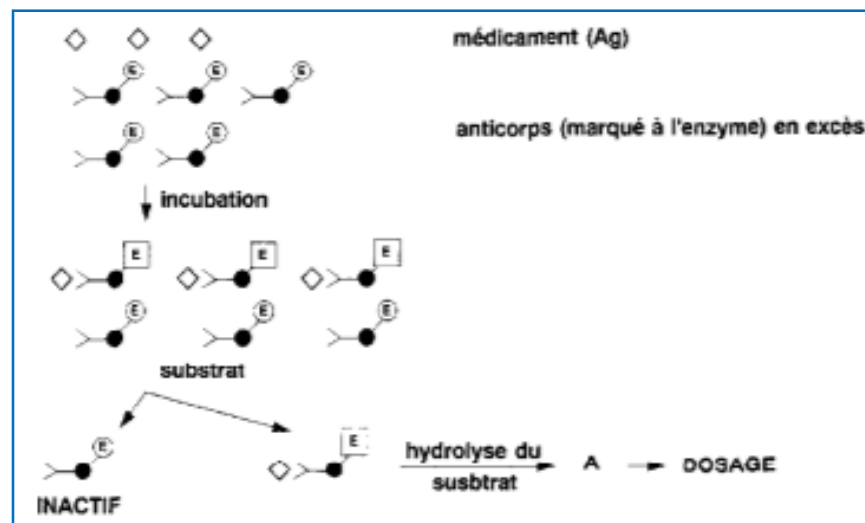


Figure 23 : Principe de la méthodologie Emit (enzyme multiplied immunoassay technique) (24)

➤ **Technique immunologique par polarisation en fluorescence (FPIA) :**

En phase homogène, les dosages FPIA sont basés sur la mesure de la quantité de lumière polarisée émise après excitation d'une substance fluorescente par un rayon lumineux également polarisé. Le degré de polarisation de la fluorescence émise dépend directement de la quantité de ligand marqué fixé sur l'anticorps.

La quantité de lumière polarisée est donc inversement proportionnelle à la quantité de substrat présent dans l'échantillon. Le marqueur utilisé pour modifier le ligand est la fluorescéine. Cette molécule est excitée à une longueur d'onde de 485 nm, et la longueur d'onde de la lumière émise est de 525-550 nm. La durée de vie de la fluorescence est de 9 ns. La sensibilité de la technologie FPIA est comparable à celle des méthodes Emit.

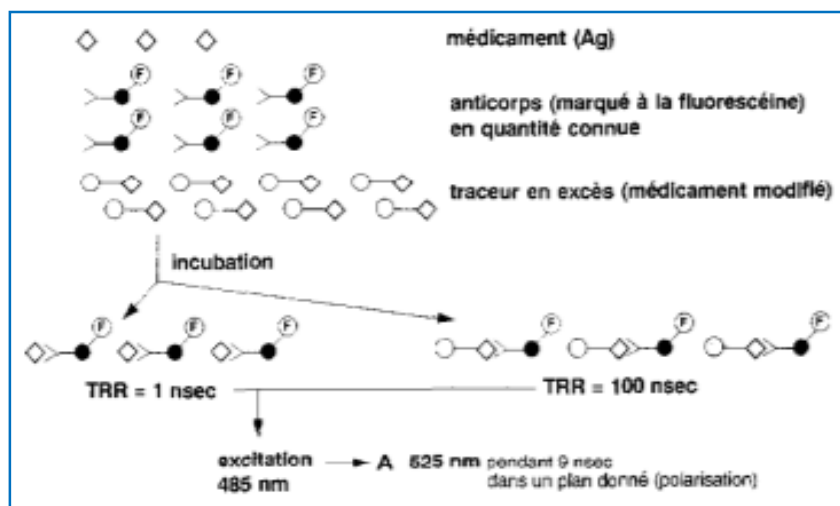


Figure 24: Principe de la méthodologie FPIA (fluorescence polarisation immunoassay). (24)

Comparaison d'une méthode EMIT avec une méthode FPIA

Les méthodes Emit et FPIA sont des applications remarquables du dosage par liaison compétitive. Elles permettent une automatisation presque totale du procédé analytique, affichent une sensibilité et une reproductibilité excellentes. Il s'agit bien entendu, dans les versions automatisées de ces techniques, de systèmes fermés ne permettant pas (ou très difficilement) l'emploi de réactifs *home made*. Cependant, par rapport aux techniques manuelles en phase hétérogène, le gain de temps est appréciable et la praticabilité des analyses est largement améliorée.

La spécificité de ces méthodes Emit et FPIA est directement liée au choix de l'anticorps. C'est à propos de cette spécificité qu'il y a le plus de réserves à émettre en ce qui concerne l'utilisation de l'immunoanalyse dans les laboratoires de toxicologie clinique. Parfaitement adaptée au dosage des médicaments quand la molécule à rechercher est connue et utilisée en monothérapie, l'immunoanalyse est impuissante pour identifier des substances inconnues ou pour quantifier des médicaments d'une même classe pharmacologique utilisés en association.

A ce moment, seules des techniques séparatives permettront une identification et un dosage des substances en présence. (24)

V.1.2. Méthodes chromatographiques : Chromatographie en phase liquide haute performance

La chromatographie en phase liquide a permis de réaliser des analyses qui n'étaient auparavant pas possible avec les techniques sur couche mince ou en phase gazeuse.

A l'origine la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est ce que l'on a appelé la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC). Très rapidement le P de pression est devenu le P de performance lorsque l'on a optimisé la technique (diminution de la taille de particules de la phase stationnaire, régularité de cette phase...).

Principe :

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme (25).

Avantage :

Les méthodes chromatographiques sont des méthodes spécifiques, permettant de distinguer dans un spécimen la molécule- mère et ses métabolites, permettant de doser plusieurs molécules simultanément ; ce sont des méthodes sensibles et peu coûteuses en réactif.(26)

Inconvénients :

Ce sont des méthodes délicates nécessitant un opérateur spécialisé, coûteuses en « temps personnel », dont le délai d'exécution important fait qu'elles sont non adaptées au travail de routine. (26)

Exemple d'une méthode HPLC développée pour le dosage de la digoxine :

Une méthode chromatographique liquide haute performance à dérivation 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.

La 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.

Les dérivés fluorescents sont formés par réaction des analytes avec le chlorure de 1-naphtyle 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. (24).

V. 2. Règles méthodologique :

Le respect des procédures techniques, et, notamment, celles concernant la préparation et la conservation des réactifs, leur durée de péremption ainsi que la température d'utilisation, deux points communs à toutes les techniques doivent être soulignés : l'étalonnage et le contrôle de qualité.

V.2.1. Etalonnage ou calibration:

Une mesure exacte et précise est le résultat d'un bon étalonnage. Il apparaît donc souhaitable de contrôler régulièrement la gamme d'étalonnage en se servant de produits de référence. Les conditions de conservation et les délais de péremption doivent être observés de manière stricte.

En outre, il est impératif de connaître la limite supérieure et la limite inférieure en dehors de lesquelles la linéarité de l'étalonnage ne permet plus d'obtenir une précision satisfaisante.

V.2.2. Contrôle de qualité :

Il n'est pas inutile de rappeler ici la nécessité et l'intérêt de ce paramètre. Il permet, outre le contrôle régulier de la méthode, une vérification de la bonne exécution du dosage. Ce contrôle de qualité s'exerce à 2 niveaux :

- Contrôle de qualité intra- laboratoire permettant la validation de chaque série;
- Contrôle de qualité inter-laboratoires permettant la confrontation des résultats à ceux obtenus par d'autres laboratoires, que ce soit par la même technique ou par une technique différente.(27)

PARTIE
PRATIQUE

I. Objectifs :

- **Objectif principal:**

Dans notre étude nous allons mettre en exergue le rôle du dosage plasmatique de la Digoxine dans le diagnostic des intoxications chroniques et le suivi thérapeutique pharmacologique de la Digoxine.

- **Objectifs secondaires:**

- ✚ Illustrer le processus analytique depuis l'étape de la réception du prélèvement jusqu'au résultat final
- ✚ Déterminer les paramètres biologiques clés permettant de la surveillance thérapeutique des malades traités par la Digoxine.

II .Nature et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétro-prospective portant sur une population variée de cardiopathes (adultes et enfants) sous digoxine ayant bénéficiés d'un suivi thérapeutique ou victimes d'une intoxication chronique à la digoxine.

Nous avons réalisé notre étude au niveau de Centre National de Toxicologie CNT de Dely Brahim, sur une période allant du mois de décembre 2019 au février 2020, durant cette période on a analysé les dossiers de malades reçus entre janvier 2018 jusqu'au mois de février 2020.

III. Matériel-méthode :

III.1.Matériel :

III.1.1. Réactifs :

- Réactif DGNA Flex®, référence : DF35A
- Calibrateur de la substance, référence : DC22B
- Matériel de contrôle de qualité

III.1.1.1. Réactif DGNA Flex®, référence : DF35A

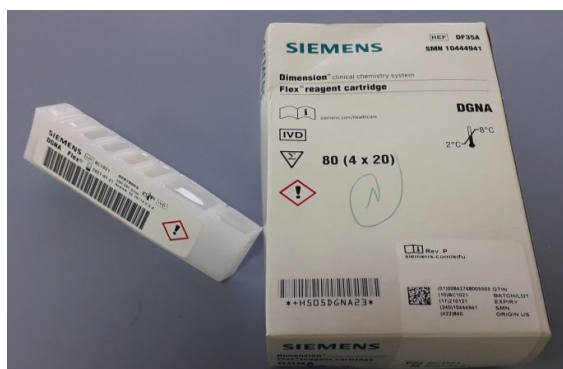


Figure 38:Réactif DGNA Flex®, référence DF35A.

Le réactif utilisé se présente sous forme de Flex ® composé comme suit :

Constituants : (28)

Réactifs				
Puits ^a	Forme	Composant	Concentration ^b	Origine
1, 2	Liquide	Anticorps Conjugué Réactifs et stabilisateurs	c	Lapin
3, 4	Comprimés	Ouabaine Particules magnétiques	0.3 %	
5, 6	Comprimés	CPRG	7 mM	
7	Liquide	Diluant du substrat, Tampon	100 mM	

- a. Les puits sont numérotés consécutivement, depuis l'extrémité la plus large de la cartouche.
- b. Valeur nominale par test à la fabrication.
- c. Le titre de l'anticorps et l'activité du conjugué varient selon les lots.

Figure 26 : Les constituants de réactifs DGNA Flex®

III.1.1.2. Calibrateur de la substance, SIMENS référence : DC22B

Le Calibrateur des médicaments est un produit de diagnostic in vitro destiné à étalonner plusieurs méthodes, parmi ces méthodes, celle de la digoxine, c'est un produit liquide à base de sérum humain contenant plusieurs médicaments à des concentrations bien déterminées, celles-ci sont précisées dans le prospectus de chaque lot.(29)

III.1.1.3. Matériel de contrôle de qualité (interne et inter-laboratoires) :

Un contrôle de qualité est un échantillon biologique commercialisé de concentration connue. L'utilisation des produits de contrôle de la qualité est indiquée pour évaluer de façon objective la précision des méthodes et des techniques utilisées et fait partie intégrante des bonnes pratiques de laboratoire. Plusieurs concentrations sont disponibles pour permettre la surveillance de la fiabilité du système d'analyse.

III.1.2. Equipements et consommables :

1 : Automate :

L'automate utilisé pour le dosage de la digoxinémie est un système de chimie clinique SIEMENS Dimension® EXL200.



Figure 27 : Automate SIEMENS Dimension® EXL200.

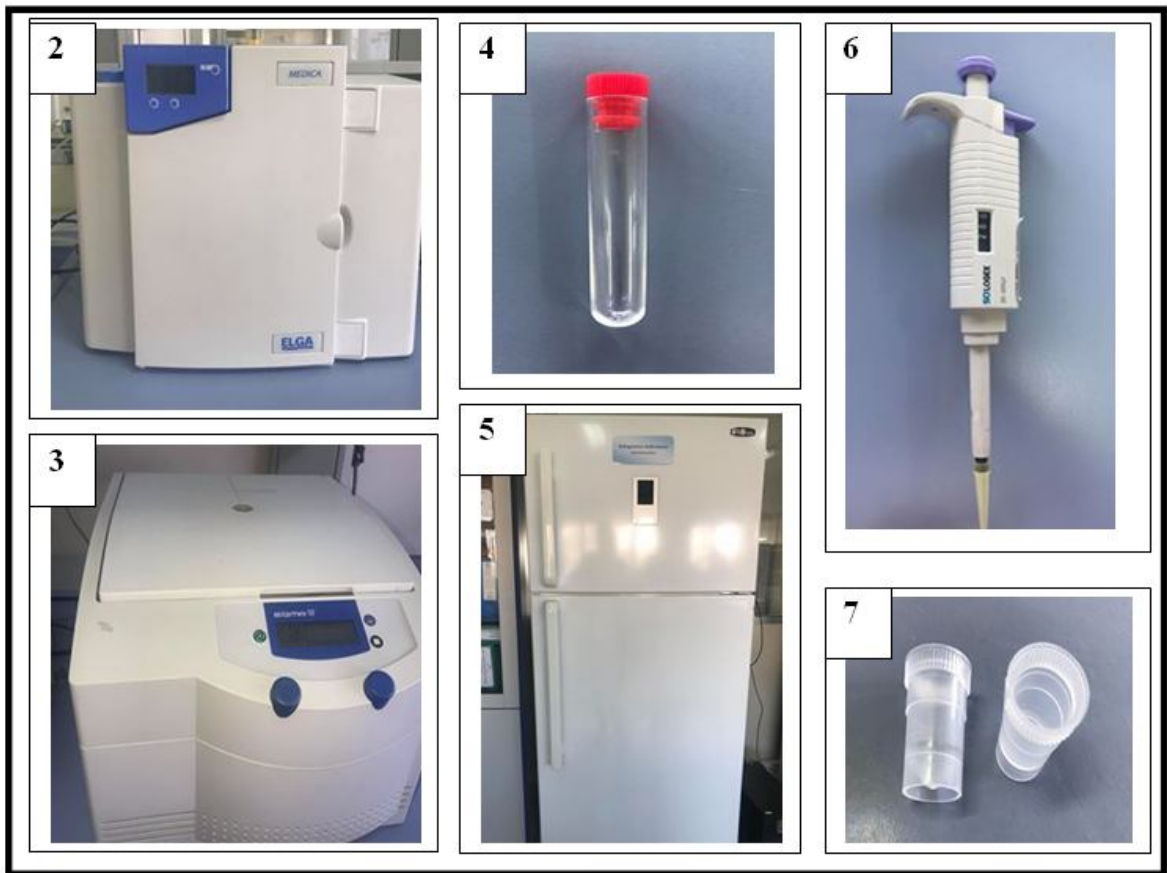


Figure 28: Equipement et consommables nécessaire pour la réalisation de l'essai

- 2 : Station d'épuration d'eau : **ELGA®**
- 3 : Centrifugeuse **SIGMA®**
- 4 : Tube sec
- 5 : Réfrigérateur de conservation des réactifs et des échantillons
- 6 : Micropipettes réglables
- 7 : Cupules ou godets de dosage

III.1.3 : Echantillons biologiques à analyser:

Il s'agit du Sang, Plasma ou Sérum des malades prélevés pour la détermination de la digoxinémie.

III.2. Méthode :

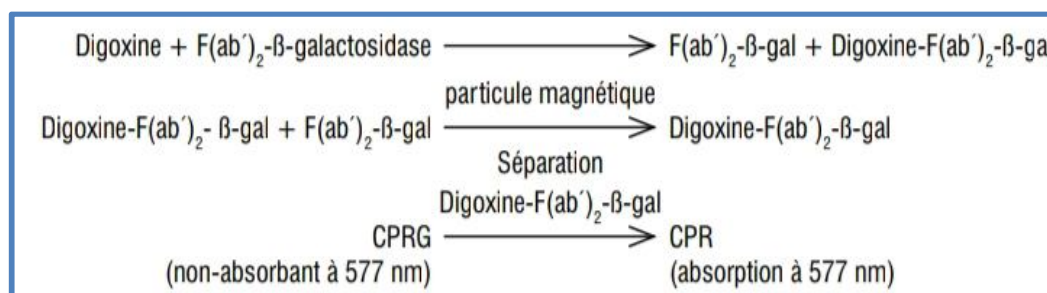
III.2.1. Technique de dosage utilisée :

III.2.1.1. Principe :

La méthode de dosage de la digoxine utilise une technique d'immuno-dosage dans laquelle des conjugués anticorps-enzyme libres et liés à la digoxine sont séparés à l'aide de particules magnétiques. La chimie de la DGNA est optimisée pour la mesure de l'activité de la β -galactosidase. On a ajouté de l'acétate de magnésium pour activer l'enzyme et un tampon d'acide N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-1-ethanesulfonique (HEPES) pour fournir un pH optimal.

La méthodologie DGNA consiste à mélanger le réactif du conjugué de l'anticorps avec le sérum ou le plasma du patient. Le réactif du conjugué de l'anticorps utilise le fragment F(ab')₂ de l'anticorps pour éliminer l'interférence existant avec le facteur Rhumatoïde.

La digoxine présente dans l'échantillon est liée par la F(ab')₂- β -galactosidase dans le réactif du conjugué de l'anticorps. Les particules magnétiques recouvertes d'ouabaine, l'analogue de la digoxine, sont ajoutées pour lier le conjugué anticorps-enzyme libre (non lié).



Le mélange réactionnel est ensuite séparé de façon magnétique.

Après la séparation, le surnageant contenant le complexe digoxine-anticorps-enzyme est transféré et mélangé à un substrat. La partie β -galactosidase (b-gal) du complexe digoxine-F(ab')₂- β -galactosidase catalyse l'hydrolyse du chlorophénol- β -D-galactopyranoside (CPRG) en rouge de chlorophénol (CPR).

Le changement d'absorbance à 577 nm dû à la formation de CPR est directement Proportionnel à l'activité de la β -galactosidase. Comme la β -galactosidase n'est pas présente dans le sérum, son activité est directement proportionnelle à la digoxine présente dans l'échantillon du patient et se mesure grâce à une technique cinétique bi chromatique (577, 700 nm). (28)

III.2.1.2. Performance de la méthode d'analyse :**Tableau 3:** performance de la méthode d'analyse (28)

Médicament	Sensibilité ($\mu\text{g/ml}$)	Linéarité ($\mu\text{g/ml}$)
Digoxine	0.2	0.2 - 5

III.2.2. Procédure de dosage utilisée au centre national de toxicologie : processus analytique**III.2.2.1. Prélèvement**

Le sérum et le plasma hépariné peuvent être prélevés au moyen des procédures recommandées de prélèvement d'échantillons sanguins pour diagnostic par ponction veineuse. Généralement les patients sont prélevés au laboratoire lorsqu'il s'agit d'un suivi thérapeutique, et ils sont, bien évidemment, prélevés à l'hôpital lorsqu'il s'agit d'une intoxication à la digoxine.

III.2.2.2. Réception des Prélèvements :

- ✓ Un prélèvement reçu doit répondre à certaines exigences en termes de conformité :
- Le tube doit porter clairement et lisiblement le nom et le prénom du patient.
- le tube est acheminé au laboratoire en respectant les températures et les délais de conservations :
- * Pendant maximum 8 heures entre 20 et 25 °C.
- * Pendant maximum 7 jours entre 2 et 8 °C (après centrifugation et récupération de plasma /sérum).
- * Pendant maximum 3 semaines congelés a -20 °C ou moins (toujours après centrifugation et récupération de plasma /sérum).

- ✓ Le prélèvement doit être accompagné d'une demande d'analyse.

III.2.2.3. Interrogatoire :

La collecte des renseignements concernant le patient est effectuée à l'aide d'une fiche de renseignement préétablie à notre niveau comportant les informations suivantes :

- Identification de patient : Nom et prénom, âge sexe, profession, numéro de téléphone.
- Motif de l'analyse (intoxication, suivi thérapeutique).
- Etat clinique et biologiques.

- Posologie.
- Rythme de prise.
- Date du début du traitement.
- Date de la dernière prise.
- Heure et la date du prélèvement.
- Médicaments associés.

III.2.2.4. Prétraitement et conservation :

Le prélèvement primaire est prétraité par une centrifugation à 3000 tours/min pendant 3 min (étape non critique le but est de séparer le plasma ou le sérum de culot globulaire).

Selon le contexte :

- ✓ Si le dosage rentre dans le cadre de l'urgence toxicologique (intoxication) le biologiste de laboratoire lance immédiatement l'analyse.
- ✓ Si le dosage rentre dans le cadre de suivi thérapeutique, le plasma ou le sérum est congelé dans un tube scellé et étiqueté, placé dans le réfrigérateur de conservation jusqu'au jour de l'analyse.

III.2.2.5. Déroulement de l'essai : étapes de dosage proprement dit :

Avant de parler du dosage de l'échantillon, il faut d'abord indiquer les étapes antérieures nécessaires pour assurer la qualité de ces résultats :

Pour assurer la qualité des résultats, le système est vérifié en permanence chaque mois par les contrôles de qualité interlaboratoires et par les critères d'acceptabilité de la courbe de calibration et chaque jour par les contrôles de qualité interne.

L'essai se déroule selon les étapes suivantes :

- Vérifier ou lancer une calibration : les résultats de calibration sont rapportés sur la fiche « Rapport de calibration ». (Figure 29)
- Lancer les contrôles de qualité.
- Lancer l'échantillon à analyser.

III.2.2.5. 1. Etalonnage ou calibration

La courbe d'étalonnage est mensuellement établie en utilisant le Calibrateur dédié pour cette méthode, il est constitué de Cinq niveaux de concentrations ascendantes en DGNA :

- Niveau 1 = 0.00 ng/ml

- Niveau 2 = 0.60 ng/ml
- Niveau 3 = 1.20 ng/ml
- Niveau 4 = 2.50 ng/ml
- Niveau 5 = 5.00 ng/ml

Voici un exemple d'un Rapport de calibration de la Digoxine :

```

RAPPORTE DE L'ETALONNAGE
Numero de série de l'instrument: 270114

METHODE: DGNA          LOT: ██████████
PRODUIT ETAL./LOT: ██████████ - DI

Etat:          ETALONNE
Préparé par:   ██████████
Date prépar:   01/30/20 11:08 AM
Accepté par:   ██████████
Date validation: 01/30/20 11:31 AM
Mode validation: MANUEL
Etat PVAE:

ID etal: 2001301131.DGNA.BA0169

Unités:        ng/mL
Calcul:        LOGIT

Coefficients d'étalonnage
C0: -52.7873
C1: 680.6878
C2: -2.6454
C3: 16.0027
C4: 0.5000

NIVEAU  1      2      3      4      5
-----
FLAC     0.00   0.62   1.22   2.48   5.14
MOY.     0.019   0.565  1.265  2.470  5.141
SD        0.010   0.009  0.061  0.025  0.045
#1        0.01    0.56   1.22   2.49   5.11
#2        0.03    0.57   1.31   2.45   5.17
#3        ***     ***     ***     ***     ***
#4        ***     ***     ***     ***     ***
#5        ***     ***     ***     ***     ***

Statistiques
-----
m = 1.000
b = 0.000
r = 1.000
    
```

Figure 29: Rapport de calibration.

❖ Les critères d'acceptation d'une calibration (32)

Une calibration lancée selon le schéma précédant n'est conforme que lorsque les critères suivants sont inclus dans les intervalles d'acceptation :

- La pente « m » doit être comprise entre 0.95 et 1.05

- L'Ordonnée à l' origine « b » doit être non cliniquement significatif.
- Le Coefficient de corrélation « r » doit être supérieure à 0.99

Donc : $0.990 < r < 1.000$ $-1 < b < 1$ $0.95 < m < 1.05$

❖ La fréquence d'étalonnage :

La calibration est programmée au moins une fois par mois pour le même lot.

❖ Un nouvel étalonnage est requis :

- Pour chaque nouveau lot de réactif.
- Après une maintenance ou une réparation majeure.
- En fonction des résultats de contrôle qualité. (28)

III.2.2.5. 2. Contrôle de qualité internes :

Il faut analyser au moins une fois par jours d'utilisation, deux niveaux de contrôle qualité interne ,aux concentrations connues de digoxine.(30) (31)

III.2.2.5. 3. Contrôle de qualité interlaboratoires :

Le laboratoire doit surveiller la qualité de sa performance en la comparant avec les prestations d'autres laboratoires par la participation à des comparaisons inter laboratoires. (41)

L'ISO/CEI 17025 exige que les organismes d'accréditation tiennent compte de la participation et de la performance des laboratoires aux essais inter-laboratoires

Rappelons que Le Centre National de Toxicologie est accrédités pour trois paramètres :

Carbamazépine, Phénobarbital et Acide valproïque.

Biorad (L'Organisateur des essais inter-laboratoires) met chaque année, à disposition de ses adhérents, des campagnes de comparaisons inter-laboratoires. Ces campagnes de 12 mois débutent en mai de chaque année et s'achèvent en Avril de l'année suivante.

Les essais sont réalisés selon un calendrier fixé par cet organisme avec des délais de 10J.

III.2.2.5. 4. Echantillon à analyser :

Les échantillons sont lancés en suivant l'instruction : « Lancer les échantillons pour le dosage des médicaments par automate ». Annexe n° 1.

L'instrument calcule et imprime automatiquement la concentration de la digoxine en ng/ml.

III.2.2.6. Enregistrement des résultats

- Les résultats d'analyses sont rapportés sur le bloc note et sur le registre de résultats de l'unité.
- Les résultats des contrôles qualité interne sont imprimés et conservés dans un classeur.
- Les résultats des contrôles qualité inter-laboratoire sont rapportés sur le bloc note et les versions imprimée sont conservés dans un classeur.

III.2.2.7. Analyse des données

- Le responsable de l'unité vérifie :

- L'acceptabilité de calibration.
- La conformité des contrôles de qualité internes effectués.
- La conformité des contrôles de qualité inter-laboratoire effectués.

III.2.2.8. Elaboration du rapport de résultat final :

Le manipulateur élabore à partir de la fiche de renseignement un rapport selon un modèle préétabli de fiche de résultat qui contient l'identification du patient et le résultat.

La fourchette thérapeutique de la digoxine est mentionnée dans le tableau suivant :

Tableau 04: La fourchette thérapeutique de la digoxine

Médicament	Fourchette thérapeutique (ng/ml)
Digoxine	0.9 – 2

Les concentrations thérapeutiques de la digoxine varient de façon significative selon chaque individu. Un domaine de 0.90 – 2.00 ng/ml [1.15 – 2.56 nmol/l] inclut des concentrations efficaces dans le sérum pour de nombreux patients ; toutefois, certains individus tirent un

meilleur bénéfice du traitement à des concentrations situées en dehors de ce domaine. Des concentrations supérieures à 2.00 ng/ml [2.56 nmol/l] sont souvent associées à des symptômes toxiques. (28)

Linéarité : 0.2 – 5 ng/ml

- Les échantillons renvoyant des résultats supérieurs à 5.00 ng/ml doivent être répétés à la dilution.

Les résultats inférieurs à 0.20 ng/ml doivent être signalés comme « inférieurs à 0.20 ng/ml » et non pas sous forme de valeur numérique. (28)

III.2.2. 9. Remise des résultats :

Après validation et signature des résultats par le responsable de l'unité, la copie originale du rapport est enregistrée au secrétariat du laboratoire, et transmise au demandeur (courrier, fax, main à main).

III.2.3. Application de la méthode de dosage aux patients :

Nous avons appliqué la méthode décrite dans le chapitre précédant sur les demandes de dosage de la Digoxine effectués dans le cadre du diagnostic d'une intoxication chronique ou dans le cadre de suivi thérapeutique pharmacologique. Notre effectif est constitué de 47 cas, ces cas sont reçus au centre national de toxicologie de Dely Brahim à Alger

III.2.3.1. Données recueillies à la réception :

Les données recueillies à la réception sont résumées dans les tableaux ci-après :

III.2.3.1.1. Intoxication à la digoxine :

Tableau 05 : Données des patients présentant une intoxication chronique probable à la digoxine

Numé- ro d'ord- re	Age	se- xe	Patholo- gie	Pathologie associé	Signes cliniques	Traitem- ent	ECG	Service demand- eur	Bilan biologi- que
01	78 ans	M	Fibrilla- tion Auricu- laire (FA)	Antécédent d'une tumeur vésicale complicée d'une insuffisance rénale aigue	Douleurs thoracique aigue	Digoxine	ECG :ST négatif étendu	Urologie	-Créati- nine a =100 mg/l -K+ =6 meq/l Tropon- ine trois fois la normale
02	82 ans	F	FA	Diabète Hypertensio n Antécédents d'AVC	Asthénie vomissement	Digoxine Sintrom	Brady FA à 40 battement/ mn	Cardiolo- gie	/
03	77 ans	F	FA	Diabète Hypertens- ion	Douleurs abdominales Vomissement	Digoxine Sintrom	Fa 80 b/mn	Cardiolo- gie	Bilan rénale normal
04	12 ans	F	Syndrome d'Alstrom qui associe : polyen- docrinop- athie Attente cardiaque (Insufis- sance cardiaque) Retard mentale Cécité Obésité IR		Hypotension artérielle réfractaire, bradycardie, vomissement	Digoxine Aspégic Captopril Furosem- ide Spiro- lactone Levothy- roxine	/	Pédiatrie	/
05	77ans	F	FA	Diabète Hyperten- sion		Insuline Irbésartan Sintrom Digoxine	/	Cardiolo- gie	/
06	83ans	F	FA	Diabète Hyperten- sion IRC	IR Aigue		bradyFA	Cardiolo- gie	
07	88 ans	F	FA	Œdème pulmonaire aigu		0.25mg/j	/	Urgences	/
08	75 ans	F	FA	Diabète Hyperten- sion	AVC ischémique Bradycardie	Digoxine 0.25mg/j	Bradycardi- e a 45b/mn	Urgences	/
09	73 ans	F	FA	Rétrécissem- ent mitrale modérée	Epi- gastralgies Vomissement	Digoxine	Cupule digitalique Trouble de	Cardiologi- e	TA 110/70 Urée =1.26 g/L

					s obnubilation		conduction BAV		Creat= 26 mg/l Clearance à la créatinine =27%
10	43 ans	F	FA		Pneumopathi e nosocomiale coma	Digoxine	Bradycardi e 40b/mn	Service REA	
11	56 ans	F	FA	IRC	Nausée vomissement s Douleurs abdominales	/	/	Cardiologi e	/
12	51 ans	F	Double remplace ment valvulaire	/	/	1cp +3 ampoules sur 36 h	/	REA	/
13	60 ans	F	FA Poly valvulo- pathie	/	Tricuspid e importante Maladie mitrale modérée en décompensati on droite	Digoxine 0.25mg/j	FA régulière avec bigéminism e	/	Na=139 Meq/L K=4.18 Meq/L Urée= 0.45g/l Hb=7.3
14	86ans	F	FA Triple potage cardiaque	HTA IR	Asthénie Diarrhée Douleurs abdominales Agitation délire	Digoxine 0.25mg/J	ST négatif	/	Urée=3.3 g/L Créatinine =30mg/l Clairance a la créatinine =19ml/mn Na=129 Meq/L K= 6.8 meq/l

15	79ans	F	FA Remplacement valvulaire	IR	Diarrhée vomissement douleurs abdominal diffuse	Digoxine	/	/	/
16	77 ans	F	Pathologie cardiaque	AVC ischémique et IDM DNID Adénocarc- inome rectale	Trouble conscience avec déshydratio n	digoxine Furosé- mide araII Sintrom	/	Service REA	/
17	76 ans	F	FA	HTA Diabète IRC	Anorexie Nausée Diarrhée	Posologie : 1cpl/48h pendant 10j Puis 1CP/J puis 1,5 cp puis 2cp/j en 15 jours	BradyFA a 25bpm	Cardiolo- gie	/
18	83 ans	F	ACFA	Antécédents de : AVC depuis 9ans HTA Diabète IRC	trouble de conscience, encéphalopat hie hyper urémique probable	1/2cp de digoxine 0.25 mg par jour5j/7j Sintron 1/2cp/j Insuline	A l'ECG présente brady FA 40 à50 bpm	REA	Clairance a la créatinine = 12ml/mn Urée 3.46g/l Créatinine =51 mg/l
19	88 ans	F	FA	HTA, IR	Asthénie Vertige Bloc Auriculo- ventriculaire	Digoxine 0,25mg /j Bisoprolo l Sintron	Début de traitement de puis 8ans	Service Cardio- logie	Créatinine =16mg/l
20	5ans et demi	F	Cardiopat hie congénital Type CAV canal atrio - ventriculai re complet	Insuffisance rénale	vomissement	digoxine Lasilix Spironola ctone Sildénafil (Viagra) Captopril	Bloc de branche gauche complet FC=56 bpm	Pédiatrie	Urée 1.56 g/l Creat= 33mg/l Na= 113meq/l K= 6.1meq/l
21	70ans	M	ACFA	/	Nausée vomissement vertige	1/2cp de 0.25mg 5j /7j	ESV Cupule digitalique	Cardiologi e	K= 3.4meq/l Créatinine =10mg/l
22	75 ans	F	ACFA	HTA DNID	/	/	Cupule digitalique Bradycardi e sinusale	Clinique privé	/

23	86 ans	F	ACFA	/	Bradycardie	/	/	Urgence	Hyperkaliémie 8meq/l
24	68 ans	F	FA	/	Inappétence vomissement	0.25mg/j Sintron Captopril	3mois	Urgence	/
25	44 ans	F	Tachycardie Maladie mitrale Remplacement valvulaire et mitrale	/	tachycardie	0.5 mg/12h en IV	Bigéminisme extrasystole	REA	/
26	73 ans	F	FA	/	/	/	/	REA	/
27	17 ans	F	cardiopathie	/	Vomissement douleurs abdominales	/	/	Pédiatrie	/

28	87	M	Cardiopathie arythmogène	HTA		Digoxine Sintron	BAV complet	cardiologie	/
29	16 ans	F	Tachycardie sinusale	/	Douleurs abdominale Vomissement asthénie	Digoxine :1/2 cp/j	/	Service urgences	/
30	61 ans	H	Cardiopathie	IR		Sous digoxine depuis 11j	ESV multiples	cardiologie	/
31	68 ans	H	Cardiopathie	DND		Digoxine Bisoprolol	Bradycardie	Urgences médico-chirurgicales	/
32	35 ans	H	Cardiopathie	/	Asthénie intense		ESV multiples (extrasystole)	urgences	/
33	71 ans	F	Palpita-		Epigastralgie	Digoxine	Cupule	urgences	/

			tions		palpitation	Amiord- arone Sintrom Furosé- mide	digitalique Bradycardie		
34	64 ans	F	Brady AC/FA		Trouble visuel Vomisse- ment Douleurs abdominales		FA avec ESV en bigéminisme sous décalage diffus du segment ST	Service cardiolo- gie et affection cardio- vasculair e	/
35	85 ans	M	FA		Perte de conscience Nausée vomissement			Cardio- logie	/
36	59 ans	F	FA	IRC	Nausée vomissement Douleurs abdominales			Cardio- logie	/
37	2mois	M	Tachycardi e supra ventriculai re révélée en anténatal		vomissement post prandiale	Digoxine 7,5µg/kg/ j Amioidar one 250µg/kj /j		Cardio- logie	/
38	58 ans	M	Remplace ment valvulaire		Décompensa tion cardiaque globale	Digoxine 0.25 Captopril Sintrom		Cardio- logie	/

III.2.3.1.2. Suivi thérapeutique :

Tableau 06 : Données des patients suivis.

Numé ro d'ord re	Age	S E X E	pathologie	Pathologie associé	Traitement	Posologie	Durée de traiteme nt	Service demandeu r
01	76 ans	M	ACFA	HTA Diabète type 2	Irbésartan 150mg Furosémide :40 mg	0.125 mg/j	/	Cardiolo- gie
02	20 ans	F	Malformation congénitale cardiaque CAV Remplacement	Inflammati on de la thyroïde	Bisoprolol 12.5mg/j	Digoxine 0.25mg/j	16 ans avec des ruptures	Cardiolo- gie

			de valve mitrale il ya 2ans					
03	65 ans	F	Cardiopathie	HTA DNID épilepsie	Sintrom (Acénocoumarol) Amlodipine Metformine Gliclazid Lamotrigine	Posologie : ½ cp/j (0.125 mg/j) en rythme de 5J/7j	Durée de début de traitement :7 ans	Médecine interne
04	67 ans	M	cardiopathie Tachycardie		Furosémide : 40mg/j Amiodarone : 400mg /j Sintrom 4mg/j	Posologie : ½ cp/j (0.125mg/j) en rythme de 5J/7j	Depuis une année	Cardiologie
05	2mois Et demi	F	Arythmie	/		0.3mg/j	Durée de traitement : 2mois	pédiatrie
06	62 ans	F	ACFA	HTA, DNID Antecedants d'AVC ischémique Depuis 15j Et IDM depuis 18 j	Glucophage Valsartan Aspegic	Posologie 1cp UN JOUR /2	Début de traitement : 1semaine	REA
07	28 ans f.ence inte en 7 ^{ème} mois	F	Tachycardie foetale	/	/	5µg/0,1ml Posologie : Suivi1:0,25 ml /j Suivi 2 : 0,5 ml /j Suivi 3 :1ml/j Suivi 4 :2ml/J Suivi 5 : 2,5 ml/j	1semaine d'intervalle entre deux dosages consécutifs	Gynécologie
08	2mois	M	TSV Tachycardie supra ventriculaire palpitation	/	/	0,8 mg/j La posologie chez l'enfant de moins de 12kg est de 15µg/kg Son poids est d'environ 5Kg donc posologie 80 µg/j=0,8mg/j	Date de début de traitement 45 jours	pédiatrie
09	74 ans	F	arythmie		Sintrom Atenolol Metformine Zolpidem	0.25mg/j	1mois	Cardiologie

III.2.4. Caractéristiques de la population générale étudiée

III.2.4.1. Répartition des malades selon l'âge :

La figure N°30 montre la fréquence relative des malades réparties sur trois tranches d'âge, à savoir enfants, adultes et sujets âgés de plus de 60 ans.

- Le tableau ci-dessous montre une prescription plus fréquente de la digoxine chez les sujets âgés soit 63.8% des cas reçus.
- L'âge moyen de nos patients est 35 ans avec des extrêmes de 2 mois et 88 ans.

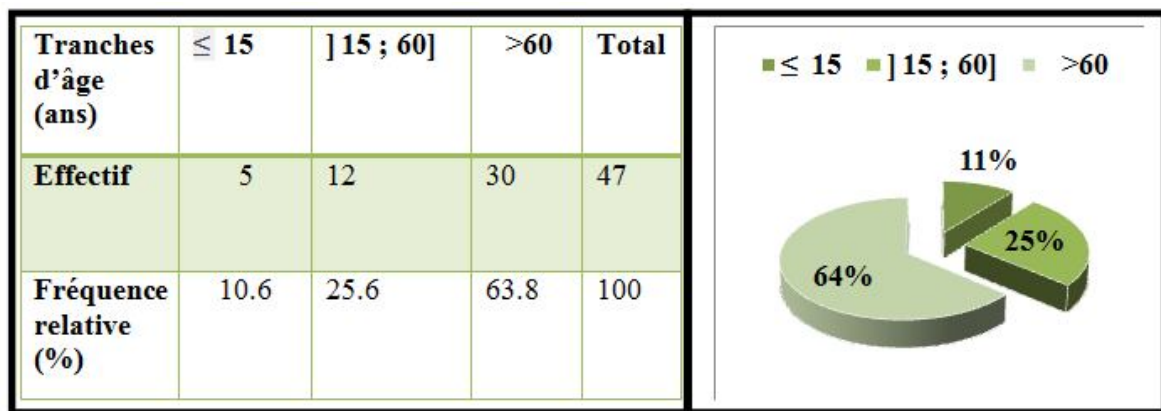


Figure 30: La répartition des patients selon l'âge.

III.2.4.2. Répartition selon le sexe :

La figure suivante montre la répartition de la population selon le sexe.

On observe une nette prédominance féminine dans la population des cardiopathes étudiée (74.5 % des cas).

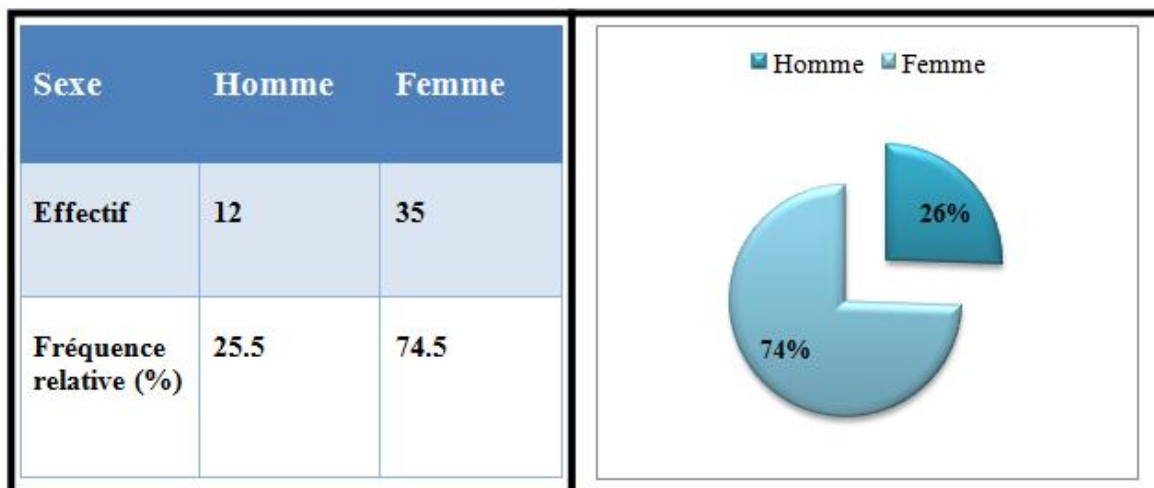


Figure 31: Répartition de la population selon le sexe

III.2.4.3. Répartition de la population selon le service demandeur :

La classification de la provenance des demandes d’analyse par services montre que la demande d’analyse parvient dans 44,7% des cas du service de Cardiologie (Figure 32)

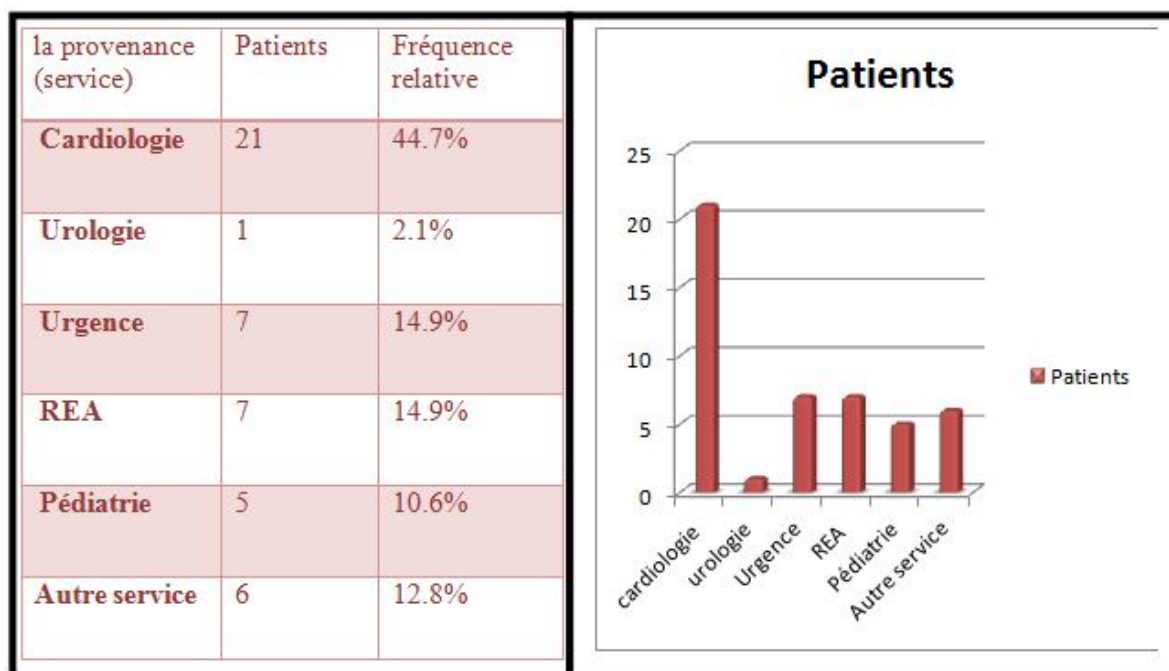


Figure 32 : Répartition de la population selon le service demandeur.

III.2.4.4. Répartition de la population selon la co-morbidité ou antécédents pathologiques :

On observe de la figure 33 que, les co-morbidités les plus fréquentes chez les patients étudiés sont :

- L'HTA (28%)
- Le Diabète (26%)
- L'IR (24%)

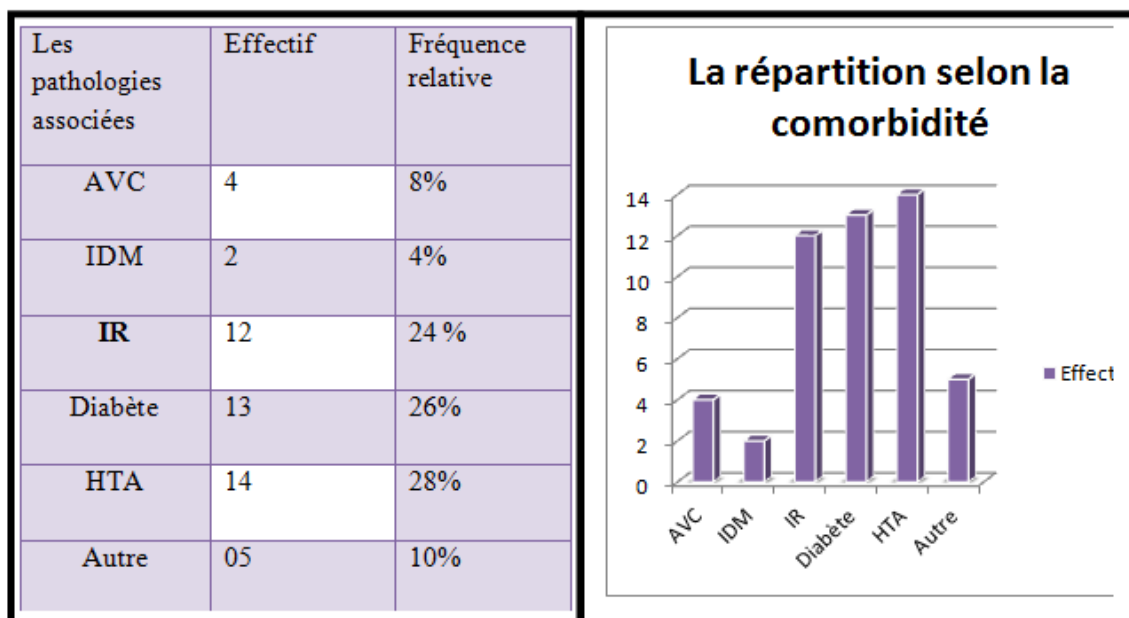


Figure 33: répartition de la population en fonction des antécédents pathologiques.

III.2.4.5. Répartition de la population selon l'indication au traitement par la digoxine :

D'après la figure 34, Nos résultats confirment que la fibrillation auriculaire constitue l'indication la plus importante de la digoxine (54% des cas).

Les données recueillies dans ce contexte sont résumées dans la figure suivante:

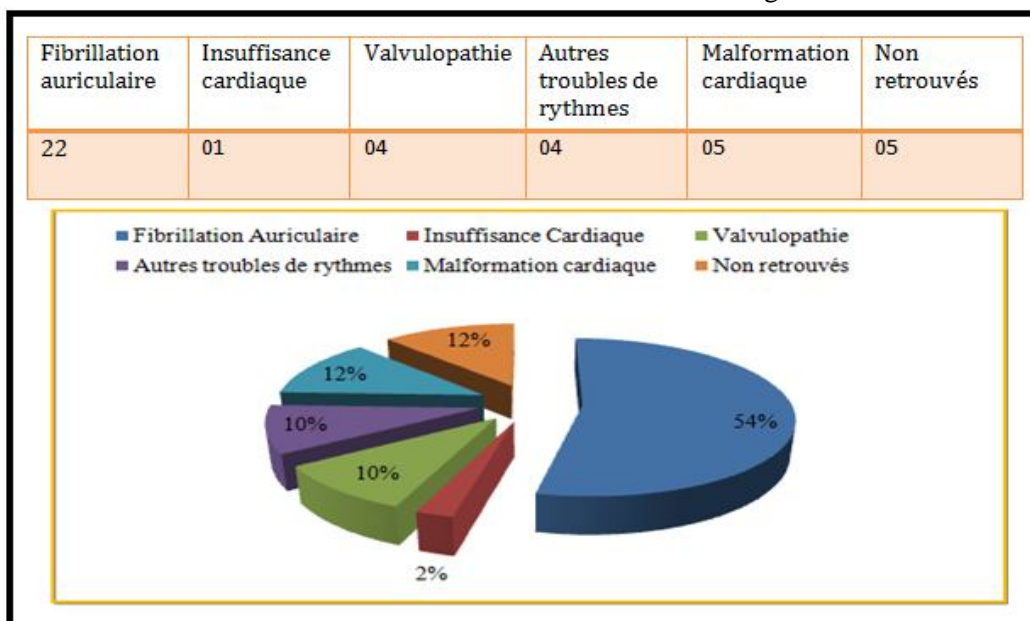


Figure 34: Indication de la digoxine dans la population étudiée.

III.2.4.6. Répartition de la population en fonction du motif d'analyse :

Les demandes de dosage de la digoxine sont classées en deux types selon le motif en question :

- Analyse dans le cadre d'un suivi thérapeutique
- Analyse dans le cadre de l'urgence toxicologique à la recherche d'une intoxication aigue ou chronique, cette dernière est la plus fréquente.

Nos cas étudiés sont constitués de 38 cas de surdosages chroniques probables (ou intoxication chronique) et 09 cas de suivis thérapeutiques pharmacologique.

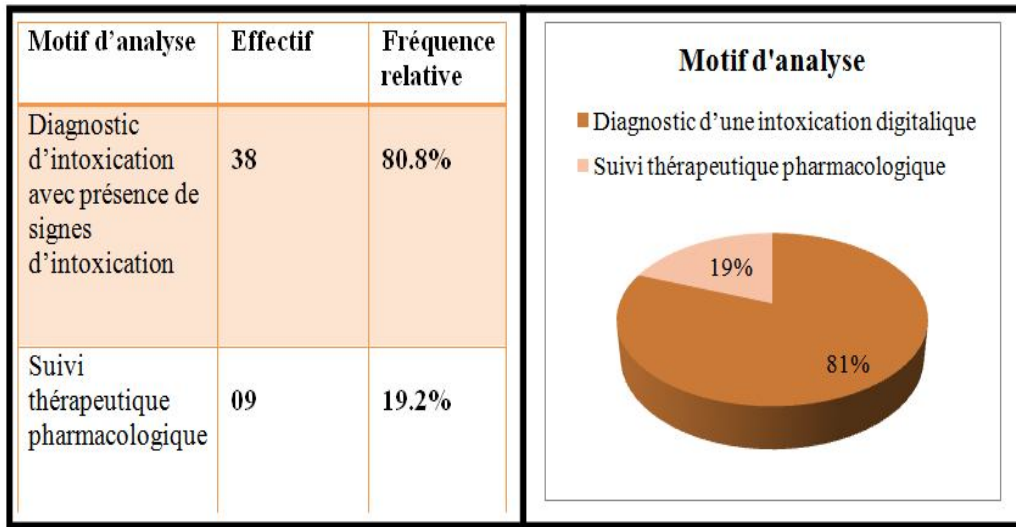


Figure 35:Répartition de la population en fonction du motif d'analyse.

IV. Résultats-discussion :

IV.1.Résultats :

Assurance de qualité des résultats :

La qualité des résultats du dosage de la Digoxine dans le sang est assurée par :

- Les contrôles de qualité internes
- Les contrôles de qualité inter-laboratoires

IV.1.1. Résultats de contrôle de qualité :

IV.1.1. 1. Résultats de contrôle de qualité interne

➤ **Niveau 1 :**

L'intervalle de référence de contrôle de qualité niveau faible est précisé dans le tableau ci-après :

Tableau 07: Intervalle de référence de Contrôle de qualité niveau 1

CQ	Intervalle de référence (ng/ml)
Niveau 1	[0.33 - 0.74]

Voici les résultats de contrôles de qualité internes niveau 1:

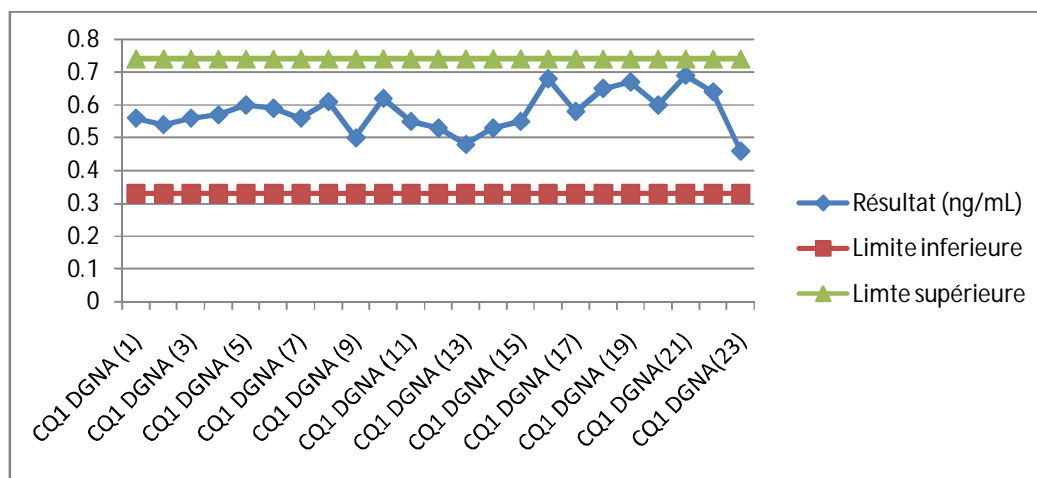


Figure 36: Répartition des résultats de contrôle de qualité internes niveau 1.

➤ **Niveau 2 :**

L'intervalle de référence de contrôle de qualité niveau moyen est mentionné dans le tableau ci-après :

Tableau 08 : Intervalle de référence de Contrôle de qualité niveau 2.

CQ	Intervalle de référence (ng/ml)
Niveau 2	[1.26 - 1.8]

Les résultats sont résumés sur le graphique suivant :

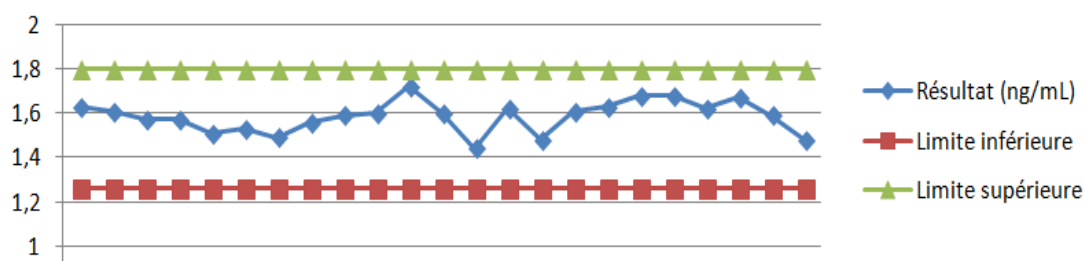


Figure 37 : Répartition des résultats de contrôles de qualité internes niveau 2

➤ **Niveau 3 :**

L'intervalle de référence de contrôle de qualité niveau élevé est mentionné dans le tableau ci-après :

Tableau 09: Intervalle de référence de Contrôle de qualité niveau 3.

CQ	Intervalle de référence (ng/ml)
Niveau 3	[2.52 – 3.31]

Les résultats sont répartis comme suit :

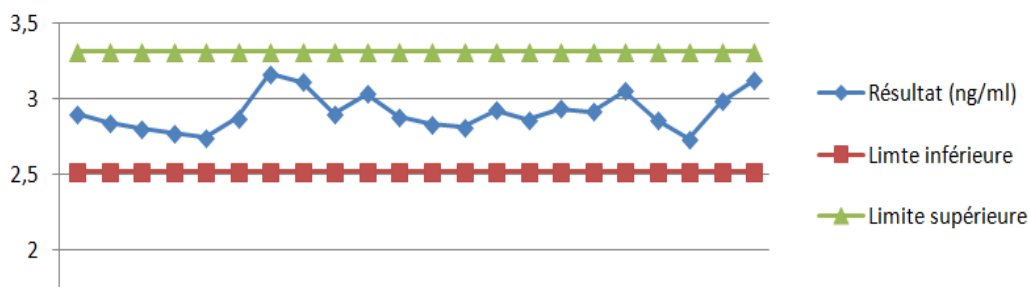


Figure 38: Répartition des résultats de contrôles de qualité internes niveau 3

Les résultats de contrôles de qualités interne des trois niveaux apparus sur les trois graphiques précédents sont considérés comme conformes et satisfaisants du moment qu'ils sont inclus dans les intervalles de référence.

IV.1.1. 2. Résultats de contrôle qualité inter-laboratoire :

Le résultat de contrôle qualité inter laboratoires est comparé à celui des autres laboratoires qui utilisent le même équipement et/ou la même méthode.

- Interprétation des résultats de contrôles inter laboratoires :

L'interprétation des résultats se fait en fonction de Z-Score.

Le Z-Score est un moyen statistique qui nous permet de dire à combien d'écart-types, en dessus ou en dessous de la moyenne, se situe un échantillon d'une série de données.

Pour le calculer, on aura besoin de trouver la moyenne, la variance et l'écart-type

Trois cas de figure de résultats sont possibles :

- Un résultat conforme pour un Z-score inférieur à 2: $|Z| < 2$
- Un résultat potentiellement conforme (zone d'alarme) pour un Z-score situé entre 2 et 3 : $2 < |Z| < 3$
- Un résultat non conforme pour un Z-score supérieur a 3 : $|Z| > 3$

- Etablissement de carte de contrôle:

Une répartition annuelle de z-score est établie en tenant compte de la limite maximale (+3) et la limite minimale (-3)

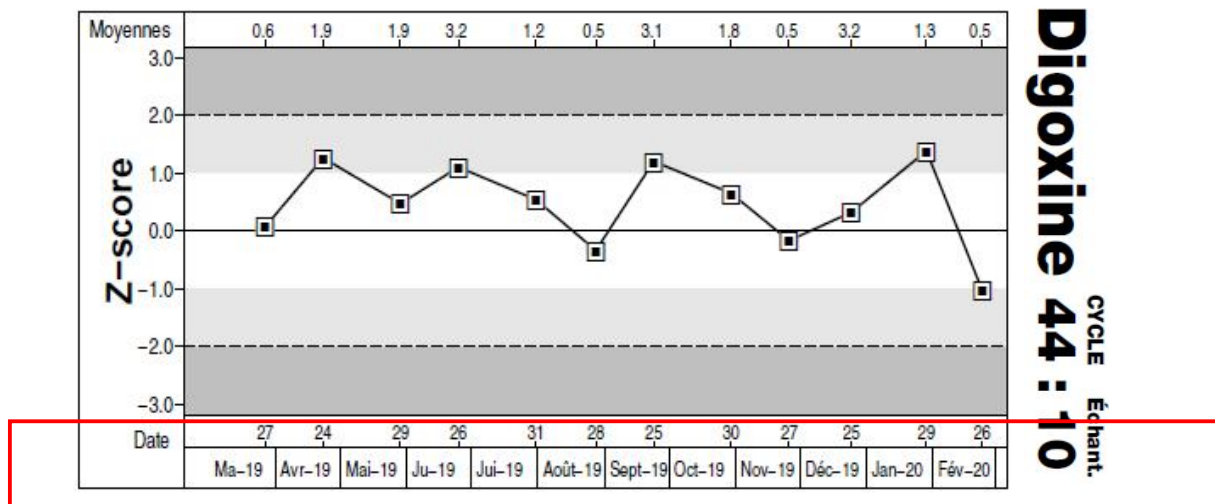


Figure39: Résultats de Z-score entre Mars 2019 et février 2020

Nos résultats de Z-Score du dernier cycle de contrôle qualité inter-laboratoire (cycle 44) se montrent très satisfaisants, tous les Z-Score sont inférieurs à 2 (IZI <2) tel qu'il est indiqué sur la carte de contrôle précédente.

Le contrôle inter-laboratoire se montre un outil incontournable pour assurer et rassurer le bon fonctionnement du processus analytique en général, il garde une place assez importante dans l'assurance de la qualité des résultats.

IV .1.2. Résultats de digoxinémies :

Les résultats de dosage obtenus sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

IV .1.2. 1. Diagnostic de l'intoxication digitalique :

Tableau 10 : Résultats de digoxinémie pour le diagnostic de l'intoxication digitalique.

Numéro d'ordre	Digoxinémie (ng /mL)	Numéro d'ordre	Digoxinémie (ng /mL)	Numéro d'ordre	Digoxinémie (ng /mL)
01	4.68	14	2.02	27	2.99
02	1.27	15	4.07	28	1.38
03	3.18	16	2.97	29	1.29
04	5.47	17	3.04	30	0.86
05	2.99	18	2.45	31	1.36
06	5.95	19	4.13	32	0.91
07	3.92	20	5		1.56
08	1.50	21	2	34	1.8
09	3.76	22	3.20	35	1.02
10	2.56	23	4.45	36	1.95
11	1.95	24	3.19	37	1.2
12	2.44	25	2.44	38	1.23
13	0.59	26	2.98	/	/

IV .1.2. 2. Suivi thérapeutique pharmacologique :

Tableau 11 : Résultats de digoxinémie pour le suivi thérapeutique pharmacologique

Numéro d'ordre	Digoxinémie
01	DGNA =0.51 ng/ml
02	DGNA =0.68 ng/ml
03	DGNA =0.51 ng/ml
04	DGNA =0.53 ng/ml
05	DGNA =1.09 ng/ml
06	DGNA =0.28 ng/ml
07	DGNA 1 <0. 2 ng/ml (=0,07 ng/ml) DGNA 2 < 0.2 ng/ml (=0,11 ng/ml) DGNA 3 =0,2 ng/ml DGNA 4 =0,26 ng/ml DGNA 5 =0,31 ng/ml
08	DGNA =0,94 ng/ml
09	DGNA =1.30 ng/ml

IV.2. Distribution des résultats obtenus selon la fourchette thérapeutique

Pour une bonne interprétation des taux plasmatiques nous avons répartis les valeurs obtenues en trois classes :

- ✓ Des valeurs en dessous de la fourchette thérapeutique (sous dosage)
- ✓ Des valeurs dans la fourchette thérapeutique (valeurs thérapeutiques)
- ✓ Des valeurs au dessus de la fourchette thérapeutique (surdosage chronique ou intoxication)

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques diffèrent selon les individus, La fourchette thérapeutique pour la digoxine est de 0.9 à 2 (ng/ml).

On a remarqué que :

- ✓ **49 %** de la population ont une digoxinémie supérieure à **2ng/ml** (soit **23 patients**)
- ✓ **32%** des dosages plasmatiques de la digoxine réalisés sur la population étudiée sont situés dans la marge thérapeutique (soit **15 patients**)
- ✓ **19%** des digoxinémies sont inférieures à 0.9ng/ml (sous dosage)

Cette distribution est détaillée dans la figure suivante :

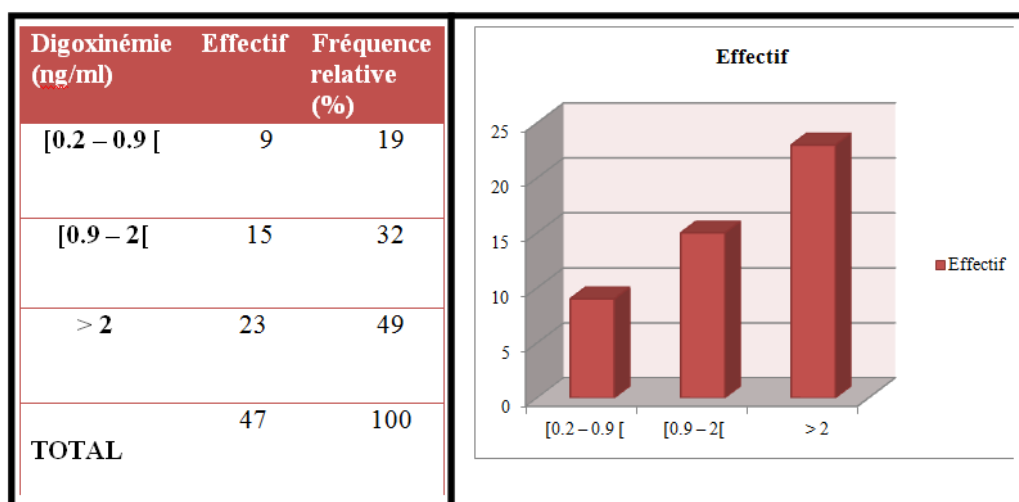


Figure 40: Distributions des résultats obtenus en fonction de la fourchette thérapeutique.

Remarque : Certaines études montrent un intérêt thérapeutique meilleur à des concentrations plus basses dont l'intervalle thérapeutique recommandé 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.(17)

IV.3. Diagnostic de l'intoxication par la digoxine :

Le diagnostic repose sur les signes d'intoxication et le taux sanguin de la digoxine:

1- Signes d'intoxication

Rappelons que :

Les signes de surdosage digitalique sont dominés par **les symptômes digestifs et neurologiques**. Ces signes doivent alerter chez un patient sous digoxine. **Les symptômes cardiologiques** sont responsables de la gravité de l'intoxication. (Voir chapitre III)

Une répartition des patients en fonction des motifs d'hospitalisation et des signes d'intoxication observés est faite à fin de mieux saisir cette étape de diagnostic :

Concernant les motifs d'hospitalisation, nous avons retrouvé en 1^{ère} place les motifs digestif à 53.7%, en 2^{ème} place les motifs neurologiques (17.3%) et en 3^{ème} place les motifs cardiaque (13,4%). Suivaient les motifs uro-néphrologiques (3.8%) et respiratoires (1.9%). 9.6% des patients avaient un motif d'hospitalisation autre.

Ces cas d'intoxication (38 cas d'intoxication probable) sont classés en fonction du motif d'hospitalisation comme suit:

Tableau 12: Motif d’hospitalisation des patients intoxiqués.

Motif d’hospitalisation	Effectif	Fréquence relative
Motif Cardiaque	07	13.4%
Bradycardie	04	7.7 %
Douleur thoracique aigue	01	1.9 %
Palpitation	01	1.9 %
Tachycardie	01	1.9 %
Motif Uro-néphrologie	02	3.8%
Insuffisance rénale aigue	02	3.8%
Motif Digestif	28	53.7%
Douleur abdominales	08	15.4%
Diarrhée	03	5.7%
Epi-gastralgie	02	3.8%
Vomissement	15	28.8%
Motif respiratoire	01	1.9 %
Cedème pulmonaire aigue	01	1.9 %
Motif neurologique	09	17.3%
AVC ischémique	01	1.9 %
Encéphalopathie	01	1.9 %
Obnubilation	01	1.9 %
Agitation	01	1.9 %
Délire	01	1.9 %
Trouble de conscience	03	5.7%
Vertige	01	1.9 %
Autres	05	9.6%

2- Taux sanguin de la digoxine :

Rappelons que :

- La digoxinémie est le marqueur biologique de l’intoxication. Elle permet de confirmer l’intoxication.
- Une intoxication digitalique se définit par une digoxinémie supérieure à 2 ng/mL (ou 2,6 nmol/L). (voir chapitre III : diagnostic de l’intoxication digitalique)

Par conséquent l’intoxication digitalique de 23 patients sur 38 est confirmée par une digoxinémie supérieure à 2ng/ml. Ceci n’empêche en aucun cas une surveillance rigoureuse des patients présentant des signes d’intoxication digitalique.

Donc 60,5% des patients qui présentent des signes d’intoxication digestive, neurologiques et/ou cardiaques, présentent une digoxinémie supérieure à 2 ng/ml.

- On observe du tableau 13 que :

- ✚ La digoxinémie moyenne de nos patients (les 23 patients victimes d’une intoxication chronique de digoxinémie supérieure à 2 ng/ml) est égale à 3,065 ng/ml.
- ✚ 34.7% de patients ayant une digoxinémie entre 2,5 et 2,99 ng/ml.

Les taux plasmatiques des cas confirmés sont répartis en trois intervalles selon le tableau suivant :

Tableau13 : Répartition de patients ayant une digoxinémie supérieure à 2ng/ml

Digoxinémie	2 à 2.49 ng/ml	2,5 à 2,99 ng/ml	>3 ng/ ml
Effectif	5	8	10
Fréquence relative	21.8%	34,70%	43.5%

On observe que les malades, dont la digoxinémie est supérieure à 2 ng/ml, présentent dans 40% des cas des signes cardiologiques détectables à l'ECG et respectivement dans 43.3% et 16.7% des cas, des signes digestifs et neurologiques alarmants.

Les signes observés chez les patients confirmés par une digoxinémie supérieure à 2ng/ml sont réunis dans ce tableau :

Tableau 14: Répartition des patients présentant une digoxinémie supérieure à 2 ng/ml en fonction des signes clinique.

Douleurs abdominales	Nausée vomissement	Changement d'onde T et segment ST	BA V	Bradycardie sinusale	Extrasystole	Vertige	Asthénie	Obnubilation
4	9	2	2	7	1	2	2	1
13,30%	30%	6,70%	6,70 %	23,30%	3,30%	6,70 %	6,70%	3,30%
Signes digestif		Cardiologique				Neurologique		
13		12				5		
43,30%		40,00%				16,7 %		

Détermination des facteurs liés à l'intoxication digitalique

- ❖ A la recherche des facteurs liés à l'intoxication digitalique chronique , on a étudié les variables suivants :
 - Age
 - Sexe
 - Pathologies associées

Remarque: malheureusement on n'a pas étudié les signes biologiques (kaliémie, créatinine...) par manque de données recueillies.

1. **Relation du sexe avec l'intoxication à la digoxine:**

- On observant nos résultats, on remarque que la population féminine est la plus touchée par ce type d'intoxication. (87% soit 20 femmes)
- Le sexe des patients ayant présentés une digoxinémie supérieure à 2 ng/ml est bien indiqué dans la figure suivante:

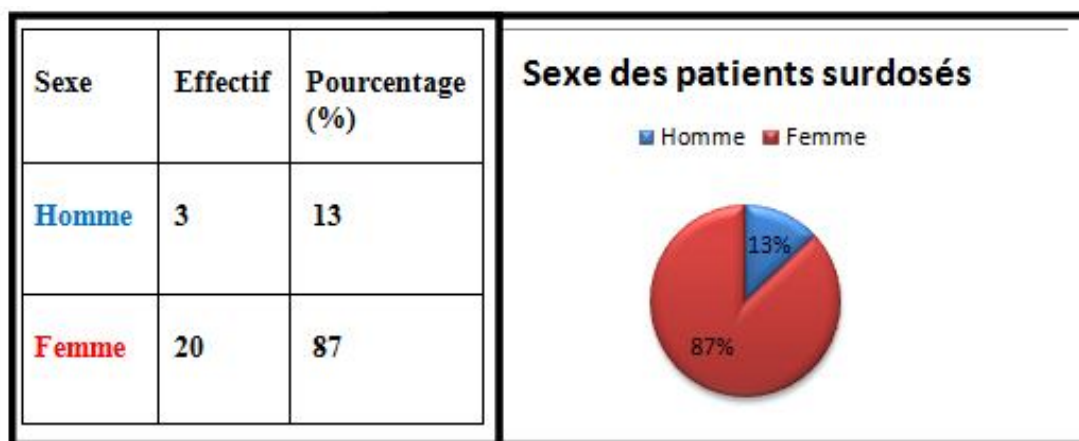


Figure 41:Relation du sexe avec l'intoxication chronique à la digoxine

2 .**Relation de l'âge avec l'intoxication à la digoxine :**

D'après notre étude, on observe que :

- 74% des patients victimes des intoxications chroniques à la digoxine sont des personnes âgées (âge supérieur à 55 ans).
- L'âge des patients ayant une digoxinémie supérieure à 2 ng/ml est réparti comme suit :

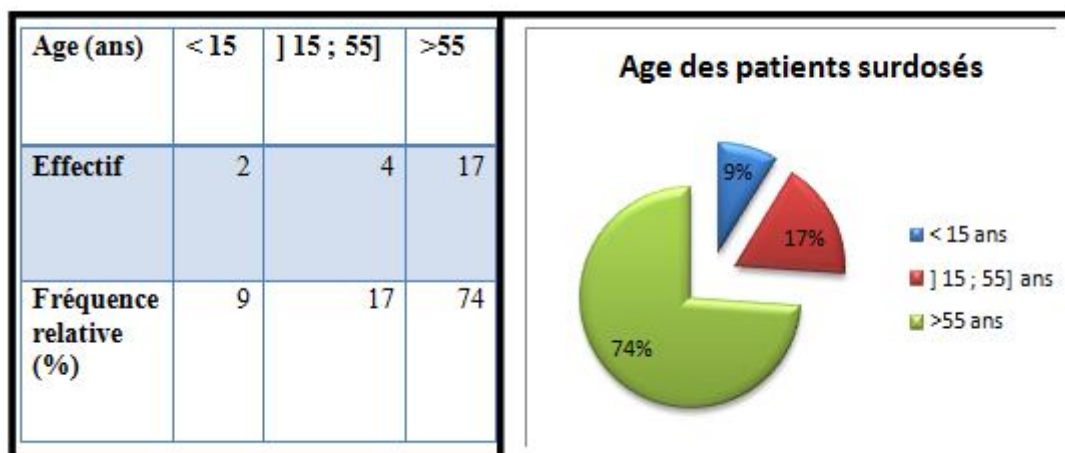


Figure 42 : Relation de l'âge avec l'intoxication chronique par la digoxine.

3. Relation des co-morbidités avec l'intoxication à la digoxine :

En étudiant le terrain pathologique des patients victimes d'intoxication chronique à la digoxine (23 patients) on a noté les remarques suivantes:

- ✚ 61% des patients présentent au moins une pathologie associée, alors que 39 % n'ont aucun antécédent associé.
- ✚ Parmi ces 61% :
 - 17.4% présentent une seule pathologie associée.
 - 21.8% présentent deux pathologies associées.
 - 21.8% présentent trois pathologies associées ou plus.

La nature et la fréquence de ces pathologies est indiquée dans la figure suivant :

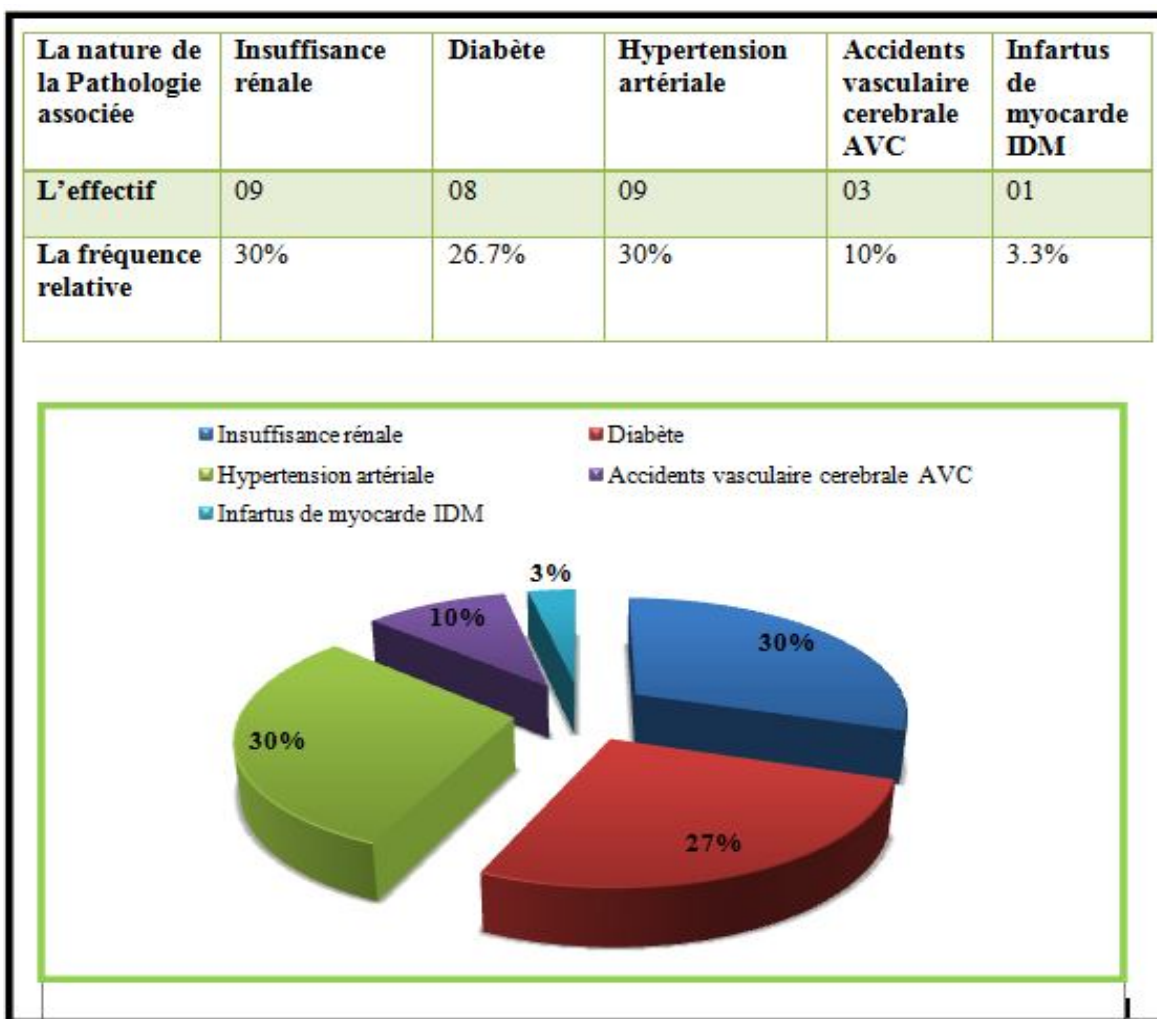


Figure 43:Relation des co-morbidités avec l’intoxication à la digoxine

Les pathologies associées à l’intoxication digitaliques sont :

L’insuffisance rénale dans 30% des cas, l’hypertension artérielle dans 30% des cas et le diabète dans 26% des cas.

2. **Cas de suivi thérapeutique :**

Malgré l'échantillonnage réduit (N=9), on a essayé d'exploiter les données disponibles pour tirer des remarques concernant l'utilité du dosage dans le suivi thérapeutique de la digoxine.

2.1 Répartition des patients en fonction de la durée de traitement:

Tableau 15 : Répartition des patients en fonction de la durée de traitement.

Durée de traitement	1 semaine] 1 semaine - 1 mois]]1 mois - 2 mois]] 2mois - 1 ans]	Plus d'un an
Effectif	1	2	3	1	2
Fréquence relative	11,1%	22,2%	33,4%	11,1%	22,2%

Cette répartition montre que :

66.8% des suivis thérapeutique sont effectués en début de traitement et visent généralement une adaptation posologique. Tandis que 33.2% des suivi thérapeutique sont effectués après une longue durée de traitement ce qui permettrait au clinicien de surveiller le malade a long cours et de réadapter la posologie s'il est nécessaire.

Rappelons qu'un suivi thérapeutique d'un malade traité par la digoxine ne peut se faire qu'après cinq demi vie d'élimination, donc au minimum une semaine de traitement:

La durée de traitement des patients suivis varient d'une semaine jusqu'à plusieurs années

2.2 Répartition des patients en fonction des associations médicamenteuses prescrites:

En fonction de l'état physiopathologique du patient, de la réponse clinique et des résultats de suivi thérapeutique, le clinicien prescripteur peut choisir la stratégie thérapeutique à suivre, que ce soit en mono ou en poly thérapie.

L'association médicamenteuse la plus remarquée est celle de la digoxine avec les anticoagulants (27,3%), que ce soit l'acénocoumarol ou l'aspirine, utilisés pour prévenir les risques de complications thromboemboliques.

Les Données recueillies dans ce contexte sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 16 : Répartition des patients en fonction des associations médicamenteuses prescrites.

Médicaments associés à la DGNA	Anticoagulant		Beta bloquant	Diurétique	Ara II	Antiarytmique classe III	Antagoniste calcique
	Acéno-coumarol	Aspirine Aspégic	Bisoprolol/ Atenolol	furosémide	Sartan	Amiodarone	Amlodipine
Effectif	02	01	02	02	02	01	01
Fréquence	27.3%		18.2%	18.2%	18.2%	9,1%	9,1%

2.3 Répartition des patients en fonction de la posologie:

Les données recueillies sur la posologie des malades suivis sont résumées dans le tableau ci-après :

Tableau 17 : Répartition des patients en fonction de la posologie.

posologie	0.125mg/j 7j/7	0.25mg/j 7j/7	0.125mg/j5j/7	0.25 1j/2	15µg/Kg
Effectif	02	02	02	01	01
Fréquence relative	25%	25%	25%	12.5%	12.5%

On observe que certaines posologies sont réduites jusqu'à 0.125mg 5jours sur 7 dans 25% des cas.

Les posologies prescrites dans notre échantillon de malades varient de 0.125mg/j (5j/7) jusqu'à 0.25mg/j (7j/7).

2.4. Relation de la posologie avec l'âge :

En étudiant la relation des posologies prescrites avec l'âge, on observe la répartition suivante :

Tableau 18 : Relation de la posologie avec l'âge

Age	0.25mg/j 7j/7	0.125mg/j 7j/7	0.125mg/j5j/7	0.25 1j/2	15µg/Kg
Enfant	/	/	/	/	01
Adulte	01	/	/	/	/
Sujets âgés de plus de 60 ans	01	01	02	01	/

On constate que, les posologies sont réduites le plus souvent chez le sujet âgé.

2.4 Relation entre la posologie de la digoxine et le traitement associé :

Tableau 19 : Relation de la posologie avec le traitement associé.

Association	0.25mg/j 7j/7	0.125mg/j 7j/7	0.125mg/j5j/7	0.25 1j/2
Amiodarone	/	/	01	/
Furosémide	/	01	/	/
Aspirine	/	/	/	01
Amiodarone+ Furosémide	/	/	01	/
Atenolol	01	/	/	/
Bisoprolol	01	/	/	/

On observe de ce tableau que la posologie de la digoxine est réduite quand elle est associée avec l'Amiodarone, le Furosémide et l'Aspirine.

IV.2. Discussion :

Ce travail a été réalisé dans le but de montrer le rôle du dosage plasmatique de la digoxine dans le diagnostic des surdosages (ou intoxication) chroniques et l'intérêt du suivi thérapeutique chez les malades traités par la digoxine.

L'échantillon étudié comprend 47 patients, ces derniers sont de différentes tranches d'âges, de sexe opposé et présentant une variété de critères à étudier, à savoir, les antécédents cliniques, les indications thérapeutiques à la digoxine, le service de provenance, les posologies prescrites, les médicaments associés...

Cette étude nous a permis de tirer quelques remarques concernant plusieurs points :

IV.2. .1. Dans le cas de diagnostic de l'intoxication digitalique

IV.2. 1.1. Age et sexe :

Nous remarquons dans notre étude une nette prédominance féminine (soit 87%) avec un sexe ratio (H/F) à 0.15

La population âgée représente la tranche d'âge la plus exposée à l'intoxication chronique comme indique les chiffres retrouvés (74 % des cas). Cela peut s'expliquer par la diminution du volume de distribution due à la perte de la masse musculaire, entraînant une élévation de la concentration plasmatique. Il existe aussi une diminution du métabolisme due à la dysfonction hépatique et une diminution de l'élimination par la diminution de la filtration glomérulaire.

La grande majorité des études retrouvent également une population féminine âgée. Lapostolle *et al* en 2008 retrouvent 96% de patients de plus de 55 ans (33) ce qui n'est pas loin de nos résultats (74% des patients de plus de 55ans).

Aussi, Sur une période de deux ans, dans 20 hôpitaux français, l'analyse rétrospective des dossiers de patients avec une digoxinémie supérieures à 1,95ng/mL, révèle une prédominance féminine (66%), ce qui est relativement comparable à nos résultats (87%). (34)

IV.2. 1.2. Digoxinémie :

La quasi-totalité des études utilise comme seuil d'intoxication une digoxinémie supérieure ou égale à 1,95 ng/ml (35) (36) (37) Ce seuil ne correspond pas à l'heure actuelle à celui permettant de définir une intoxication aux digitaliques et les auteurs n'expliquent pas leur choix. De ce fait, nous avons dans notre étude volontairement gardé le seuil d'intoxication à 2 ng/ml, afin de mieux adhérer aux recommandations. (16)

La détermination de la digoxinémie a confirmé le diagnostic de 23 patients sur 38 soit un pourcentage de 60,5%, et cela toujours en la confrontant avec les autres signes cliniques et biologiques.

La digoxinémie moyenne était de 3,065 ng/ml et 34,7% des patients avaient un taux compris entre 2 et 2,9 ng/ml. Seul deux patients avaient une digoxinémie supérieure à 5 ng/ml.

Verdier toujours, en 2003 retrouve dans son travail une digoxinémie moyenne chez les patients atteints d'intoxication chronique de 2,9 ng/ml(36), quasi similaire à la nôtre (3,065ng/ml)

Lapostolle *et al* en 2008 retrouvent presque 30% de patients victimes d'une intoxication à la digoxine ayant une digoxinémie entre 2,5 et 2,99 ng/ml (33), Ce qui est très proche de nos résultats (34,7%)

La gravité des intoxications n'est donc pas liée directement au taux de digoxinémie, qui est peu élevé la plupart du temps.

IV.2. 1. 3. Signes attribuables à l'intoxication digitalique :

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

Ces données diffèrent énormément des nôtres où on trouve en premier lieu les signes électrocardiographiques (40 %) avec le changement d'onde T et du segment ST pour 3.7%, le BAV pour 6.7 % et la bradycardie sinusale pour 23.3%, puis les nausées et vomissements (30 %) et enfin les troubles neurosensoriels avec les vertiges pour 6.7 %, et l'asthénie pour 6.7%

Mais il faut rappeler que notre population était composée d'intoxications chroniques ce qui peut expliquer les chiffres différents.

En comparant les signes observés dans la population générale étudiée les signes des patients dont la digoxinémie est supérieure à 2ng/ml on trouve une augmentation des signes spécifiques cardiologiques de 23% à 40% et diminution des signes digestifs aspécifiques de 54 % à 43,3%

IV.2. 1. 4. Antécédents pathologiques :

En étudiant la relation entre le risque de l'intoxication chronique à la digoxine et le terrain pathologique des patients intoxiqués (23 patients), on a constaté que 61% des patients présentent au moins une pathologie associée, ce qui concorde avec la littérature qui associe les risques d'intoxication à la digoxine avec la présence de co-morbidités.

Cette étude a mis également en avant le rôle de l'insuffisance rénale dans cette pathologie.(on trouve que 30%des patients victimes d'intoxication chronique sont des insuffisants rénaux) Cela souligne le fait que la plupart des patients chez lesquels on rencontre un surdosage en digoxine sont insuffisants rénaux, facteur important lié aux intoxications digitaliques de faite de la diminution de l'élimination de la digoxine ,médicament principalement éliminé par voie rénale.

Malgré le manque des données biologiques en particulier la kaliémie, Il est important de noter aussi le rôle important de la kaliémie dans le diagnostic des intoxications à la digoxine. Une réduction de la kaliémie s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité à la digoxine et favorise son accumulation par diminution de son élimination rénale, ce qui augmente le risque de surdosages.

L'hyperkaliémie est le reflet d'intoxication mais elle peut être aussi majorée par une insuffisance rénale. Cette hyperkaliémie résulte de l'inhibition par les digitaliques de la

Na⁺/K⁺ ATPase membranaire qui provoque une déplétion potassique intracellulaire et est un signe de gravité de l'intoxication. (1) (voir partie pharmacocinétique).

(On peut dire en quelque sorte que, l'hypokaliémie est considérée comme cause, et l'hyperkaliémie comme conséquence de l'intoxication digitalique)

- ✓ On peut ainsi déterminer les paramètres biologiques clés permettant la surveillance thérapeutique des malades traités par la Digoxine:

1. Surveillance électrolytique en particulier la kaliémie :

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 s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité à la digoxine. Ainsi, un dosage de la digoxine devrait toujours s'accompagner d'un dosage de potassium. (37)

2. Détermination et la surveillance de la créatinémie :

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 dont si la clairance de la créatinine est inférieure à 30mL/mn, il est préférable de s'abstenir de toute prescription du produit (37)

3. La détermination de la digoxinémie :

La détermination des concentrations sanguines de la digoxine n'a pas pour objectif unique de vérifier l'activité thérapeutique mais, de contribuer à son efficacité et de **prévenir sa toxicité**, voire de suspecter une non-compliance. Elle peut valablement contribuer à la conduite globale et rationnelle de traitement digitalique.

IV.2. .2. Dans le cas de suivi thérapeutique pharmacologique :

- ❖ Le STP de la digoxine a permis:
 - D'adapter la posologie.
 - De surveiller le traitement en cas d'interactions médicamenteuses.

- De cibler les concentrations plasmatiques donnant l'effet thérapeutique recherché

Comme remarquer dans les cas suivants :

- Dans le cas N°7:une femme enceinte de 28 ans en 7eme mois traitée par la digoxine pour une tachycardie fœtale, a bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique, ce dernier a permis au médecin traitant d'ajuster la posologie jusqu'à avoir la réponse clinique voulue et ce par une augmentation progressive de la digoxine de 0.25 ml/jour (0.0125mg/j) jusqu'à 2.5 ml/j soit l'équivalent de 0.125mg/j.

- Dans le cas du patient N° 1 de suivi thérapeutique, le dosage de la digoxine contribue à la surveillance du traitement lorsqu'il est associé au furosémide, cette surveillance est justifiée par le fait que le furosémide peut augmenter le risque de toxicité de la digoxine en diminuant le potassium et le magnésium, provoquant ainsi une augmentation de la sensibilité du myocarde à la digoxine.

- Un autre exemple le cas numéro 4 : De même l'association thérapeutique : Digoxine - Furosémide- Amiodarone nécessite une surveillance particulière car, en plus de l'effet de furosémide sur l'augmentation de la sensibilité à la digoxine, l'Amiodarone augmente de 33% la biodisponibilité de la digoxine, diminue de 22% sa clairance rénale et de 33% sa clairance extrarénale, ce qui va augmenter encore plus son activité et les risques associés.

Conclusion :

Au terme de ce travail qui a analysé respectivement le diagnostic des intoxications chronique à la digoxine et l'intérêt du suivi thérapeutique, la détermination de la digoxinémie s'avère indispensable pour améliorer la prise en charge du patient.

Aussi, nous avons voulu expliqué la démarche analytique au sein de laboratoire du centre national de toxicologie et ceci depuis la réception du prélèvement jusqu'à la remise du résultat, en précisant les moyens d'assurance qualité utilisés, ce qui a un rôle primordial dans la fiabilité des résultats.

La digoxinémie est le marqueur biologique de l'intoxication. Elle permet de confirmer l'intoxication en la confrontant avec les autres informations cliniques (ECG, signes neurologiques et digestifs) et biochimiques (kaliémie). Par contre elle ne constitue pas le meilleur marqueur de gravité qui reste l'hyperkaliémie, aggravée elle-même par l'insuffisance rénale.

Le STP vise à déterminer le meilleur régime thérapeutique a travers le dosage des concentrations sanguines de la digoxine et ceci a travers l'adaptation des posologies de façon individuel.

En effet, le traitement de digoxine nécessite une surveillance particulière clinique et biologique en raison de son risque important de surdosage chronique et d'interactions médicamenteuses.

D'autant plus que, la plupart des patients traités par la digoxine sont des sujets âgés et insuffisants rénaux, donc encore plus fragiles, exposés souvent aux risques d'intoxications chroniques.

Recommandations :

Nous espérons dans un avenir proche rendre le STP systématique et ceci en collaboration avec les cliniciens pour une meilleure prise en charge des patients, non seulement pour la digoxine mais aussi pour tous les médicaments qui nécessitent un suivi thérapeutique en particulier dans le traitement des sujets à risque.

Références bibliographiques

- (1) Desmond C, et al. Surdosage en digoxine : lorsqu'une inefficacité du traitement antidotique remet en cause le diagnostic. . . . Journal Européen des Urgences et de Réanimation (2017),
- (2) Jénome Declerck . étude de la dynamique cardiaque par analyse d'images tridimensionnelles . thèse de l'université de Nice Sophia – Antipolis novembre 1997.
- (3) Karima Djabella. MODELISATION DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE DU COEUR ET DE SA REG- ULATION PAR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME. Automatique / Robotique. Université Paris Sud - Paris XI, 2008. Français. tel-00335673 .
- (4) Yvon Lessard. Campus Numérique de Physiologie. 2009
<http://www.fmpusmba.ac.ma>
- (5) Chassot PG .PAC4.1 Précis d'anesthésie cardiaque 2012
<http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch>
- (6) MD, Libin Cardiovascular Institute of Alberta, University of Calgary Dernière révision totale novembre 2017 » © 2020 Merck Sharp & Dohme Corp., une filiale de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, États-Unis .
- (7) Pr. K . MERAD BOUDIA livre cardiologie pratique auteur 2 ème édition auteur : page de 155- 161 .
- (8) . N. Singh, issu d'une traduction de l'article en anglais . Congestive Heart Failure Imaging. Congestive Heart Failure.Medicine.com
- (9) Arnaud joly thèse de l'intoxication digitalique non médicamenteuse : un risque non négligeable à UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ NANCY 1 FACULTÉ DE MÉDECINE le 11 Juin 2010 disponible sur le site
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
- (10) Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans, WE. Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 4th Edition. Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006
- (11) Pharmacopée européenne 6 ème edition TOME P-1836.

- (12) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al; ESC Scientific Document Group. [2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS](#). Eur Heart J. 2016;37(38):2893-2962
- (13) Michael Lavit ; George Houin ; suivi thérapeutique des digitaliques ; revue française des laboratoires (laboratoire pharmacocinétique et toxicologie clinique centre hospitalier universitaire Ranguel) juin 1998 N°304 P 69-70
- (14) Claude Rostaing puissant ; thèse estimation de la posologie optimale de la digoxine à l'aide d'un programme de la modélisation pharmacocinétique de population : étude chez un sujet âgé thèse docteur en pharmacie à Grenoble 1996 format pdf à <https://dumas.c.c.s.d.cnrs.fr/dumas-0211786>.
- (15) Withering W dans : An account of the foxglove and some of its medical uses with practical remarks on dropsy and other diseases. London: GGJ and J Robinson; 1785.
- (16) Vincent BIGRAT thèse Intoxications aux digitaliques évaluation de la morbi-mortalité chez les patients admis au CHU de Limoges de 2010 à 2014 THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE présentée et soutenue publiquement à université Limoges le 4 septembre 2015 format pdf à disponible en ligne <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>
- (17) Sifoune Keltoum, Le suivi thérapeutique pharmacologique de la digoxine : intérêt des concentrations sériques thérapeutiques basses 2015.
- (18) F. DELAHAYE. Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie 2016 Service de Cardiologie, Hôpital Louis Pradel, BRON.
- (19) Pr Jean-Luc Cracowski ; les digitaliques faculté de médecine de Grenoble v 2.1 du 6/07/2010 format pdf à <http://www.pharmacomedicale.org>
- (20) HAÏAT R., BERDEAUX A., GESLIN P., LECHAT P. Digitaliques: l'ère de la digoxine. Paris : Frison-Roche, 1995. ISBN : 2876711699 9782876711693 .
- (21) PAUTAS É, LOPEZ C., GOURONNEC A., GRAVELAINE S., PEYRON I., LAPOSTOLLE F. « Mise au point sur la prise en charge des intoxications.
- (22) digitaliques chez le sujet âgé - A propos d'un cas traité par antocorps antidigitalique ». Gériatrie Psychol. Neuropsychiatr. Vieil. [En ligne]. décembre 2012. Vol. 10, n°4, p. 355-363. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1684/pnv.2012.0382>

- (23) N. Widmer ; C. Csajka ; D. Werner ; E. Grouzmann ; L.A. Decosterd ; C. B. Eap J. Biollaz ; T. Buclin « Suivi thérapeutique des médicaments » Revue Médicale Suisse 16 juillet 2008 p 644-652. disponible à www.revmed.ch
- (24) ADAMS KF et al. Clinical benefits of low serum digoxin concentration in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 946-53.
- (25) C Charlier, G Plomteux ; La place actuelle de l'immunoanalyse en toxicologie clinique ; *immunoanal Biol Spéc* (1996) 11,225-239 ;
- (26) Académie de Rouen Biotechnologie & Biologie et Physiopathologie humaine - publié le mercredi 20 janvier 2010 <http://hplc.chem.shu.edu/HPLC/index.html>
- (27) Intérêt du dosage des antiépileptiques après traitement au long court chez des patients stabilisés cliniquement et électro physiologiquement, au service de Neurophysiologie Clinique et explorations fonctionnelles du système nerveux, du C.H.U. de Tlemcen. 2016
- (28) R. Said ; Suivi thérapeutique de la digoxine : règles à respecter et principaux pièges *Immunoanal Biol Spéc.* (1989) 14, 33-37
- (29) Instruction d'utilisation de réactif SIEMENS DGNA Flex®USA issu le 01/09 /2019
- (30) Instruction d'utilisation de réactif SIEMENS DRUG CAL Dimension® clinical chemistry system USA issu le 25/03 /2019
- (31) Guide technique d'accréditation: contrôle de qualité en biologie médicale SH GTA 06, révision 00, p.14
- (32) Guide Rapide d'Utilisation Dimension® RxL Max™, Dimension® Xpand® Plus, Dimension® EXL, Version 8, 02 /2010, p.21-26
- (33) LAPOSTOLLE F., BORRON S. W., VERDIER C., ARNAUD F., COUVREUR J., MÉGARBANE B., BAUD F., ADNET F. « Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure ». *Intensive Care Med.* [En ligne]. août 2008. Vol. 34, n°8, p. 1448-1453. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1092-x> >

- (34) 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 chronicoeur vol. 2. N°3, Novembre 2005. Ce document peut être consulté sur le site : www.sqic.org
- (35) LAPOSTOLLE F., BORRON S. W., VERDIER C., TABOULET P., GUERRIER G., ADNET F., CLEMESY J.-L., BISMUTH C., BAUD F. J. « Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning ». Crit. Care Med. [En ligne]. novembre 2008. Vol. 36, n°11, p. 3014 3018. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31818b341c>
- (36) VERDIER C., CATINEAU J., FABRICE A., MÉGARBANE B., SEBBAH J. L., ADNET F., COUVREURE J., LAPOSTOLLE F. « 326 Relation entre la créatininémie et la kaliémie au cours des intoxications digitaliques ». J. Eur. Urgences. 2004. Vol. 17, p. 123.
- (37) BOIFFIER M., ABAZIOU T., ENA S., DUBOURDIEU B., DELAHAYE A. « Evaluation de la prise en charge des surdosages en digoxine et place du traitement antidotique ». SFMU - Urgences 2010. 2010.
- (38) SANAEI-ZADEH H., VALIAN Z., ZAMANI N., FARAJIDANA H., MOSTAFAZADEH B. « Clinical features and successful management of suicidal digoxin toxicity without use of digoxin-specific antibody (Fab) fragments--is it possible? ». Trop. Doct. [En ligne]. avril 2011. Vol. 41, n°2, p. 108 110. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1258/td.2010.100195> >
- (39) Delahaye F, Juillière Y. Insuffisance cardiaque : collection poule praticien, Cardiologie 3eme édition Elsevier Masson. 2008
- (40) Vidal France 2013
- (41) Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais, ISO/IEC 17025, 2017, p.15

Annexe N°1 : Instruction de CNT « lancer les échantillons pour le dosage des médicaments »

	Lancer les échantillons pour le dosage des médicaments par l'automate	Date : 01/08/2018
		Page : 1 / 2

Préparation des échantillons :

- Laissez les échantillons à température ambiante environ 15 minutes.
- Approximativement, 200 µL de plasma ou sérum sont introduites dans des godets.

II. Programmer et lancer les échantillons :

- Vérifiez les segments s'ils sont libres ou pas en appuyant sur F8 « ETAT SEGMENTS ». Pour annuler des segments (A-F) appuyez sur F3 « ANNUL SEG », et après avoir tapé le segment à effacer appuyez sur « O ».
 - Placez les godets d'échantillons dans des positions vides dans l'un des segments de l'automate.
 - Vérifiez l'inventaire des réactifs en appuyant sur « ALT I ».
1. Appuyez sur F1 : SAISIR DONNEES, saisissez les informations suivantes :
 - Dans le champ « position », saisissez la lettre du segment, et le numéro de position.
 - Dans le champ «Nom du Patient », saisissez Nom et Prénom du Patient.
 - Dans le champ «ID Patient », saisissez le numéro d'enregistrement du patient (00XB/0000).
 - Dans le champ «No. Echantillon », saisissez le numéro du patient par ordre chronologique de lancement sur l'appareil.
 - Dans le champ «Provenance », saisissez EXT (EXTERNE).
 - Dans le champ «Tests », utilisez les touches de demandes d'analyse, VALP : control VALP ; CRBM : shift CRBM ; PHNO : shift PHNO.
 - Vérifiez les informations dans les champs suivants. Si nécessaire, changez les informations :
 - Pour le champ «Mode », appuyez sur F7 : AUTRE MODE, pour changer en Mode GODET.
 - Pour le champ «Priorité », appuyez sur F4 : PRIORITE SUIV, pour changer en routine.
 - Pour le champ «Type », appuyez sur F8 : AUTRE TYPE, pour changer en sérum ou plasma.



**Lancer les échantillons
pour le dosage des médicaments par l'automate**

Date : 01/08/2018

Page : 2 / 2

2. Appuyer sur F1 : NOUVEL ECHANT, pour saisir de nouveaux échantillons. Répétez les étapes 1 et 2 pour chaque échantillon.
3. Lorsque tous les échantillons sont saisis, appuyez sur F3 : LISTE CHARG. Appuyez sur F4 : RUN, pour commencer le travail.

Si le résultat du patient est supérieur à l'intervalle de la linéarité, une dilution automatique est déclenchée par l'automate qui sera analysée par la suite.

III. Résultats :

Les résultats sortent au fur à mesure de l'imprimante auxiliaire. Si l'impression ne marche pas :

- Revenez au menu principal et appuyez sur F2 : ETAT ECHANT.
- Sélectionnez votre échantillon. Appuyez sur F8 : RESULTATS, vous aurez la page RESULTATS sur l'écran. Appuyez sur F5 : IMPRESSION, pour imprimer le résultat.

IV. Enregistrement des résultats :

- Reportez les résultats sur le bloc note et sur le registre des résultats des médicaments.

V. Rapport d'analyse :

- Elaborez le rapport d'analyse sur ordinateur.

VI. Résolution d'une non-conformité échantillon :

Selon le message d'erreur qui s'affiche pour l'échantillon en cause, traitez la non-conformité selon les recommandations du manuel d'utilisateur de l'automate après avoir vérifié votre calibration et vos CQ.

Résumé :

Introduction: l'intoxication à la digoxine peut être responsable de symptômes graves potentiellement létaux, et cette gravité est clairement sous-estimée par la plupart des praticiens, ce d'autant qu'elle est parfois méconnue, les patients s'intoxiquant sans augmentation de posologie. Ce travail montre que la détermination de la digoxinémie peut contribuer à une meilleure prise en charge des patients, d'une part, par la confirmation du diagnostic des intoxications et d'autre part par le suivi thérapeutique.

Méthodes: Il s'agit d'une étude rétro-prospective des cas de dosage de la digoxinémie reçus au centre national de toxicologie entre le 1er janvier 2018 et le 01 février 2020. Les dosages sont effectués par une méthode immunochimique automatisée, en respectant les exigences de la norme ISO 17025 en termes de contrôle de qualité, pour assurer la fiabilité des résultats.

Résultats-discussion: Le diagnostic d'intoxication chronique a été confirmé pour 23 patients ayant présenté une digoxinémie supérieure ou égale à 2 ng/ml (soit 60,5%). L'étude a permis de relever les facteurs liés à l'intoxication digitalique, à savoir, le sexe féminin (**Fréquence relative Fr:** 87%), l'âge supérieur à 55 ans (**Fr:** 74%) et l'existence d'une co-morbidité (**Fr:** 61%) en particulier l'insuffisance rénale (**Fr:**30%). Le suivi thérapeutique de la digoxine a permis l'adaptation posologique et la surveillance thérapeutique de 9 patients traité par cette molécule. **Mots clés :** Intoxication, digoxine, suivi thérapeutique, contrôle de qualité.

Abstract:

Introduction: digoxin intoxication can be responsible for serious, potentially lethal symptoms, and this seriousness is clearly underestimated by most practitioners, especially since it is sometimes overlooked, patients becoming intoxicated without increased dosage. This work shows that determining digoxinemia can contribute to better patient management, on one hand, by confirming the diagnosis of poisoning and, by therapeutic monitoring on the other.

Methods: This is a retro-prospective study of the digoxinemia assay cases received at the national toxicology center between January 1st, 2018 and June 01st, 2020. The assays are carried out by an automated immunochemical method, respecting the ISO 17025 requirements in terms of quality control, to ensure the reliability of the results.

Results-discussion: The diagnosis of chronic intoxication was confirmed for 23 patients who had digoxinemia greater than or equal to 2 ng / ml (i.e. 60.5%). The study had allowed to identify the factors linked to digitalis poisoning, namely, the female sex (Relative frequency Rf: 87%), the age above 55 years (Rf: 74%) and the existence of comorbidity (Rf: 61%), in particular renal failure (Rf: 30%). Therapeutic monitoring of digoxin has enabled dose adjustment and therapeutic monitoring of 9 patients treated with this molecule.

Keywords: Intoxication, Digoxin, Therapeutic monitoring, quality control