

CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP
(Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique)

N°43, Janvier 2007

Bips : Pharmacie : 79 593 58
Gérontopharmacologie: 75 565 60

SYNDROMES D'INTOXICATION EN GERIATRIE : LA DIGOXINE

I. INTRODUCTION :

En raison de la polymédication fréquente des personnes âgées, les professionnels de santé travaillant en gériatrie peuvent être confrontés à des patients en surdosage médicamenteux. Ces situations sont souvent difficiles à diagnostiquer. Les intoxications, même classiques, peuvent être confondues avec d'autres affections plus courantes en gériatrie, tels que les accidents vasculaires cérébraux, l'épilepsie ou la décompensation cardiaque rythmique, lorsque l'intoxication médicamenteuse se manifeste par une détérioration neurologique aiguë ou un trouble du rythme cardiaque. Le fait que les personnes très âgées hospitalisées aient souvent plusieurs maladies aiguës ou chroniques sous-jacentes, tels que des troubles cognitifs, des infections ou des maladies neurologiques (maladie de Parkinson ou séquelles d'accidents vasculaires cérébraux) complique encore le diagnostic, les signes classiques d'intoxication pouvant être obscurcis par la sémiologie des affections concomitantes. Finalement, la cinétique médicamenteuse est souvent altérée chez la personne âgée, soit en raison de troubles de l'élimination (reins, foie) soit en raison des interactions médicamenteuses fréquentes chez le patient recevant de nombreux médicaments simultanément. Les intoxications peuvent donc apparaître aux dosages thérapeutiques standard. De même, la présence d'une co-médication peut altérer la présentation d'un syndrome toxique.

Nous avons préparé une série de documents dont l'objectif est d'offrir une revue des signes cliniques des syndromes d'intoxication les plus couramment rencontrés en gériatrie, à savoir :

- l'intoxication digitalique
- le syndrome anticholinergique (atropinique)
- le surdosage d'opiacés
- le syndrome sérotoninergique
- le syndrome neuroleptique malin
- le surdosage en benzodiazépines

Les examens paracliniques utiles au diagnostic et les mesures urgentes à prendre seront brièvement rappelées. Pour rappel, la Liste des Médicaments et Mémento thérapeutique des HUG, disponible sur le site de la Pharmacie <http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/listemed/index.htm> propose une liste intitulée « Toxiques et indication des antidotes ».

L'INTOXICATION DIGITALIQUE

1/ Présentation clinique du syndrome d'intoxication digitalique

Environ 20% des patients digitalisés seraient touchés par l'intoxication. La marge est faible entre la dose efficace et la dose toxique. Les facteurs prédisposant à l'intoxication sont essentiellement: la diminution de la fonction rénale (fréquente chez la personne âgée), l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, l'hypothyroïdie, certaines interactions médicamenteuses (amiodarone, vérapamil, diltiazem) et une augmentation de l'absorption intestinale du médicament (antispasmodiques digestifs).

Les premiers signes cliniques d'intoxication sont le plus souvent gastro-intestinaux:

- anorexie (50 %)
- nausées et vomissements (35 % ; action sur l'area postrema ou irritation gastrique)
- douleur et crampes abdominales (signes d'un effet vasoconstricteur de la digoxine sur les vaisseaux mésentériques)
- diarrhée

L'atteinte neurologique est classique :

Système nerveux central:

- hallucinations
- troubles de la vue (dyschromatopsies et photophobie),
- troubles mentaux

Système nerveux périphérique:

- névralgies, en particulier du trijumeau, signe précoce et pathognomonique mais rare d'intoxication digitalique.

Illustration :

Observation 1 (rapportée à Swissmedic Pharmacovigilance N° 2000-03113):

Un patient cachectique de 82 ans, insuffisant rénal (clairance de la créatinine 18ml/min) a reçu de la digoxine (Digoxine® 0,25mg/j) pour une fibrillation auriculaire avec une bonne réponse au traitement (réapparition d'un rythme sinusal).

Deux jours plus tard, le patient va nettement moins bien. Il est fébrile et il a présenté des nausées et des vomissements et une récurrence de la fibrillation auriculaire, compliquée par une tachycardie ventriculaire. La radiographie montre une pneumonie qui motive un traitement de ciprofloxacine (Ciproxine®). On ajoute alors de l'amiodarone (Cordarone®) au traitement. Le patient développe un iléus paralytique. Il décède deux jours plus tard.

Catamnèse : L'autopsie a été refusée mais un dosage plasmatique de la digoxine, pratiqué le dernier jour, a permis de confirmer le surdosage médicamenteux, avec une digoxinémie à 4.31 nmol/l (référence 1.5 - 2.6).

Discussion : La digoxine est administrée pour traiter des arythmies supraventriculaires telles que la fibrillation auriculaire, mais en surdosage, elle peut elle-même provoquer de telles arythmies. De même, l'insuffisance cardiaque congestive est souvent traitée par de la digoxine. Toutes deux peuvent provoquer des nausées. Seul le dosage plasmatique de la digoxine permet alors de faire avec certitude le diagnostic différentiel.

Relecture du cas à retrospect : La digoxine est éliminée par les reins et le dosage de maintien doit être adapté à la fonction rénale. Même si l'administration de digoxine pour une fibrillation auriculaire peut nécessiter des posologies élevées en début de traitement et que l'effet est jugé cliniquement par la baisse de la fréquence cardiaque, Digoxine® 0,25mg/j po est une posologie de maintien excessive

pour une clairance de 18ml/min. Deux jours plus tard, le patient a présenté des nausées et des vomissements (effet connu du surdosage en digoxine) et une récurrence de la fibrillation auriculaire, compliquée par une tachycardie ventriculaire (effets indésirables potentiels de la digoxine), ainsi qu'une pneumonie qui a été traitée par de la ciprofloxacine (Ciproxine®). Le même jour, de l'**amiodarone** (Cordarone®) a été ajoutée au traitement. L'amiodarone diminue l'excrétion rénale de la digoxine en inhibant la glycoprotéine P. Le patient a alors développé un iléus paralytique (effet connu du surdosage en digoxine) et il est décédé deux jours plus tard.

2/ Examens paracliniques utiles au diagnostic d'intoxication digitalique

a) **ECG** : des arythmies identiques à celles provoquées par la digitale peuvent être dues à de tout autres causes. En l'absence de signes cliniques d'intoxication, les critères ECG tendent à exagérer la fréquence des cas toxiques. En effet, isolément, le signe de la « cupule », -une dépression arrondie du segment ST-, reflète une imprégnation digitalique, sans intoxication. A l'inverse, les ECG normaux en présence d'une intoxication sont rares.

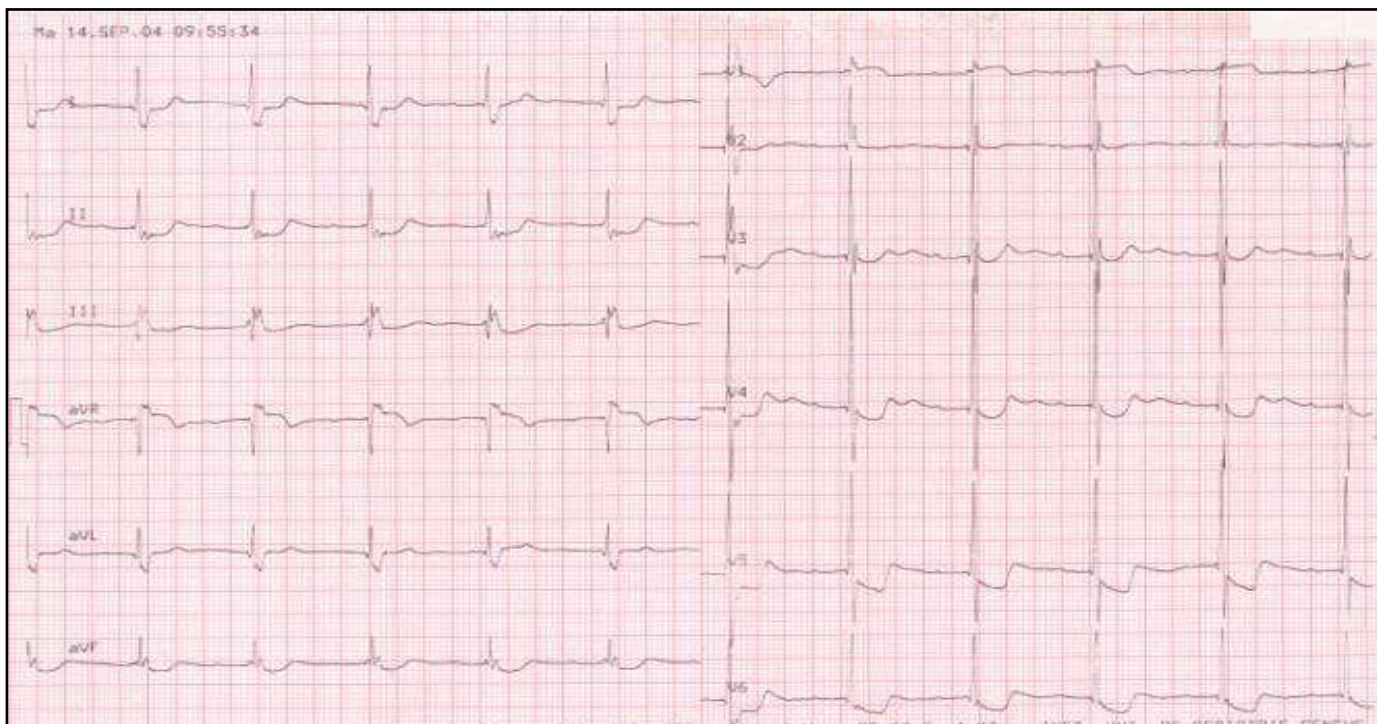
Arythmies les plus fréquentes: extrasystoles ventriculaires (souvent bigémisées et décelables par un pouls bigémisé) car la digitale augmente l'excitabilité ventriculaire; bloc atrio-ventriculaire partiel ou complet dû au ralentissement du transit dans le noeud de Tawara. Viennent ensuite: tachycardie auriculaire focale, rythme jonctionnel souvent accéléré. S'il existe une fibrillation auriculaire, la réponse à cette dernière peut devenir régulière et lente par bloc atrio-ventriculaire complet et rythme d'échappement jonctionnel ou ventriculaire.

Observation 2. ECG d'une intoxication digitalique

Digoxinémie = 3,7 nmol/l

Vomissements

Rythme sinusal, BAV I (P-R = 260 msec.). BBD. Sous-décalage cupuliforme



b) **Dosage de la digoxinémie**, thérapeutique entre 1 et 2,5 nmol/l.

c) **Dosage des électrolytes** : Na, K, urée, créatinine, phosphore, calcium, magnésium.

L'hyperkaliémie est un facteur de mauvais pronostic car elle reflète l'inhibition de la Na-K-ATPase membranaire des cellules musculaires et neuronales. L'hypokaliémie ne représente qu'un facteur aggravant (favorise la toxicité des digitaliques en augmentant leur fixation aux récepteurs

cellulaires myocardiques). L'hypomagnésémie potentialise l'effet proarythmogène en cas d'intoxication digitalique.

3/ Mesures d'urgences

Arrêt du médicament. Hydratation pour accélérer l'élimination de la digoxine par les reins. Les patients souffrant d'intoxication digitalique sont souvent âgés, partiellement déshydratés et de ce fait en insuffisance prérénale. La perfusion de glucose 5% et d'insuline à action immédiate (Actrapid®) est utile pour baisser la kaliémie (retour intracellulaire du potassium), en cas d'hyperkaliémie menaçante. Rarement, une résine échangeuse d'ions peut être nécessaire. En cas de bradycardie, l'atropine peut être utile dans l'immédiat.

La phénytoïne (Epanutin®) est l'anti-arythmique de choix (action stabilisateur des membranes), uniquement dans cette situation. Son effet inotrope négatif peut être une contre-indication relative. Si l'hyperkaliémie dépasse 6-6,5 mmol/l, le risque d'arrêt cardiaque existe et justifie un pace-maker provisoire.

L'antidote (Fab fragment antibody) « digitalis antitoxine » (Digitalis-Antidot BM) est très onéreux et son emploi doit être discuté avec le consultant de cardiologie. Son indication repose -entre autre- sur le degré d'hyperkaliémie (>5 mmol/l) associée à l'intoxication digitalique, sur la présence d'une instabilité hémodynamique, d'arythmies graves ou d'une bradycardie symptomatique en cas d'impossibilité de poser un pace-maker provisoire.

4/ Médicaments à l'origine de l'intoxication

Digoxine cp. 0,125 et 0,250 mg et *Digoxine* ampoule 0,5 mg.
Rarement : phytothérapies contenant des glycosides cardiaques.

II. QUE RETENIR ?



En cas de suspicion d'intoxication digitalique, mesurer la digoxinémie.

En gériatrie, l'intoxication digitalique est parfois difficile à diagnostiquer cliniquement car elle peut se manifester par des arythmies similaires à celles que l'on cherchait à traiter en introduisant la digoxine. Souvent seule la mesure de la digoxinémie permet de distinguer une fibrillation auriculaire due à la cardiopathie de base, des arythmies supraventriculaires de l'intoxication digitalique.



Surveiller la clairance de la créatinine et la kaliémie. L'insuffisance rénale est un des facteurs de risque les plus courants de l'intoxication digitalique en gériatrie.



Suivant la comédication, adapter la posologie de la digoxine. La polymédication et notamment l'association d'amiodarone ou de diltiazem à un traitement digitalique augmente le risque d'intoxication. Lors de l'introduction d'amiodarone, diminuer la dose de digoxine de moitié.

En cas de doute :

Consultations de pharmacologie clinique

- ☞ Cluse Roseraie : Bip 79 58036
- ☞ Département de réhabilitation et gériatrie Bip 75 56560
- ☞ Département de psychiatrie Bip 75 55388

Centre Suisse d'Information Toxicologique (ToxZentrum) tel 044/ 251 51 51

IV. BIBLIOGRAPHIE

Schorderet Michel et coll. Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Ed. Frison-Roche et Slatkine, 1998.

Puech P. Coeur et intoxication digitalique. Arch Mal Coeur 1977;4:462-70.

Buffle P, Chavaz A, Balant L. Electrocardiogrammes d'intoxication digitalique. Schweiz med Wschr 1976; 106:1570-1.

Correspondance : Nicole-B.Vogt-Ferrier@hcuge.ch

Responsables de rédaction : Mme Laure-Zoé Kaestli, Dr Nicole Vogt.

Pour toute question ou renseignement complémentaire : +41 22 305 65 18

Remerciements : Nous remercions le Dr med Jean-Jacques Perrenoud, pour sa contribution à ce numéro. Nous remercions également les infirmier(e)s et les médecins du Département de réhabilitation et gériatrie, ainsi que les pharmaciennes de l'unité d'assistance pharmaceutique de la Pharmacie des HUG, pour leur participation au processus de consultation qui a précédé la publication du document original.