

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2012

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

BAZIN Yvan
Né le 20 Avril 1980 à Vire

Présentée et soutenue publiquement le 30 octobre 2012

Intérêt d'une perfusion d'émulsion lipidique
lors d'une intoxication aiguë à la digoxine chez le rat.

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Jacques FUSCIARDI
Membres du jury : Monsieur le Professeur Pierre-François DEQUIN
Monsieur le Professeur Marc LAFFON
Madame le Docteur Martine FERRANDIERE
Monsieur le Docteur Damien BRESSON

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER - Ph. BAGROS - G. BALLON - P.BARDOS - J. BARSOTTI - A. BENATRE - Ch. BERGER - J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI - J.P. FAUCHIER - B. GRENIER - M. JAN - P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC - J. LAUGIER - G. LELOD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie

	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Frank	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	TOUTAIN Annick	Génétique
	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	CORTESE Samuele	Pédopsychiatrie
Mmes	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAudeau Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.M	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	ROBERT Jean	Médecine Générale
----	-------------	-------------------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUN Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jacques FUSCIARDI pour avoir accepté de présider le jury de ma thèse, pour son exigence pédagogique tout au long de notre cursus.

A Monsieur le Professeur Pierre-François DEQUIN, pour avoir eu la gentillesse d'accepter de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Marc LAFFON, pour la confiance qu'il m'a accordée au cours de ce travail dont il est à l'origine, sa patience, sa disponibilité due à sa faculté de composer avec un espace temps dont je cherche encore les limites...

A Madame le Docteur Martine FERRANDIERE, pour m'avoir donné goût à la réanimation, pour ta curiosité, ton exigence, tes conseils, c'est un grand honneur de rejoindre ton équipe.

A Monsieur le Docteur Damien BRESSON, mon prédécesseur dans cette aventure, pour ton aide précieuse, ta complicité, ton exemplarité dans le travail.

A Monsieur le Docteur Francis REMERAND, pour ton aide et ta disponibilité dans la préparation de mon mémoire.

A Hélène, pour ton soutien au quotidien, ton enthousiasme déraisonnable dans nos projets passés et à venir.

A Juliette, mon rayon de soleil...

A mes parents, leur confiance, et leur soutien, merci.

A ma famille, sans qui je ne serai pas là aujourd'hui.

Aux Amis...

Les Tallevendais,

Les Virois,

Les Caennais,

Et aux Tourangeaux, aux soirées inoubliables et aux prochaines...

RESUME

INTRODUCTION : L'intoxication à la digoxine, dont l'index thérapeutique est faible, a une mortalité élevée, un traitement spécifique par fragments d'anticorps existe mais il pose le problème de la disponibilité et du coût. Les émulsions lipidiques intraveineuses (ELI) ont prouvé leur efficacité lors d'intoxications à certains cardiotoxiques liposolubles (anesthésiques locaux, molécules à effet stabilisant de membrane). Le but de cette étude est de rechercher un effet des émulsions lipidiques intraveineuses dans un modèle d'intoxication aiguë à la digoxine chez le rat.

MATERIELS ET METHODES : 15 rats, anesthésiés par pentobarbital et ventilés mécaniquement, recevaient à partir de T0, 10 mg/kg/h de digoxine intraveineuse (IV) jusqu'à asystolie. Ils étaient répartis en 2 groupes selon la modalité de prise en charge à T0 : le groupe Digolip recevait une injection de 15 ml/kg d'Intralipide® 20 % IV sur 5 minutes, le groupe Digophy recevait une injection de 15 ml/kg de NaCl 0,9 % IV sur 5 minutes. Le critère de jugement principal était la durée de survie, les critères secondaires étaient les paramètres hémodynamiques.

RESULTATS : La durée de survie n'était pas augmentée par l'administration d'Intralipide® par rapport au groupe ayant reçu le même volume de NaCl 0,9 % avec des durées de survie médianes de 18,0 min [11,3 – 21,8] (groupe Digolip) *versus* 18,8 min [18,1 – 28,3] (groupe Digophy) ($p = 0,291$). Les doses létales médianes étaient de 3,00 mg/kg [1,88 – 3,63] dans le groupe Digolip *versus* 3,14 mg/kg [3,05 – 4,72] dans le groupe DigoPhy ($p = 0,297$). Les paramètres hémodynamiques n'étaient pas modifiés significativement entre les 2 groupes.

CONCLUSION : L'administration d'Intralipide ne peut être recommandée dans l'intoxication aiguë à la digoxine.

MOTS CLES : Digoxine, dose létale, émulsion lipidique, rat

SUMMARY

INTRODUCTION: Digoxin intoxication, drug with a low therapeutic index, has a high mortality. A specific treatment by antibody fragments exists but raises both the problem of their availability and cost. In some lipophilic cardiotoxic poisonings (local anesthetic, molecules to membrane-stabilizing effect), intravenous lipid emulsions efficacy has been shown. The purpose of this study was to investigate the effect of intravenous lipid emulsion (ILE) in a model of digoxin poisoning in rats.

MATERIALS AND METHODS: 15 rats anesthetized with pentobarbital and mechanically ventilated received from T0 10 mg / kg / h intravenous (IV) digoxin until dead. They were divided into 2 groups according to the modality of treatment at T0: Digolip group received an injection of 15 ml / kg IV Intralipide® 20% over 5 minutes; Digophy group received an injection of IV NaCl 15ml/kg 0.9% over 5 minutes. The primary endpoint was survival, secondary endpoints were hemodynamic parameters.

RESULTS: Survival time was not increased by administration of Intralipide ® compared to group that received the same volume of NaCl 0.9% with median survival times 18.0 min [11.3 - 21.8] (Digolip group) *versus* 18.8 min [18.1 - 28.3] (DigoPhy group) ($p = 0.291$). Median lethal doses were 3.00 mg / kg [1.88 - 3.63] in Digolip group *versus* 3.14 mg / kg [3.05 - 4.72] in Digophy group ($p = 0.297$). Hemodynamic parameters were not changed significantly between the 2 groups.

CONCLUSION: The administration of Intralipid can not be recommended in acute intoxication by digoxin.

KEYWORDS: Digoxin, lethal dose, fat emulsion, rat.

INTRODUCTION

Les anesthésiques locaux sont des molécules lipophiles neuro et cardiotoxiques. En 1998, l'équipe de Weinberg et al. a démontré chez le rat l'augmentation de la dose létale 50 % de la bupivacaïne par l'administration intraveineuse d'une émulsion lipidique ¹. Cette efficacité a été confirmée par d'autres études expérimentales ²⁻³ et surtout chez l'homme dans plusieurs cas rapportés de réanimation d'arrêts cardiocirculatoires ou de manifestations neurologiques ⁴⁻⁸. Actuellement, l'administration d'Intralipide® fait partie des recommandations de la réanimation de l'intoxication aux anesthésiques locaux ⁹. Trois mécanismes sont proposés pour expliquer l'effet des ELI. Le premier, qui semble prédominant, serait lié à une séquestration des molécules lipophiles dans le compartiment lipidique plasmatique formé par l'émulsion lipidique ainsi qu'à une redistribution des anesthésiques locaux dans les tissus adipeux. Ce mécanisme du « siphon lipidique » rendrait compte de la réduction de la fraction libre du toxique ^{1, 10}. Le second serait lié à un effet métabolique, favorisant le métabolisme oxydatif des cellules myocardiques par apport massif d'acides gras libres aux mitochondries ¹¹⁻¹⁴. Le troisième mécanisme serait lié à une activation directe ou indirecte des canaux ioniques permettant une augmentation du calcium intracellulaire ¹⁵⁻¹⁶.

Compte tenu de ces trois mécanismes, l'effet des ELI a été évalué dans les intoxications à d'autres molécules lipophiles et/ou interférant avec les canaux calciques. Des études expérimentales et des cas cliniques ont montré l'intérêt des ELI dans la réanimation des intoxications médicamenteuses avec les antidépresseurs tricycliques ¹⁷, certains neuroleptiques ¹⁸, le vérapamil ¹⁹, le propranolol ²⁰ et un herbicide (glyphosate) ²¹.

La digoxine est un médicament liposoluble ²² qui conserve son indication dans le traitement de la fibrillation auriculaire ²³ et de l'insuffisance cardiaque ²⁴. Son principal inconvénient tient à sa toxicité en cas de surdosage, responsable selon une récente étude de

1,94 hospitalisations par 1000 année-traitement ²⁵. La toxicité est caractérisée par des troubles de conduction puis des troubles du rythme graves menant au décès dans 7,5 à 20 % des cas ²⁶⁻²⁷. Cette toxicité a aussi été démontrée chez l'animal et notamment chez le rat ²⁸. Un traitement spécifique par fragments d'anticorps liant le récepteur (DigiFab®) existe, mais il est extrêmement coûteux et surtout réservé à certains centres spécialisés, posant le problème de la disponibilité immédiate ²⁹. Un traitement alternatif serait d'un apport notable notamment pour la prise en charge initiale précoce ou pré-hospitalière de ces intoxications ainsi que dans les pays émergents. Il n'existe à ce jour aucune donnée expérimentale ou clinique publiée évaluant l'efficacité d'un traitement par ELI dans l'intoxication aiguë aux digitaliques.

Le but de cette étude était donc d'évaluer chez le rat lors d'une intoxication à la digoxine, l'effet d'une perfusion d'intralipide® (IL) *versus* NaCl 0,9 % avec, comme critères de jugement principal, la durée de survie et la dose létale, et comme critères secondaires les paramètres hémodynamiques.

MATERIELS ET METHODE

Après accord du comité d'éthique du laboratoire de zootechnie de l'université François Rabelais de Tours (CEEA VdL, dossier n°2012-08-7), 20 rats mâles Wistar anciens reproducteurs ont été inclus. En cas de données aberrantes, de décès ou de modifications des constantes vitales au cours de la mise en place du monitoring, les rats étaient exclus. Le délai entre l'arrivée des rats et la procédure était au minimum de 7 jours, pendant lesquels ils bénéficiaient d'un hébergement enrichi conformément aux bonnes pratiques du laboratoire.

Après sédation par inhalation d'un mélange de 4 % d'isoflurane et d'oxygène pendant 5 minutes, les rats étaient anesthésiés par une injection intrapéritonéale de pentobarbital sodique *via* un cathéter de 22 Gauge (bolus : 100 mg/kg ; entretien : 40 mg/kg/h) jusqu'à la fin de la procédure. La préparation chirurgicale s'effectuait sur une table chauffante pour un objectif de température rectale à 37°C. Un abord cervical chirurgical était réalisé permettant d'introduire une canule trachéale de 14 Gauge et de réaliser une ventilation contrôlée au moyen d'un respirateur Siemens Servo 300i. La fraction inspirée d'oxygène (FIO₂) était de 80 %, le volume courant de 7 ml/kg ajusté pour une pression partielle en dioxyde de carbone (PaCO₂) entre 30 et 45 mmHg et la fréquence respiratoire fixée à 80/min. Une carotide primitive préférentiellement à gauche était canulée par un cathéter de 24 Gauge pour mesurer en continu la pression artérielle sanglante et réaliser les prélèvements. Une veine Jugulaire préférentiellement droite était canulée par voie rétrograde au niveau du confluent jugulo-sous-clavier également par un cathéter de 24 Gauge branché sur un dispositif anti-retour à 3 voies pour réaliser les injections. Un électrocardioscope à 3 pôles était mis en place *via* des aiguilles sous-cutanées pour mesurer la fréquence cardiaque (FC) dans la dérivation standard DII. Après la préparation chirurgicale, 15 minutes étaient allouées pour vérifier la stabilité des paramètres hémodynamiques et analyser les gaz du sang.

Tous les rats recevaient à partir du temps T0 une injection continue de digoxine 0,25 mg/ml au débit de 10 mg/kg/h tout le long de la procédure, arrêtée 10 secondes après le décès. Deux groupes étaient constitués par randomisation, selon le produit administré concomitamment à la digoxine à partir de T0 :

- Le groupe Digolip (n = 8) recevait une perfusion continue de 3ml/kg/min d'une émulsion lipidique à 20 % (Intralipide® 20 %, Fresenius-Kabi, France) pendant 5 minutes.
- Le groupe Digophy (n = 7) recevait 3 ml/kg/min de NaCl 0,9 % pendant 5 minutes.

Il est à noter que la dose et le débit de digoxine ont été déterminés lors d'une phase préliminaire qui avait pour objectif l'obtention d'une asystolie en 20 minutes dans le groupe contrôle.

Les paramètres colligés étaient : le poids des rats, les gaz du sang à la fin de la préparation chirurgicale, la température *via* une sonde thermique rectale, la fréquence cardiaque, le délai survenue de troubles du rythme graves, la pression artérielle sanglante en continu, la dose de digoxine injectée et la durée de survie après le début de la perfusion de digoxine.

Les critères de décès étaient: une fréquence ventriculaire inférieure à 50 / min ou une dissociation électromécanique.

Analyse statistique

L'analyse et le recueil des données étaient réalisés par les logiciels Excel®, Statview® et sur le site biostaTGV (<http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/> octobre 2012). Les résultats sont exprimés en médiane [extrêmes]. Pour les comparaisons, une courbe de Kaplan-Meier (Log-rank test) pour la survie et un test de Kruskal-Wallis pour les autres paramètres ont été utilisés. Un $p < 0,05$ était retenu comme seuil de significativité.

RESULTATS

Vingt rats ont été inclus et 5 exclus (2 dans le groupe Digolip, 3 dans le groupe Digophy). Les motifs d'exclusion étaient : le décès entre l'induction anesthésique et la canulation trachéale (n = 2), l'hémorragie pendant la mise en condition (n = 1) et des données aberrantes (n = 2). Les paramètres physiologiques initiaux à T0 étaient similaires dans les deux groupes (Tableau 1).

La durée de survie n'était pas significativement différente dans les deux groupes avec des durées médianes de survie de 18,0 min [11,3 – 21,8] dans le groupe Digolip *versus* 18,8 min [18,1 – 28,3] dans le groupe Digophy (p = 0,291) (Figure 1). Il en était de même pour les doses létales : de 3,00 mg/kg [1,88 – 3,63] dans le groupe Digolip *versus* 3,14 mg/kg [3,05 - 4,72] dans le groupe Digophy (p = 0,297) (Figure 2).

La pression artérielle moyenne à 10 minutes tendait à être plus élevée dans le groupe Digolip (Figure 2) mais de manière non significative ; 131 mmHg [51 – 170] *versus* 88 mmHg [42 -150] (p = 0,183) (Figure 3).

Les fréquences cardiaques n'ont pu être enregistrées qu'en deçà de 250 battements par min, une fréquence supérieure ne pouvant être enregistrée par notre moniteur (Figure 4).

L'asystolie était précédée de troubles du rythme ventriculaire (Tachycardie ventriculaire (TV) ou fibrillation ventriculaire (FV) non soutenues) chez 5 rats sur 8 dans le groupe Digolip, 4 sur 7 dans le groupe Digophy. Chez ces rats, le délai moyen entre la survenue du premier épisode de trouble du rythme ventriculaire et le décès était de 2,8 min [1,5 – 5] dans le groupe Digolip et 3,6 min [2,5 – 5] dans le groupe Digophy.

Tableau 1. Données physiologiques des rats dans les deux groupes après préparation chirurgicale et avant administration de digoxine. Poids, Fréquence cardiaque (FC), pression artérielle moyenne (PAM), Température rectale (Temp), pression partielle en oxygène (PaO₂), pression partielle en dioxyde de carbone (PaCO₂) exprimées en médiane [extrêmes].

	Groupe Digolip (n = 8)		Groupe Digophy (n = 7)		P
Poids (gr)	700	[570 - 810]	650	[560 - 710]	0,131
FC T0 (batt/min)	>250		>250		1
PAM T0 (mmHg)	163	[127 - 187]	169	[159 - 180]	0,45
Temp T0 (°C)	36,7	[35,7 - 38,0]	36,7	[36,0 - 37,2]	0,817
pH	7,44	[7,34 - 7,51]	7,43	[7,38 - 7,49]	0,643
PaCO₂ (mmHg)	32	[25 - 38]	33	[29 - 37]	0,685
PaO₂ (mmHg)	270	[207 - 362]	319	[245 - 396]	0,199
HCO₃⁻ (mmol/L)	22,6	[16,3 - 24,4]	21,9	[18,4 - 24,6]	0,643
Hb (gr/dL)	15,2	[12,2 - 16,5]	14	[13,6 - 15,2]	0,744

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier montrant la durée de survie après le début d'administration de digoxine à 10 mg/kg/h dans les groupes Digolip (n = 8) et Digophy (n = 7).

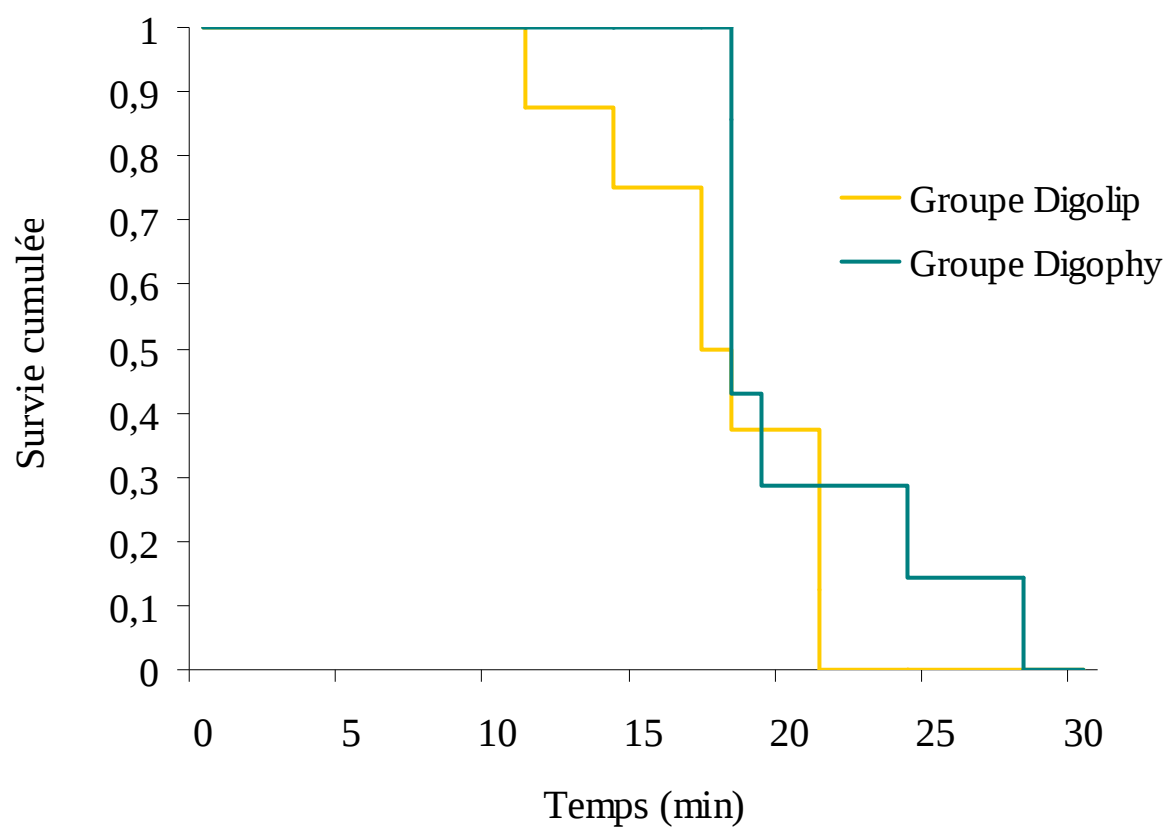


Figure 2. Doses létales de digoxine dans les groupes Digolip (n = 8) et Digophy (n = 7) représentées en médianes, quartiles et extrêmes.

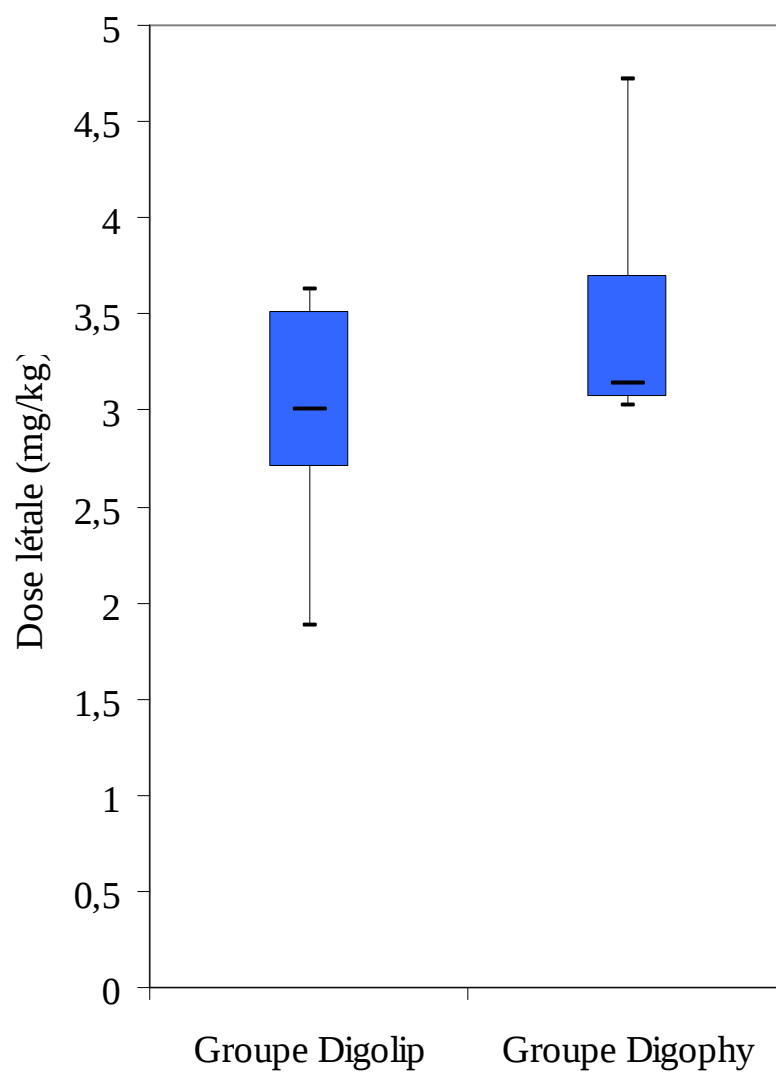


Figure 3. Évolution de la PAM moyenne en fonction du temps après administration intraveineuse de digoxine dans le groupes Digolip (n = 8) et Digophy (n = 7).

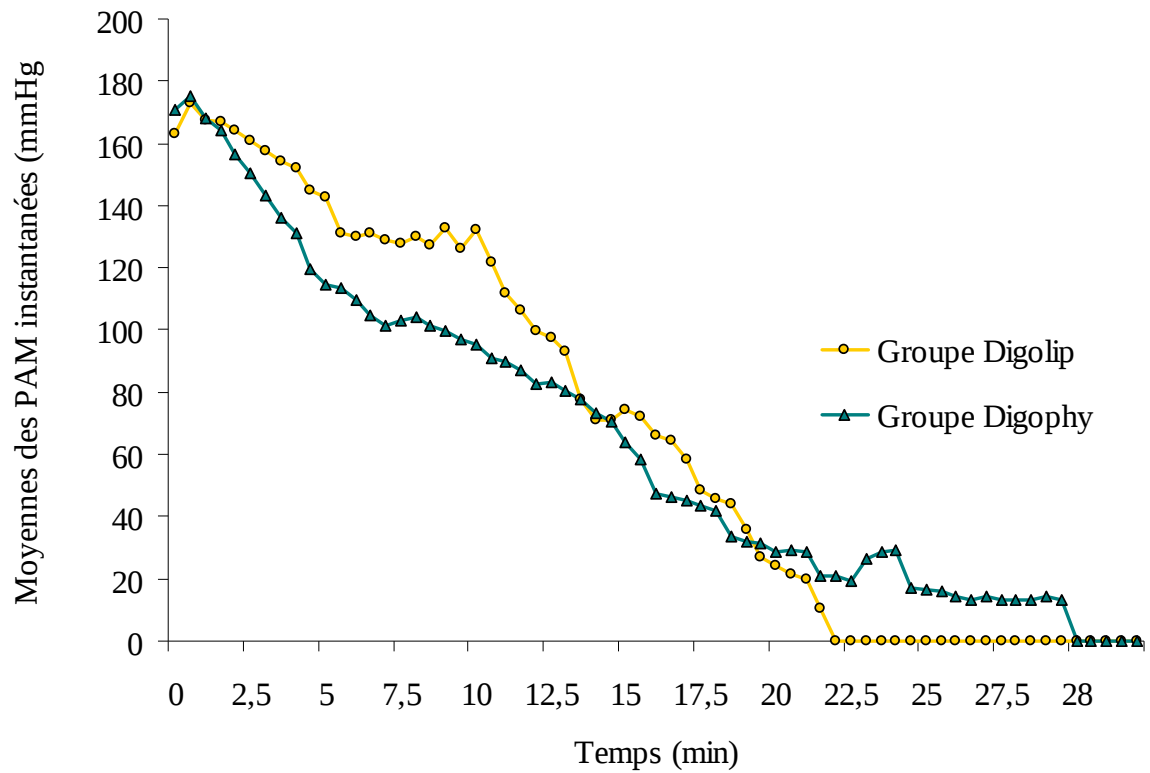
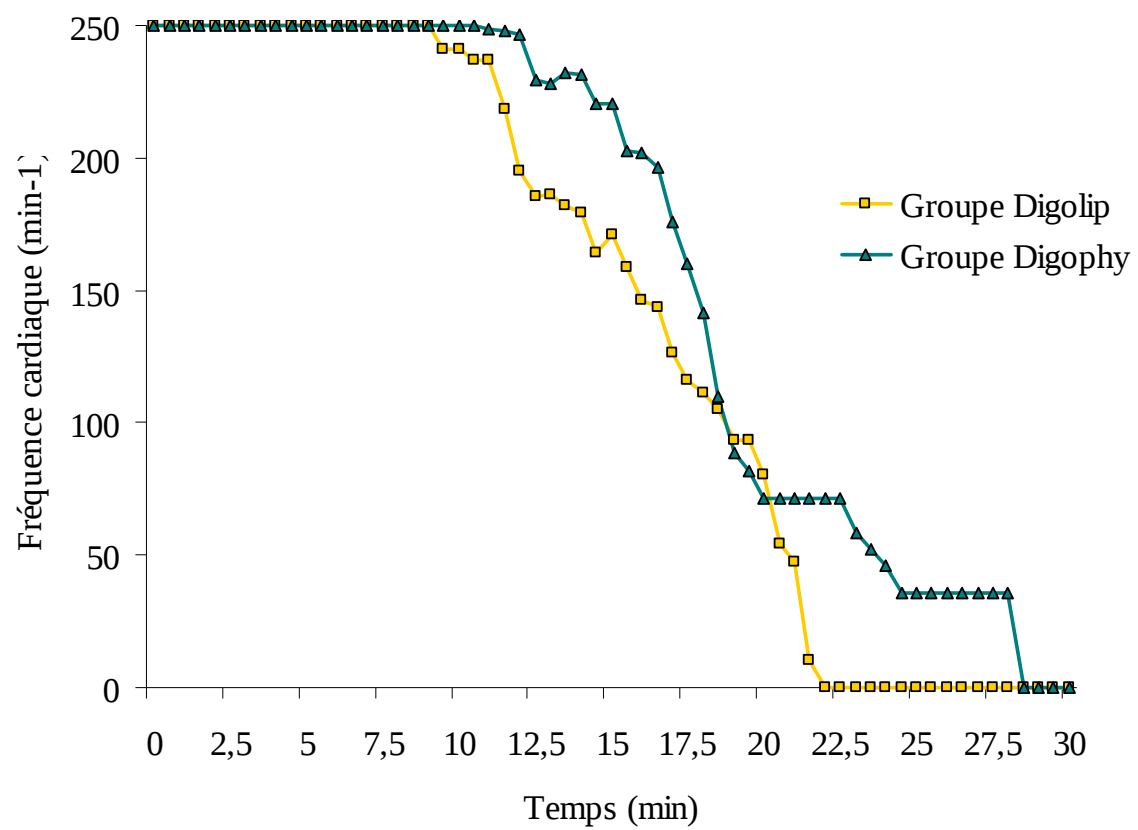


Figure 4. Évolution de la fréquence cardiaque moyenne en fonction du temps après administration intraveineuse de digoxine dans le groupes Digolip (n = 8) et Digophy (n = 7)



DISCUSSION

Dans ce modèle d'intoxication à la digoxine chez le rat, notre étude montre que l'administration d'Intralipide® ne modifie pas la dose létale de digoxine. Cela suggère que l'effet dit « de siphon lipidique » par l'Intralipide® ne s'exerce pas sur la digoxine.

Dans notre modèle, le penthotal a été préféré à la kétamine habituellement utilisée dans des modèles similaires d'intoxication chez le rat ³⁰⁻³³. Le choix du penthotal sodique est lié à sa liposolubilité, cinq fois moindre que celle de la kétamine ³⁴, pour minimiser une interaction potentielle avec l'ELI pouvant être à l'origine d'un allègement de l'anesthésie par captation de la kétamine dans les gouttelettes lipidiques. Les volumes des bolus administrés (15 mL) correspondaient à environ 30 % de la volémie du rat et représentaient, par conséquent un remplissage important. Ces volumes sont cependant du même ordre de grandeur que ceux utilisés dans plusieurs protocoles chez le rat visant à évaluer les ELI lors d'intoxications ³²⁻³³. Pour la solution d'Intralipide® à 20 %, il était montré chez le rat que l'administration d'un bolus de 18,6 mL/kg n'entraînait pas de modification des paramètres d'oxygénation (PaO₂, pression alvéolaire en O₂, gradient artériolo-alvéolaire) par rapport à un même bolus de NaCl 0,9 % ³³. Chez le rat, la dose létale 50 d'ELI 20 % a été estimée à 67,72 mL/kg $\pm$ 10,69 ³⁵, bien au-delà des doses habituellement utilisées dans les protocoles expérimentaux dont notre étude, ou en thérapeutique. Le choix du volume et de la vitesse d'administration du bolus d'Intralipide® (15mL/kg sur 5 min) correspond à celui de Weinberg et al. dans son étude princeps montrant l'efficacité de l'Intralipide dans l'intoxication à la bupivacaïne ¹, les autres études chez le rat utilisent un protocole comparable variant de 12,5 mL /kg en 5 min ³² à 18,6 mL/kg sur 7,5 min ³³. A titre de comparaison chez l'homme, la société française

d'anesthésie réanimation (SFAR) recommande l'administration d'un bolus de 3 mL/kg en cas de signes d'intoxication aux anesthésiques locaux⁹.

Le choix de la vitesse d'administration et de la dose de digoxine était basé sur un travail expérimental chez le rat évaluant l'effet cardio-protecteur d'une injection de glucose-insuline au cours de l'intoxication aiguë à la digoxine²⁸. Nous avons vérifié le délai de létalité dans un groupe témoin au cours d'une phase préliminaire, celui-ci se situait entre 15 et 20 minutes conformément aux résultats des auteurs suscités.

L'administration d'Intralipide® ne modifie pas la durée de survie des rats dans notre étude. Le mécanisme dit du « siphon lipidique » sur lequel était basé notre hypothèse, consiste en une séquestration du toxique dans les microgouttelettes lipidique, abaissant sa concentration sous forme libre dans le sérum, et par conséquent ses effets. Dans l'intoxication à la bupivacaïne, Weinberg montrait ainsi que dans les échantillons sanguins prélevés à l'asystolie et traités par ultracentrifugation, la concentration en bupivacaïne de la phase lipidique était 21 fois plus élevée que dans la phase aqueuse³⁶. Cet essai a été confirmé *in vitro*, par la diminution de la concentration dans la phase aqueuse lors de l'adjonction de 2 % d'Intralipide® dans un mélange plasma + toxique pour 11 médicaments associés à un succès de la réanimation lors d'intoxications³⁷. Un bénéfice du traitement par ELI a été montré pour les intoxications aux molécules à forte liposolubilité définie par le coefficient de partage octanol/eau exprimé par un $\log P > 2$, comme la bupivacaïne ($\log P = 3,6$), le vérapamil³⁹ ($\log P = 4,7$), le propranolol⁴⁰ ($\log P = 3,0$), et la clomipramine³⁰ ($\log P = 4,5$)³⁸. La digoxine, bien que 16,6 fois plus diffusible dans l'octanol que dans l'eau²² reste beaucoup moins liposoluble ($\log P = 2,2$)³⁸ que les anesthésiques locaux de longue durée d'action. Cette moindre liposolubilité pourrait expliquer l'absence d'efficacité des ELI dans notre modèle. Il serait intéressant de mesurer *in vitro*, ou sur échantillon sanguin sur un modèle

d'intoxication, la concentration respective de digoxine dans la phase aqueuse et la phase lipidique.

Le mécanisme du siphon lipidique n'est cependant pas le seul mis en avant pour expliquer l'efficacité des ELI. Dans notre étude, les ELI semblent avoir un effet bénéfique même si non significatif sur la pression artérielle moyenne dans les minutes qui suivent le bolus d'Intralipide®. En conditions normales, les acides gras libres représentent le substrat énergétique préférentiel du myocarde. Il semble probable qu'en conditions de stress oxydatif, un apport massif d'acides gras libres puisse réorienter vers un métabolisme oxydatif et améliorer le travail myocardique. En ce sens, dans un modèle de réanimation d'arrêt cardiaque par bupivacaïne, Partownavid et al. ont montré qu'en présence d'un inhibiteur mitochondrial de l'oxydation des acides gras, les ELI perdaient leur efficacité ⁴¹. La toxicité de la digoxine sur le myocyte s'exerce par le blocage de la pompe Na⁺/K⁺ATPase membranaire, avec pour conséquence une augmentation intracellulaire du sodium puis du calcium par l'échangeur Na⁺/Ca²⁺, jusqu'à des concentrations cytotoxiques ⁴². Loin d'antagoniser ce mécanisme, les ELI tendent à accroître la concentration intracellulaire de calcium par activation directe ou indirecte des canaux calciques ¹⁵⁻¹⁶. Ce mécanisme témoigne en partie de l'efficacité des ELI dans les intoxications au vérapamil et autres molécules à effet stabilisant de membrane. Il nous semble possible qu'une augmentation du calcium intracellulaire induite par l'administration d'ELI puisse accroître la toxicité de la digoxine, effaçant ainsi le bénéfice de l'effet « siphon lipidique ».

Dans notre modèle, le décès survient entre 11 et 28 minutes, suggérant une hétérogénéité dans la réponse à l'intoxication aiguë à la digoxine. Cette hétérogénéité était aussi retrouvée dans un modèle d'intoxication à la digoxine à posologie identique, le délai de survie était compris entre 7 et 36 min (n = 10) ²⁸. Une explication avancée ²⁸ tient à l'existence d'un polymorphisme génétique de l'expression des enzymes impliquées dans le métabolisme de la

digoxine. Cependant, si ce polymorphisme existe chez l'homme ⁴³, il n'a pas été mis en évidence chez le rat.

Plusieurs limites dans notre travail peuvent être citées. Cette étude n'a pas été réalisée en aveugle quant aux produits administrés (NaCl 0,9 %, Intralipide®) en raison de leur présentation galénique. Néanmoins, ceci n'a pas dû avoir d'effet sur notre résultat compte tenu de notre critère de jugement principal: la durée de survie. L'effectif utilisé était faible (n < 10). Toutefois, les études portant sur l'intérêt des ELI avaient un effectif comparable. Weinberg, dans son étude princeps a utilisé 6 rats dans chaque groupe, ce nombre était suffisant pour mettre en évidence une différence significative de dose létale. Le choix du pentobarbital sodique, s'il nous semble plus judicieux que la kétamine est aussi une molécule lipophile potentiellement captée par les ELI. Deux études montrent un allègement de l'anesthésie aux barbituriques par l'administration d'ELI. Ces ELI raccourcissaient la durée d'anesthésie d'un bolus unique ⁴⁴, ou augmentaient la fréquence respiratoire ⁴⁵. Ces observations peuvent en partie expliquer la tendance à l'augmentation de la pression artérielle moyenne observée dans notre étude dans le groupe ayant reçu l'Intralipide®.

CONCLUSION

Notre étude montre que l'administration d'Intralipide® n'allonge pas le délai de survie des rats lors d'une intoxication aiguë à la digoxine. Ainsi, l'administration d'ELI ne peut être un traitement recommandé lors d'une intoxication aiguë à la digoxine.

REFERENCES

1. Weinberg, G. L., VadeBoncouer, T., Ramaraju, G. A., Garcia-Amaro, M. F. & Cwik, M. J. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* **88**, 1071–1075 (1998).
2. Cave, G., Harvey, M. G. & Winterbottom, T. Evaluation of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland lipid infusion protocol in bupivacaine induced cardiac arrest in rabbits. *Anaesthesia* **64**, 732–737 (2009).
3. Di Gregorio, G. *et al.* Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Crit. Care Med.* **37**, 993–999 (2009).
4. Rosenblatt, M. A., Abel, M., Fischer, G. W., Itzkovich, C. J. & Eisenkraft, J. B. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* **105**, 217–218 (2006).
5. Warren, J. A., Thoma, R. B., Georgescu, A. & Shah, S. J. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth. Analg.* **106**, 1578–1580, table of contents (2008).
6. Foxall, G., McCahon, R., Lamb, J., Hardman, J. G. & Bedforth, N. M. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* **62**, 516–518 (2007).
7. Spence, A. G. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology* **107**, 516–517 (2007).
8. Litz, R. J., Popp, M., Stehr, S. N. & Koch, T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* **61**, 800–801 (2006).
9. SFAR Toxicité systémique aigue des anesthésiques locaux. (2010).at <<http://www.sfar.org/article/340/toxicite-systemique-aigue-des-anesthesiques-locaux>>
10. Weinberg, G. L. *et al.* Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med* **31**, 296–303 (2006).
11. Eledjam, J. J. *et al.* In vitro study on mechanisms of bupivacaine-induced depression of myocardial contractility. *Anesth. Analg.* **69**, 732–735 (1989).
12. Nouette-Gaulain, K., Quinart, A., Letellier, T. & Sztark, F. [Mitochondria in anaesthesia and intensive care]. *Ann Fr Anesth Reanim* **26**, 319–333 (2007).

13. Sztark, F., Tueux, O., Erny, P., Dabadie, P. & Mazat, J. P. Effects of bupivacaine on cellular oxygen consumption and adenine nucleotide metabolism. *Anesth. Analg.* **78**, 335–339 (1994).
14. Van de Velde, M. *et al.* Long-chain triglycerides improve recovery from myocardial stunning in conscious dogs. *Cardiovasc. Res.* **32**, 1008–1015 (1996).
15. Huang, J. M., Xian, H. & Bacaner, M. Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **89**, 6452–6456 (1992).
16. Mottram, A. R., Valdivia, C. R. & Makielski, J. C. Fatty acids antagonize bupivacaine-induced I(Na) blockade. *Clin Toxicol (Phila)* **49**, 729–733 (2011).
17. Kiberd, M. B. & Minor, S. F. Lipid therapy for the treatment of a refractory amitriptyline overdose. *CJEM* **14**, 193–197 (2012).
18. Weinberg, G., Di Gregorio, G., Hiller, D., Hewett, A. & Sirianni, A. Reversal of haloperidol-induced cardiac arrest by using lipid emulsion. *Ann. Intern. Med.* **150**, 737–738 (2009).
19. Young, A. C., Velez, L. I. & Kleinschmidt, K. C. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation* **80**, 591–593 (2009).
20. Jovic-Stosic, J., Gligic, B., Putic, V., Brajkovic, G. & Spasic, R. Severe propranolol and ethanol overdose with wide complex tachycardia treated with intravenous lipid emulsion: a case report. *Clin Toxicol (Phila)* **49**, 426–430 (2011).
21. Han, S. K., Jeong, J., Yeom, S., Ryu, J. & Park, S. Use of a lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide. *Clin Toxicol (Phila)* **48**, 566–568 (2010).
22. Hinderling, P. H. Kinetics of partitioning and binding of digoxin and its analogues in the subcompartments of blood. *J Pharm Sci* **73**, 1042–1053 (1984).
23. Fuster, V. *et al.* 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* **123**, e269–367 (2011).
24. Hunt, S. A. *et al.* 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* **119**, e391–e479 (2009).
25. Aarnoudse, A. L. H. J., Dieleman, J. P. & Stricker, B. H. C. Age- and gender-specific incidence of hospitalisation for digoxin intoxication. *Drug Saf* **30**, 431–436 (2007).

26. Bismuth, C., Motte, G., Conso, F., Chauvin, M. & Gaultier, M. Acute digitoxin intoxication treated by intracardiac pacemaker: experience in sixty-eight patients. *Clin. Toxicol.* **10**, 443–456 (1977).
27. Lapostolle, F. Le traitement antidotique précoce des surdosages digitaliques: un projet et un devoir républicain. (2010).
at <www.sfm.org/urgences2010/donnees/pdf/021_lapostolle.pdf>
28. Oubaassine, R. *et al.* Cardio protective effect of glucose-insulin infusion on acute digoxin toxicity in rat. *Toxicology* **224**, 238–243 (2006).
29. Lapostolle, F. *et al.* [Availability of antidotes in French emergency medical aid units]. *Presse Med* **30**, 159–162 (2001).
30. Harvey, M. & Cave, G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med* **49**, 178–185, 185.e1–4 (2007).
31. Harvey, M., Cave, G. & Hoggett, K. Correlation of plasma and peritoneal diastylate clomipramine concentration with hemodynamic recovery after intralipid infusion in rabbits. *Acad Emerg Med* **16**, 151–156 (2009).
32. Tebbutt, S., Harvey, M., Nicholson, T. & Cave, G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med* **13**, 134–139 (2006).
33. Perez, E., Bania, T. C., Medlej, K. & Chu, J. Determining the optimal dose of intravenous fat emulsion for the treatment of severe verapamil toxicity in a rodent model. *Acad Emerg Med* **15**, 1284–1289 (2008).
34. B., R. Kétamine. *Pharmacologie en anesthésiologie* 329–333
35. Hiller D.B, Di Gregorio G, Kelly K. Safety of high volume lipid emulsion infusion: a first approximation of LD50 in rats. *Reg Anesth Pain Med* **35**, 140–4 (2010).
36. Weinberg, G. *et al.* Partitioning effect in lipid resuscitation: further evidence for the lipid sink. *Crit. Care Med.* **38**, 2268–2269 (2010).
37. French, D. *et al.* Partition constant and volume of distribution as predictors of clinical efficacy of lipid rescue for toxicological emergencies. *Clin Toxicol (Phila)* **49**, 801–809 (2011).
38. Drugbank. (2012).at <<http://www.drugbank.ca/>>
39. Bania, T. C., Chu, J., Perez, E., Su, M. & Hahn, I.-H. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Acad Emerg Med* **14**, 105–111 (2007).
40. Harvey, M. G. & Cave, G. R. Intralipid infusion ameliorates propranolol-induced hypotension in rabbits. *J Med Toxicol* **4**, 71–76 (2008).

41. Partownavid, P., Umar, S., Li, J., Rahman, S. & Eghbali, M. Fatty-acid oxidation and calcium homeostasis are involved in the rescue of bupivacaine-induced cardiotoxicity by lipid emulsion in rats. *Crit. Care Med.* **40**, 2431–2437 (2012).
42. Arispe, N., Diaz, J. C., Simakova, O. & Pollard, H. B. Heart failure drug digitoxin induces calcium uptake into cells by forming transmembrane calcium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **105**, 2610–2615 (2008).
43. Verstuyft, C. *et al.* Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **58**, 809–812 (2003).
44. Russell, R. L. & Westfall, B. A. Alleviation of barbiturate depression. *Anesth. Analg.* **41**, 582–585 (1962).
45. Cave, G., Harvey, M. G. & Castle, C. D. Intralipid ameliorates thiopentone induced respiratory depression in rats: investigative pilot study. *Emerg Med Australas* **17**, 180–181 (2005).

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.