

# Faiblesse, bradycardie, troubles visuels, hyperkaliémie sous digoxine

Asmita Apte<sup>a</sup>, BSc ETH Pharm. Sc.; Dr méd. Hugo Kupferschmidt<sup>b</sup>; PD Dr méd. Stefan Weiler<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich;

<sup>b</sup> Tox Info Suisse, assoziiertes Institut der Universität Zürich

Suites de l'EIM:	Hospitalisation
Evolution:	Récupération sans séquelles
Evaluation de la causalité:	Probable

## Le cas clinique

Une patiente de 78 ans a été admise à l'hôpital en urgence en raison d'une faiblesse générale, de vertiges orthostatiques et de nausées. Elle prenait déjà depuis longtemps de la digoxine à une dose journalière de 0,25 mg pour la prise en charge d'une cardiopathie hypertensive avec fibrillation auriculaire persistante. Par ailleurs, elle présentait une vision floue dans le cadre d'une tendance à l'hypotension et une bradycardie. L'ECG a révélé une fibrillation auriculaire bradycardique (jusqu'à 36/min) avec dépression «en cupule» du segment ST. Les analyses biochimiques ont en outre montré une défaillance rénale aiguë dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique (créatinine 283 µmol/l [valeurs de référence: 44–80 µmol/l] avec un débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] initial d'env. 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ainsi qu'une hyperkaliémie de 7,1 mmol/l (valeurs de référence: 3,3–4,5 mmol/l). Le taux de digoxine était également accru, s'élevant à 6,0 nmol/l (valeurs de référence: 1,0–2,6 nmol/l).

La patiente a été hospitalisée. La digoxine ainsi que le traitement diurétique et bêtabloquant (tab. 1) ont été interrompus. Une hydratation intensive et une administration de glucose/insuline ont été initiées afin de normaliser le potassium. Face à une insuffisance rénale, une hyperkaliémie et une suspicion de surdosage chronique de la digoxine, une dose de 80 mg de l'anticorps spécifique de la digoxine DigiFab<sup>®</sup> a été administrée le même jour afin d'inverser la toxicité. Par la suite, la fréquence cardiaque de la patiente a augmenté et ses symptômes se sont améliorés, raison pour laquelle elle n'a pas reçu d'administration supplémentaire de l'anticorps. Après 8 jours, alors que son état général s'était amélioré, la patiente a pu quitter l'hôpital.

La patiente souffrait en plus de diabète sucré de type 2, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) de stade GOLD 2, groupe B, d'insuffisance surrénale chronique, d'infections urinaires récidivantes,

de goître multinodulaire et d'un syndrome lombo-vertébral chronique.

## Evaluation de pharmacologie clinique

### Mécanisme d'action et indications

Digoxine Sandoz<sup>®</sup> contient le principe actif digoxine et du lactose monohydrate comme excipient. La digoxine est un glycoside cardiotonique de type cardénolide obtenu à partir des feuilles de la digitale laineuse (*Digitalis lanata*) [1]. Elle accroît la contractilité myocardique par le biais d'une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium induite par inhibition de la Na/K-ATPase membranaire et diminue la fréquence cardiaque via une action au niveau du nœud sino-auriculaire en prolongeant la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire [2, 3].

### Manifestations de surdosage et effets indésirables médicamenteux (EIM)

Parmi les principales manifestations fréquentes d'une intoxication à la digoxine figurent les troubles du rythme cardiaque avec sous-décalages du segment ST, la confusion et la fatigue, comme dans notre cas. En outre, des symptômes gastro-intestinaux et nerveux centraux peuvent survenir. Dans de rares cas, des troubles visuels peuvent apparaître, comme chez notre patiente; les phénomènes lumineux, les halos et la coloration en jaune de la vision (xanthopsie) sont typiques. Une toxicité potentiellement fatale peut donner lieu à des manifestations telles qu'arythmies ventriculaires sévères (comme une tachycardie ventriculaire), fibrillation ventriculaire, bradyarythmies progressives, bloc cardiaque ou hyperkaliémies, comme dans le cas décrit. L'arrêt cardiaque suite à une fibrillation ventriculaire et à des asystolies peut avoir une issue fatale [1, 3].

### Facteurs de risque d'intoxication

Les facteurs de risque d'intoxication à la digoxine incluent l'âge, l'obésité, la capacité diminuée de liaison protéique et l'insuffisance rénale [3]. En plus, les femmes seraient plus fréquemment victimes de surdosages que les hommes en raison de leurs plus faibles masse

Cette version du 25.11.19 a été corrigée après la parution de la version imprimée. Dans le tableau 3, les unités de mg en g ont été corrigées. Nous nous excusons pour les fautes d'impression dans la version imprimée.



Asmita Apte

**Tableau 1:** Médicaments pris par la patiente lors de son admission.

Digoxine Sandoz® (digoxine) comprimés 0,25 mg	1-0-0-0
Marcoumar® (phenprocoumone) comprimés 3 mg	Selon l'INR
Zestril® (lisinopril) comprimés 5 mg	0,5-0-0-0
Lasilacton® (spironolactone) comprimés 100 mg	0,5-0-0,5-0
Nebilet® (nébivolol) comprimés 5 mg	1-0-1-0
Torem® (torésamide) comprimés 10 mg	1-0-0-0
Jardiance Met® (metformine, empagliflozine) comprimés 5/500 mg	1-0-1-0
Ryzodeg® Flextouch (insuline dégludec, insuline asparte) solution injectable s.c.	0-18-18-0
Esomep MUPS® (ésoméprazole) comprimés 40 mg	1-0-0-0
Bactrim® forte (sulfaméthoxazole, triméthoprime) comprimés 800 mg, 160 mg	1-0-1-0
Eltroxine® LF (lévothyroxine) comprimés 0,05 mg	0,5-0-0-0
Florinef® (fludrocortisone) comprimés 0,1 mg	1-0-0-0
Hydrocortisone Galepharm® (hydrocortisone) comprimés 10 mg	1,5-0-0-0
Magnésium Diasporal® (magnésium) granulés 300 mg sans sucre	1-0-0-0
Calcimagon D3® Forte (Calcii carbonas, Cholecalciferolum) comprimés à croquer	1-0-0-0

musculaire et poids corporel [5, 6]. Notre patiente âgée souffrait depuis longtemps d'une insuffisance rénale chronique et présentait une défaillance rénale aiguë lors de son admission. Cette insuffisance rénale est responsable d'un allongement de la demi-vie et de concentrations plasmatiques accrues [4]. Dans ces cas, l'information professionnelle suisse préconise d'adapter la dose d'entretien standard chez les patients âgés ( $\leq 0,25$  mg/j) en fonction de la clairance rénale [1].

### Interactions médicamenteuses

Le tableau 2 présente une sélection de substances qui, d'après l'information professionnelle suisse, peuvent

augmenter l'effet de la digoxine ou accroître sa concentration [1]. Parmi les substances ayant un potentiel d'interaction que la patiente avait prises figuraient le cotrimoxazole, la spironolactone et le furosémide; outre une insuffisance rénale, ces substances pourraient avoir contribué à l'augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine. Il est enseigné de ne pas administrer de calcium en cas d'hyperkaliémie lors d'une intoxication à la digoxine. Ce principe repose sur d'anciennes études de cas ayant montré une relation temporelle entre l'administration de calcium et la toxicité de la digoxine, mais n'a pas été confirmé dans des expériences chez l'animal [7, 8].

### Traitement de l'intoxication

L'ordre de mise en œuvre des mesures thérapeutiques est fixé en fonction du degré de sévérité de l'intoxication à la digoxine (tab. 3). Un autre traitement de choix en cas d'intoxication grave à la digoxine avec hyperkaliémie (notamment suite à un déplacement du potassium intracellulaire vers le compartiment extracellulaire) repose sur l'administration de fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine (par ex. DigiFab®), comme chez notre patiente [1, 8–11]. DigiFab® est un polypeptide qui se lie au glycoside libre dans l'espace extracellulaire pour former un complexe anticorps-glycoside inactif et est ensuite éliminé sous forme de complexe par les reins [10, 11]. Les indications, les effets indésirables et les formules pour calculer la dose nécessaire d'anticorps en cas d'intoxication à la digoxine sont présentés dans le tableau 4 [9, 12]. Après administration de l'antidote, une amélioration se fait générale-

**Tableau 2:** Effet de différents médicaments ou groupes de médicaments sur la concentration de digoxine [1, 7, 8].

Effet	Médicaments/substances
Renforcement de la toxicité du glycoside discutable	Sur la base d'anciennes études de cas, il a été recommandé de ne pas administrer de calcium en cas d'intoxication à la digoxine en raison du risque d'arythmies ventriculaires, mais cela n'a pas été confirmé dans des expériences chez l'animal [7, 8]
Renforcement de la toxicité du glycoside en raison d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie d'origine médicamenteuse	Médicaments influençant l'homéostasie des électrolytes; Exemples: diurétiques, laxatifs (abus), benzylpénicilline, amphotéricine B, corticostéroïdes, ACTH, salicylés, sels de lithium
Élévation de la concentration sérique de digoxine par inhibition de l'excrétion de la digoxine médiée par la glycoprotéine P	Atorvastatine, antagonistes du calcium (par ex. vérapamil, félodipine), captopril, spironolactone, itraconazole, quinine, atropine, ciclosporine, ritonavir et saquinavir, antiarythmiques (quinidine, amiodarone, flécaïnide, propafénone), indométacine et alprazolam
Élévation de la concentration sérique de digoxine par diminution du métabolisme présystémique de la digoxine	Antibiotiques; Exemples: antibiotiques macrolides (clarithromycine, érythromycine et azithromycine), tétracycline, gentamycine, triméthoprime
Élévation de la concentration sérique de digoxine via des mécanismes d'interaction inconnus	Médicaments interagissant avec la digoxine, dont prazosine
Renforcement de l'effet bradycardisant et allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire	Bêtabloquants
Médicaments favorisant les troubles du rythme cardiaque	Chlorure de suxaméthonium, réserpine, antidépresseurs tricycliques, sympathomimétiques, inhibiteurs de la phosphodiesterase (par ex. théophylline)
Augmentation de l'absorption de digoxine par diminution de la motilité intestinale et modification de la fonction de la glycoprotéine P	Lopéramide

**Tableau 3:** Traitement de l'intoxication à la digoxine en fonction du degré de sévérité et des symptômes [1, 8–10].

<b>Intoxication légère à la digoxine</b>	Arrêt de la digoxine Surveillance attentive du patient
<b>Intoxication aiguë à la digoxine</b>	En l'espace d'1 heure suivant la prise: charbon actif à la dose d'1 g/kg par voie orale (pour la digitoxine, ensuite administration répétée de 0,25 g/ kg toutes les 2 h) chez le patient éveillé et coopératif. Un lavage gastrique n'est pas indiqué.
<b>Intoxication à la digoxine avec troubles du rythme cardiaque menaçants et/ou hyperkaliémies menaçantes</b>	Surveillance en unité de soins intensifs En cas d'arythmies ventriculaires complexes: phénytoïne, lidocaïne ou bêtabloquant En cas d'hyperkaliémie: perfusion intraveineuse de glucose fortement concentré et d'insuline Administration d'un antidote: DigiFab®

**Tableau 4:** Indications, effets indésirables et formules de calcul de la dose de DigiFab® [10–19].

Pour des informations complémentaires, Tox Info Suisse se tient à disposition au numéro 145.

<b>Indications</b>	Tous les troubles du rythme potentiellement dus aux digitaliques et mettant en danger la vie du patient Concentrations de potassium >5 mmol/l dans le cadre d'un surdosage aigu Intoxication digitalique chronique avec dysrythmies, symptômes gastro-intestinaux significatifs, apparition aiguë de troubles de la conscience et insuffisance rénale Concentration sérique de digoxine $\geq 15$ ng/ml (= 19,2 nmol/l) à n'importe quel moment ou $\geq 10$ ng/ml (= 12,8 nmol/l) 6 h après l'ingestion Ingestion de >10 mg chez l'adulte et de >4 mg chez l'enfant
<b>Effets indésirables</b>	Réactions cutanées avec tuméfaction faciale (réactions allergiques) Phlébite locale Maladie du sérum et anaphylaxie (possibles en théorie) Apnée (un cas isolé chez un nouveau-né) Aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive (13%) Aggravation de l'hypokaliémie (13%) Aggravation de la fibrillation auriculaire
<b>Formules pour le calcul de la dose nécessaire d'anticorps</b>	En cas de dose de glycoside connue: administrer 64 mg de DigiFab® pour 1 mg de digoxine En cas de taux plasmatique de digoxine connu: en partant du principe que 80 mg de fragments Fab sont nécessaires pour fixer 1 mg de digoxine: $Fab [mg/kg] = digoxine [nmol/l] \times 0,31$ ; $Fab [mg/kg] = digitoxine [nmol/l] \times 0,031$ Lorsque ni la dose de glycoside ni la concentration plasmatique ne sont connues: administrer 400–500 mg de DigiFab® par voie intraveineuse sur 15–30 min. Répétition possible. D'après Bateman [13], il convient initialement d'administrer la moitié de la dose calculée. Si aucune réponse n'est constatée en l'espace d'1–2 h, l'autre moitié de la dose doit être administrée. Il est parfois aussi recommandé d'administrer lentement la 2 <sup>e</sup> moitié de la dose par voie intraveineuse sur 12–24 h [14]. D'autres auteurs conseillent d'administrer 80–160 mg en bolus, suivis de 0,5 mg/min sur 8–24 h [10, 15–17]. Selon d'autres auteurs, l'administration prophylactique précoce d'anticorps Fab spécifiques de la digoxine (½ dose) est en outre indiquée en présence de facteurs de risque (âge >55 ans, maladies cardiaques, bloc AV de tout degré, hyperkaliémie >4,5 mmol/l, bradycardie <60/min), même en l'absence de troubles du rythme cardiaque potentiellement fatals, afin d'améliorer le pronostic [18, 19].

ment sentir dans les 30 minutes, avec un effet maximal obtenu en l'espace de 3–4 heures [10].

Il y a une corrélation temporelle entre la prise de Digoxine Sandoz® et la survenue des symptômes décrits ci-dessus, avec fibrillation auriculaire bradycardique, dépression «en cupule» du segment ST, vision floue, hyperkaliémie et faiblesse, accompagnés d'une élévation de la concentration de digoxine. Au vu de l'amélioration de la situation après l'initiation de mesures thérapeutiques, ayant consisté en une hydratation et en l'administration de glucose/insuline et de DigiFab®, la régression des symptômes peut être interprétée comme un déchallenge positif.

Compte tenu de la corrélation temporelle, de la bonne documentation dans l'information professionnelle et dans la littérature et de la présence de facteurs de

risque supplémentaires tels qu'insuffisance rénale et médicaments concomitants à potentiel d'interaction, la relation de causalité entre la survenue des symptômes décrits ci-dessus et la prise de Digoxine Sandoz® a été formellement évaluée comme probable selon les critères de l'OMS<sup>1</sup> et du CIOMS<sup>2</sup>.

#### Remerciements

Nous remercions Mme Nicole Rothen, médecin en médecine interne générale, La Chaux-de-Fonds, pour sa révision de la traduction française.

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

#### Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)

1 Organisation mondiale de la santé  
2 Conseil des organisations internationales des sciences médicales

Correspondance:  
PD Dr méd. Stefan Weiler,  
PhD, MHBA  
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
stefan.weiler[at]usz.ch