

## Intoxication à la digoxine

Annie Dubuc, M.Sc., pharmacienne, C.U.S.E, site Fleurimont

### Résumé

Malgré notre grande familiarité avec la digoxine, son utilisation demande toujours une attention particulière car elle possède un index thérapeutique étroit. L'intoxication à la digoxine se manifeste par des anomalies à l'électrocardiogramme (ECG) pouvant mener à des arythmies potentiellement mortelles et par différents signes et symptômes non spécifiques. Le traitement à employer reposera sur le degré de risque du patient. Le traitement associé aux situations à faible risque se résumera en un arrêt temporaire de la digoxine, un ECG, un suivi et des suppléments électrolytiques au besoin. L'administration d'agents tels que la phénytoïne, la lidocaïne, l'atropine et/ou l'installation d'un stimulateur cardiaque peut s'avérer nécessaire en présence de dysrythmies significatives. Enfin, l'administration de Digibind® (fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine) est indiquée dans les cas où les autres modes de traitement anticipés ou utilisés s'avèrent inadéquats et pour le traitement d'arythmies pouvant être mortelles. Par contre, puisque le coût d'un traitement au Digibind® est très élevé, son utilisation doit être justifiée.

### Introduction

La digoxine est connue du monde médical depuis un bon nombre d'années. Elle fait partie de l'arsenal thérapeutique de la fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide, de la tachycardie supraventriculaire et de l'insuffisance cardiaque congestive. Malgré notre grande familiarité avec cette molécule, l'utilisation de la digoxine demande une attention particulière car elle possède un index thérapeutique étroit (1). On doit également se rappeler qu'il existe une grande variabilité de la réponse à l'effet de la digoxine entre les patients. Cet article, après une brève revue de la toxicité digitalique et de l'utilisation de Digibind®, présentera un cas de patient où l'on a utilisé ce médicament.

Une intoxication à la digitale peut survenir à la suite d'interactions médicamenteuses, d'utilisation de doses supra-thérapeutiques ou lors d'une diminution de l'élimination (insuffisance rénale). Par ailleurs, une intoxication à la digitale, malgré des niveaux sériques thérapeutiques, peut apparaître dans des cas où la sensibilité myocardique est augmentée tels que dans l'hypothyroïdisme, l'âge avancé, les maladies

cardiaques avancées, l'ischémie myocardique, l'hypoxémie, les désordres électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie et hypercalcémie) et acido-basiques (1,2).

### *Tableau I. Manifestations cardiaques d'une intoxication à la digoxine*

#### **Anomalies possibles à l'électrocardiogramme (ECG) (2)**

- Bloc auriculo-ventriculaire
- Bradycardie
- Dépression du segment ST
- Extrasystoles ventriculaires
- Fibrillation et flutter auriculaire
- Fibrillation ventriculaire
- Prolongation du segment PR
- Tachycardie ventriculaire

L'intoxication à la digoxine se manifeste par différents signes et symptômes non spécifiques, les plus fréquents étant : nausées, vomissements, fatigue, faiblesse musculaire, variation dans la perception des couleurs, hyperkaliémie en intoxication aiguë, anorexie, étourdissements et désordres psychologiques (2). Malheureusement, l'apparition de ces symptômes n'est pas graduelle. Ces symptômes relativement bénins peuvent être précédés d'arythmies potentiellement mortelles (2).

Une fois le diagnostic d'intoxication digitalique posé, le traitement à employer reposera sur le degré de risque du patient (2).

On qualifie de situation à faible risque celle qui se caractérise par l'absence de changement à l'électrocardiogramme (ECG), l'augmentation légère de la digoxinémie (normale de 1,0 à 2,6 nmol/L), l'absence d'antécédents sévères de maladie cardiaque et une fraction d'éjection normale (> 50 %). Le traitement associé à une situation à faible risque est un arrêt temporaire de la digoxine, un ECG, une digoxinémie de contrôle, un suivi et des suppléments électrolytiques au besoin (attention aux risques d'hyperkaliémie lors d'intoxication aiguë à la digitale).

On qualifie de situation à risque intermédiaire celle qui se caractérise par des changements à l'ECG sans complication potentiellement mortelle. Le traitement associé à cette situation se compose de contrôles électrolytiques, de suppléments au besoin et d'agents anti-arythmiques s'il y a présence de dysrythmies significatives.

On qualifie de situation à risque élevé celle qui se caractérise par des arythmies potentiellement mortelles et des digoxinémies extrêmement élevées. Le traitement associé à cette situation est, lors d'une ingestion orale d'une dose élevée et récente, le lavage gastrique (si  $\leq 1-2$  h post ingestion) et l'administration de charbon de bois activé (si  $\leq 6-8$  h post ingestion) (2). Noter cependant que le charbon de bois activé s'avère malheureusement peu efficace cliniquement (1). L'administration d'atropine doit être envisagée dans les cas de bradycardie sinusale ou de bloc auriculo-ventriculaire (AV) du 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> degré. Un état hémodynamiquement instable et une résistance à l'atropine peuvent nécessiter la pose d'un stimulateur cardiaque endo-veineux. Cependant, l'insertion de la sonde dans le ventricule risque d'induire une arythmie ventriculaire et il est donc suggéré d'administrer d'abord de la lidocaïne (3). En effet, la lidocaïne intraveineuse (IV) et la phénytoïne par voie orale ou intraveineuse contrôlent efficacement les arythmies induites par l'intoxication à la digitale (2). La digoxine possède un grand volume de distribution (5,6 L/kg) et un fort taux de liaison tissulaire (2). De ce fait, tout procédé de dialyse serait d'efficacité limitée. Enfin, Digibind® (fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine) peut renverser l'effet de la digoxine en neutralisant sa fraction libre au niveau sérique et extracellulaire (3). Cette diminution de la fraction libre plasmatique favorise la dissociation de la digoxine au niveau de ses sites de liaison. Ainsi, le rythme cardiaque se normalise habituellement sur une période de 30 minutes à 4 heures (délai moyen de 90 minutes) suivant l'administration de Digibind® (1,2). Le temps de demi-vie sérique du complexe Digibind®- digoxine est d'environ 16 à 20 heures. Celui-ci peut doubler dans les cas d'insuffisance rénale significative (2). De ce fait, la digoxinémie ne pourra être interprétée adéquatement que plusieurs jours après l'administration de Digibind®. Les patients atteints d'insuffisance rénale grave devraient faire l'objet d'un suivi prolongé car on ne sait pas avec certitude si l'impossibilité d'éliminer le complexe Fab-digoxine peut se traduire en une libération de digoxine (2,4).

## Utilisation de Digibind®

### Indication

L'efficacité, la spécificité, la sécurité et le ratio positif des bénéfices/coûts de l'administration de Digibind®

**Tableau II. Calcul du nombre de flacons de Digibind® à administrer (2,4)**

<p><b>Intoxication aiguë</b>  # flacons =  <math>\frac{\text{mg de digoxine ingérée} \times 0,8}{0,5^*}</math>  si quantité indéterminée, donner 20 flacons (760 mg = 8 000 \$)</p>	<p><b>Intoxication chronique</b>  # flacons =  <math>\frac{\text{digoxinémie (nmol/L)} \times 0,781 \times \text{poids (kg)}}{100}</math>  si niveau sérique inconnu, donner 6 flacons (228mg = 2 400 \$)</p>
---	---

\*quantité de digoxine en mg liée par flacon

ont été démontrés dans les cas où les autres modes de traitement anticipés ou utilisés s'avèrent inadéquats et pour le traitement d'arythmies potentiellement mortelles (1,2,6). D'autre part, on doit mentionner que Digibind® est le seul agent efficace dans le traitement d'hyperkaliémie associée à une intoxication digitalique. De plus, puisque le coût est relativement élevé (environ 400 \$/ fiole), son utilisation doit être justifiée.

### Posologie

Le fabricant suggère d'effectuer une dose-test, lorsque la situation le permet, chez les patients à risque de présenter une réaction allergique au fragment Fab, s'il y a des antécédents d'allergies (particulièrement au mouton) ou s'il y a déjà eu administration de fragments Fab (1,3,4).

Le calcul de la dose à administrer dépend de la quantité de digoxine présente dans le corps. Le calcul se basera soit sur la quantité approximative de digoxine ingérée, si intoxication aiguë, ou sur la concentration sérique à l'équilibre de digoxine dans les situations d'intoxication chronique (voir Tableau II). Lors d'intoxication aiguë, le nombre de flacons de Digibind® à administrer est égal au nombre de mg de digoxine ingéré multiplié par 0,8 qui représente la biodisponibilité et divisé par 0,5 (quantité de digoxine liée par flacon). Dans les cas d'ingestion potentiellement mortelle d'une quantité indéterminée de digoxine, une dose de 20 flacons (760 mg) s'est avérée suffisante dans la plupart des cas (2,4).

Lors d'intoxication chronique, le nombre de flacons de Digibind® à administrer est égal à la digoxinémie (nmol/L) multiplié par 0,781 X poids (kg) et divisé par 100. Si le niveau sérique n'est pas connu, une dose de 6 flacons (228 mg) permet habituellement de corriger la plupart des cas d'intoxication (4). Par souci d'efficacité, on doit arrondir le nombre de flacons à la hausse.

### Administration

Digibind® est administré par voie IV sur une période de 30 minutes. La solution devrait être préalablement filtrée avec un filtre de 0,22 micron afin d'éviter l'administration de particules non dissoutes. On peut recourir à l'injection

IV bolus si l'arrêt cardiaque devient imminent. Après l'administration, il est recommandé de surveiller la kaliémie régulièrement pendant quelques heures car une baisse rapide de la kaliémie peut survenir à la suite de la réactivation de la pompe Na K ATPase. On doit également vérifier la recrudescence de symptômes d'insuffisance cardiaque et d'une réponse ventriculaire rapide dans un contexte de fibrillation auriculaire (FA) à la suite de la perte de l'effet de la digoxine. L'incidence de réactions allergiques associées au Digibind® est de moins de 1 %, par contre il est suggéré de surveiller l'avènement de symptômes d'allergie chez les patients présentant des antécédents d'allergie aux protéines de moutons ou s'il y a eu administration antérieure de Digibind® (4,5).

### Présentation de cas

M.G. est transporté en ambulance au Centre universitaire de santé de l'Estrie, site Fleurimont suite à la survenue d'une chute à la maison. M. G. nous informe qu'il ne se sentait pas bien depuis quelques jours. Il a présenté des diarrhées abondantes depuis 2 jours et a noté une diminution de l'appétit et de la fréquence de ses mictions. Le patient présente un œdème à godet au niveau des membres inférieurs. Cet homme âgé de 70 ans et pesant 65 kg possède plusieurs antécédents médicaux tels qu'une insuffisance cardiaque diagnostiquée en 1997 avec une fraction d'éjection de 20 %, un infarctus du myocarde, une maladie vasculaire athérosclérotique, une fibrillation auriculaire chronique et une insuffisance rénale chronique. La médication de ce patient à l'arrivée comprend l'énalapril 10 mg bid, la digoxine 0,25 mg die, la warfarine selon INR, l'hydrochlorothiazide 25 mg die et le furosémide 80 mg au déjeuner, 40 mg au dîner et 40 mg au souper. Le patient mentionne avoir pris ces médicaments tel qu'ils ont été prescrits, sans dose supplémentaire. L'électrocardiogramme (ECG) montre un bloc AV du 3<sup>e</sup> degré et une fréquence ventriculaire à 35 par minute. Les données de laboratoire soulignent les anomalies suivantes : une hyperkaliémie à 7,1 mmol/L (normale de 3,7 à 5,4 mmol/L), une créatinine sérique à 725 µmol/L connue, pour environ 300 µmol/L (normale de 62 à 121 µmol/L), un niveau supratherapeutique de digoxine sérique à 4,1 (normale de 1,0 à 2,6 nmol/L). Le diagnostic posé par l'équipe médicale consiste en une intoxication à la digoxine associée à une insuffisance rénale aiguë prérénale reliée à l'état de déshydratation et à un faible débit cardiaque (aggravant l'insuffisance rénale chronique déjà connue). L'hyperkaliémie aurait été engendrée par l'insuffisance rénale aiguë, plutôt que par l'intoxication digitalique (reliée au contexte chronique).

### Discussion du cas

M. G. présentait certains facteurs de risque prédisposant à l'avènement d'une intoxication digitalique tels qu'une insuffisance rénale chronique dont la dose d'entretien ne semblait pas être ajustée, l'âge, une maladie cardiaque ischémique et finalement l'événement d'insuffisance rénale aiguë à la suite d'un épisode de déshydratation. Selon l'estimation de la clairance à la créatinine par le calcul de Cockcroft et Gault, soit 20 mL/min lorsque la créatinine était de 300 µmol/L, la dose d'entretien de digoxine aurait dû être de 0,0625 mg administré die ou aux 2 jours.

### Démarche et résultats obtenus

Le patient a été pris en charge dès son arrivée à l'urgence. L'équipe a choisi d'installer un stimulateur cardiaque endo-veineux mais, pour des raisons techniques, cette manœuvre n'a pas pu être effectuée immédiatement. Ils ont donc considéré l'administration de 2 flacons de Digibind® selon le calcul effectué avec la formule pour intoxication chronique pour renverser l'effet de la digoxine.

L'administration de kayexalate 30 g po a été tentée par la suite afin de corriger son hyperkaliémie. La situation du patient s'est bien stabilisée par la suite mais une insuffisance rénale importante a persisté. Curieusement, l'atropine n'a pas été administrée afin de palier le bloc auriculo-ventriculaire. Cet agent aurait pu être profitable particulièrement dans la situation où l'installation du stimulateur cardiaque était retardée. De plus, tel qu'il a été discuté précédemment, nous devrions administrer de la lidocaïne IV à raison de 1-2 mg/kg aux 15 min pour 2 doses puis débiter une perfusion de 1 à 4 mg/min (3). Quant au suivi, l'équipe médicale a évalué la digoxinémie sérique une fois par jour pendant les 3 prochains jours. Sachant que la digoxinémie obtenue ne peut être interprétée tant que le Digibind® est présent au niveau plasmatique, l'analyse sériée de celle-ci n'est pas justifiée.

### Conclusion

En rétrospective, certains membres de l'équipe médicale discutaient de la pertinence de l'utilisation de fragments Fab pour M.G. Est-ce que sa situation nécessitait vraiment l'administration de Digibind® compte tenu de l'état hémodynamique relativement stable, de la réussite probable de l'utilisation de l'atropine et du stimulateur cardiaque endo-veineux? L'atropine aurait sûrement pu servir de relais en attendant l'installation du stimulateur cardiaque. D'autre part, les fragments Fab ont clairement démontré une efficacité quant au traitement d'in-

toxication digitalique pouvant engendrer des arythmies potentiellement mortelles. L'avènement d'un bloc AV du 3<sup>e</sup> degré accompagné d'instabilité hémodynamique importante devrait être considéré comme une indication claire de donner les fragments Fab (1). L'évaluation de l'instabilité hémodynamique revenait donc au médecin qui a reçu le patient à son arrivée à l'urgence.

### Références

1. Allen NM, Dunham GD. Treatment of digitalis intoxication with emphasis on the clinical use of digoxin immune Fab. *DICP Ann Pharmacother* 1990 ; 24 : 991-8.
2. Dick M, Curwin J, Tepper D. Digitalis intoxication recognition and management. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 444-47.
3. Kradjan WA. Congestive heart failure. In Young LY, Koda-Kimble MA. *Applied therapeutics : the clinical use of drugs*. Vancouver : Applied therapeutics, Inc. 1995: 15,21-15.,25.
4. Monographie du produit Digibind, fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine. Division Burroughs Wellcome Inc.
5. Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP et coll. Digoxin immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication : safety and efficacy results of an observational surveillance study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17 (3) : 590-8.
6. Mauskopf JA, Wenger TL. Cost-effectiveness analysis of the use of digoxin immune Fab (ovine) for the treatment of digoxin toxicity. *Am J Cardiol* 1991; 68 : 1709-14.

### Digoxin intoxication

Despite being very familiar with digoxin, its use always asks for particular attention because of its narrow therapeutic index. Digoxin intoxication shows itself in electrocardiogram (ECG) abnormalities that can lead to arrhythmia potentially fatal and in different signs and symptoms that are not specific. The treatment is based on the patient risk level. Treatment associated to low-risk situations will include temporary suspension of digoxin, ECG, follow-up and electrolytic supplements if necessary. The administration of agents such as phenytoin, lidocaine, atropine and/or the installation of a pacemaker can be proved to be necessary in the presence of significant dysrhythmia. Finally, the administration of Digibind® (antibody fragments specific for digoxin) is indicated in cases where other advanced or used treatments proved to be inappropriate and for the treatment of arrhythmia potentially fatal. However, since the cost of a Digibind® treatment is very expensive, its use must be justified.