Rev Int Sc Méd 2013;15,3:178-180.
© EDUCI 2013

INTOXICATION DIGITALIQUE ET DIGOXINEMIE NORMALE : 5 CAS OBSERVES A L'INSTITUT DE CARDIOLOGIE D'ABIDJAN. *Digitalic intoxication with normal serum level of digoxin: five cases observed at Cardiology Institute of Abidjan.*

D BAMBA-KAMAGATE[1], F TRAORE[1], I COULIBALY[2], H DIE KACOU[3], R ABOUO N'DORI[3]

1. Maître assistant, Institut de Cardiologie d'Abidjan, Côte d'Ivoire ;
2. Maître de conférence agrégé, Institut de Cardiologie d'Abidjan, Côte d'Ivoire ;
3. Professeur titulaire, chef de service, Service de Pharmacologie, UFR-SMA

Université de Cocody, Côte d'Ivoire

Correspondance : Bamba-Kamagaté Djénamba,
Maître-assistant,
Institut de cardiologie d'Abidjan, 08 boîte postale 264 Abidjan 08
E-mail : *bambadjeni@yahoo.fr*

RESUME

Introduction : La digoxine est un digitalique très efficace dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et dans les troubles du rythme supra-ventriculaire. Cependant, la zone thérapeutique est très étroite. La survenue d'intoxication vraie est difficile à préciser s'il n'y a pas de dosage de la digoxinémie pour un suivi thérapeutique pharmacologique des patients traités par ce médicament.

Méthodes : Les cas que nous rapportons sont liés à des patients ayant des signes cliniques d'intoxication digitalique avec une digoxinémie normale

Résultats : Il s'agissait d'adultes observants dans tous les cas (3 hommes et 2 femmes) ne présentant pas de pathologie intercurrente pouvant accroître les phénomènes toxiques. Le diagnostic a été retenu sur la base des troubles hydro-électrolytiques.

Discussion: La recherche des situations de vulnérabilités et la révision des doses efficaces pourraient réduire la prévalence des cas présumés d'intoxication.

Mots-clés : Digitalique, Digoxinémie, Intoxication, Insuffisance cardiaque, Fibrillation auriculaire.

ABSTRACT

Introduction: *The digoxin is digitalic effective in the treatment of cardiac failure and the supra-ventricular rhythm disorders. However, the therapeutic index is narrow. The onset of true intoxication is difficult to be specifying without any serum digoxin level determination for a therapeutic drug monitoring.*

Method: *The cases reported here are related to patients presenting clinical signs of digitalic intoxication with a normal serum digoxin level.*

Results: *All the patients (3 men and 2 women) are compliants. They have not intercurrent diseases that contribute to intoxications cases. The diagnosis has retained on the base of hydro-electrolytic disorders.*

Discussion: *The search of vulnerability situation and the update of the effective doses could reduce the prevalence of the supposed cases of intoxication.*

Keywords : Digitalic , Serum digoxin level, Intoxication, Heart failure, Atrial fibrillation.

INTRODUCTION

La digoxine est un digitalique utilisé depuis plusieurs décennies. Ce glucoside tonicardiaque spécifique du myocarde fait partie de l'arsenal thérapeutique de la fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide, de la tachycardie supraventriculaire et de l'insuffisance cardiaque congestive[1,2]. Malgré notre grande familiarité avec cette molécule, son utilisation demande une attention particulière du fait de sa marge thérapeutique étroite ce qui expliquerait la fréquence des effets toxiques[1].

L'intoxication à la digoxine est fréquente (23%) et peut survenir à la suite d'interaction médicamenteuse, d'utilisation de doses suprathérapeutiques ou lors d'une diminution de l'élimination chez les personnes âgées et dans l'insuffisance rénale[1-3]. Elle peut apparaître également dans des situations particulières : telles que dans l'hypothyroïdisme, l'ischémie myocardique, l'hypoxémie, les désordres électrolytiques (l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, l'hypercalcémie) et troubles acido-basiques[1,3]. C'est pourquoi le dosage de la digoxinémie apparaît comme une nécessité.

La maîtrise de la digoxinémie pourrait permettre d'éviter les effets indésirables prévisibles ainsi que les cas d'intoxications par une adaptation posologique adéquate[4]. Les cas que nous rapportons sont particuliers par la survenue de signes d'intoxication chez des patients ayant une digoxinémie normale. Dans ces cas, le dosage a été réalisé par méthode de compétition immuno-enzymatique sur Mini-Vidas®. La zone thérapeutique a été estimée thérapeutique entre 0,8 et 2,0 ng/ml.

OBSERVATIONS

Cas n°1

Monsieur U âgé de 44 ans, pesant 70 kg, insuffisant rénal (clairance de la créatinine à 19,84 ml/min) a reçu de la digoxine en comprimé : un comprimé de 0,25 mg par jour pour une insuffisance cardiaque globale avec une évolution clinique satisfaisante. Son traitement habituel quotidien par voie orale était 80 mg de furosémide, 50 mg de captopril, 40 mg de dinitrate d'isosorbide et 100 mg d'acide acétylsalicylique.

Le patient a présenté 15 jours après le début de la prise de la digoxine des vomissements dans un contexte apyrétique, avec un pouls à 70 battements/min, une tension artérielle à 120/80 mmHg et à l'Electrocardiogramme (ECG) une cupule digitalique. La digoxinémie à 1,34ng/ml était dans la zone thérapeutique. On notait une natrémie (135mEq/l), une kaliémie (4,4mEq/l) et une radiographie pulmonaire normales.

Cas n°2

Monsieur W âgé de 55 ans, pesant 65 kg, hypertendu et insuffisant rénal (clairance de la créatinine à 7,13 ml/min) a reçu la digoxine 0,25 mg/jour pour insuffisance cardiaque globale avec à l'ECG, une tachycardie sinusale à 88 battements/min. Cinq jours après le début de la prise, le patient a présenté des nausées, des vomissements et une anorexie. L'interrogatoire retrouve une prise quotidienne orale de 120 mg de Furosémide, 50 mg de captopril et 40 mg de dinitrate d'isosorbide. Le dosage de la digoxinémie relève un taux inférieur à 0,20 mg/ml. La natrémie (135mEq/l), la kaliémie (5mEq/l), la calcémie et la magnésémie étaient normales. Les hormones thyroïdiennes étaient également normales.

Cas n°3

Madame X âgée de 21 ans, hypertendue et ayant une communication interventriculaire (CIV) type III a reçu la digoxine : 0,25 mg/jour pour insuffisance cardiaque globale avec à l'ECG un rythme sinusal à 88 battements/min. La patiente a présenté une diarrhée modérée au 8ème jour du traitement. L'interrogatoire retrouve une prise quotidienne orale de 40 mg de furosémide, 25 mg de spironolactone et 50 mg de captopril. La digoxinémie de 1,24ng/ml était dans la zone thérapeutique. La créatinémie à 11,3mg/l, la natrémie à 139mg/l et une kaliémie à 4,5mg/l étaient normales de même que la calcémie et la magnésémie.

Cas n°4

Madame Y âgée de 32 ans hypertendue a reçu la digoxine 0,25 mg/jour pour insuffisance cardiaque globale avec à l'ECG un rythme sinusal à 92 battements/min. Le traitement habituel quotidien par voie orale était 80 mg de furosémide, 50 mg spironolactone, 100 mg de captopril, 6 mg de molsidomine et 100 mg d'acide acétylsalicylique. La patiente a présenté des vomissements incoercibles dans un contexte apyrétique au 20ème jour de son traitement digitalique avec un pouls à 68 battements/min et une tension artérielle à 110/70mmHg. La biologie était normale en dehors d'une hyponatrémie à 130 mEq/l. La digoxinémie de 2,1 ng/ml était à la limite supérieure de la zone thérapeutique.

© EDUCI 2013

Cas n°5

Monsieur Z âgé de 83 ans hypertendu et insuffisant rénal (clairance de la créatinine à 17,20 ml/min), a reçu 0,25mg de digoxine par jour pour insuffisance cardiaque globale avec à l'ECG un rythme sinusal à 92 battements /min.

Sous ce traitement, le patient a présenté au 9ème jour des palpitations et une hallucination visuelle avec à l'ECG des extrasystoles ventriculaires. Le traitement habituel quotidien par voie orale était 40 mg de furosémide, 2,5 mg de ramipril et 6 mg de molsidomine. A la biologie, on notait une hyponatrémie à 131mg/l et une hyperkaliémie à 5,6 mg/l. La digoxinémie était normale à 1,66ng/ml.

DISCUSSION

Dans cette série, la suspicion d'intoxication digitalique était le motif du dosage de la digoxinémie. Il s'agissait d'adultes observants dans tous les cas (3 hommes et 2 femmes). A l'admission, les signes et les symptômes étaient non spécifiques. Le diagnostic de pathologie intercurrente telle que, le paludisme, la gastroentérite, le diabète et hyperthyroïdie qui pourraient aussi entraîner des perturbations hydro-électrolytiques[6] et accroître les phénomènes toxiques, n'ont pas été retrouvés.

Cliniquement, l'absence de ces éléments de diagnostic différentiel a fait suspecter l'intoxication à la digoxine. Le diagnostic de confirmation qui devrait être une digoxinémie élevée, était normale dans ces cas-ci. En effet, un patient avait une digoxinémie dans la zone infrathérapeutique, trois dans la zone thérapeutique et un dans la zone de chevauchement supérieure. La digoxinémie moyenne était de 1,306 ± 0,7 ng/ml (extrêmes : 0,19 à 2,1 ng/ml).

Dans ces conditions, il ne s'agit pas d'intoxications vraies en absence de digoxinémie élevée. En effet, ces patients sous digoxine utilisaient une dose journalière de 0,25 mg sous forme de comprimés en traitement d'entretien comme il est recommandé[2]. Le risque augmenterait rapidement lorsque la dose journalière de digoxine excède 0,25 mg/j ou lorsque la digoxinémie est au-delà de 1,0 ng/ml [2]. Ce qui semble être en accord avec ces observations en dehors du patient 2 en infrathérapeutique.

En plus, la probabilité d'une sensibilité de ces patients à la digoxine ne peut être écartée. En témoigne l'existence de la cupule digitalique dans certains cas. Les facteurs de risque classiques (comorbidité et polythérapie) ont été retrouvés dans tous les cas c'est-à-dire: l'insuffisance rénale, l'hypovolémie probable et l'hyponatrémie ou une natrémie normale proche de la borne inférieure normale avec l'hyperkaliémie ou une kaliémie proche de la borne supérieure normale. L'âge ne semblait pas être un facteur de risque dans ces cas.

L'insuffisance rénale était modérée. Trois des cinq sujets avaient une hypercréatininémie. La moyenne était de 50,35 ± 42,5 mg/l. Elle s'est souvent normalisée au cours de l'hospitalisation, témoignant probablement d'une insuffisance rénale fonctionnelle par hypovolémie. Cette perturbation n'a pas nécessité un ajustement de la posologie. Or l'hypovolémie peut également masquer les troubles hydro-électrolytiques rendant difficile le diagnostic précoce d'une intoxication digitalique[3].

Bien que le respect de l'association diurétique, IEC, bêta-bloquants à la digoxine entraîne un meilleur contrôle de la pathologie cardiaque par une réduction de la morbidité et de la mortalité[5] ; cette association des diurétiques doit être sous surveillance du fait des troubles hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie) qu'elle occasionne et qui prédispose à l'intoxication[3,7]. Les interactions médicamenteuses avec les antihypertenseurs constitueraient un facteur de risque direct ou indirect. La nouvelle tendance doit être la révision des doses efficaces car certains auteurs[3-4] rapportent une efficacité à des doses faibles. Cela pourrait contribuer à une baisse de la prévalence des cas d'intoxications[6]. Aussi, la recherche des situations de vulnérabilités (âge, pathologie associée, trouble hydro-électrolytique et polythérapie) pourraient aider à un diagnostic précoce et à une meilleure prise en charge des cas d'intoxication en dehors d'une digoxinémie élevée.

REFERENCES

1- Duborc A. Intoxication à la digoxine. Pharmactuel 2000 ; 33(1) : 17-20

2- 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.

3- Kirlmaz B, Saygi S, Gungor H, et al. Digoxin intoxication: an old enemy in modern area. J Geriatr Cardiol. 2012;9(3): 237-42.

4- Adams KF, Gheorghiade M, Uretsky BF and al. Clinicals benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. J Am Coll Cardiol 2002; 39 (6): 946-53.

5- Marquet P. Vingt ans de suivi thérapeutique pharmacologique ! La lettre du pharmacologue 2007;21 (1-2) : 41-3.

6- Carlebach M, Hasdan G, Shimoni T, Korzets Z. Vomiting, hyperkalaemia and cardiac rhythm disturbances. Nephrol Dial Transplant 2001; 16(1):169-70.

7- Wang MT, Su CY, Chan AL, Lian PW, Leu HB, Hsu YJ. Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin-diuretic interactions: a population-based study. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(2):258-67.

© EDUCI 2013

INTRODUCTION

Les corticostéroïdes en usage systémique sont utilisés couramment pour le traitement de nombreuses pathologies notamment inflammatoires, autoimmunes et néoplasiques. Malgré leurs effets bénéfiques, ils ne sont pas dénués de risques, surtout lorsqu'ils sont utilisés à forte dose ou pendant une longue durée, et peuvent être responsables de multiples effets indésirables dont les troubles neurologiques. Ces troubles sont liés à une perturbation du métabolisme cellulaire, à l'altération anatomique et/ou fonctionnelle de l'hippocampe et à une augmentation extracellulaire de glutamate[1,2].

Les complications neurologiques souvent rapportées par de nombreuses études et dans la littérature sont des troubles psychiatriques. La prévalence de ces troubles psychiatriques sous corticothérapie orale varie entre 4 à 50 % selon les séries[3,4,5]. Les effets constatés sont dose dépendants et sont surtout des variations de la thymie[1,3,4,5]. Aussi ont été observés des manifestations de type maniaque (surexcitation, irritabilité, hyperactivité motrice, agitation) ou dépressif (lassitude, découragement). A doses élevées, peut parfois survenir une psychose aigue. Rarement ont été mentionnés d'autres types de symptômes neurologiques.

Nous rapportons ici un cas de troubles neurologiques inhabituels à type de tremblements et de baisse de la fosse musculaire, survenus au cours d'une corticothérapie générale chez un enfant traité pour syndrome néphrotique dans le service de néphrologie du CHU de Yopougon à Abidjan.

OBSERVATION

Il s'agissait d'une fillette âgée de 12 ans, reçue à la consultation de néphrologie pour des oedèmes généralisés. Les antécédents étaient sans particularité. Les examens paracliniques ont retrouvé les résultats suivant : protéinurie à 3,25g/24h, protidémie à 39g/l, albuminémie à 18,2g/l, Créatininémie à 6,1 mg/l, absence d'hématurie microscopique. Sa Pression artérielle à 110/70 mmHg. Il a été retenu le diagnostic de syndrome néphrotique pur primitif. La corticothérapie a été instituée à 2 mg/kg/jour (60 mg/j).

A partir du 7ème jour de la corticothérapie, la patiente a signalé la survenue de tremblements d'action au niveau des extrémités supérieures. A ces tremblements vont s'associer des contractions musculaires au niveau des mains et un étirement au niveau des mâchoires. Il n'y avait pas de signes généraux ni d'autres symptômes neurologiques associés c'est-à-dire des troubles de la vigilance, des troubles psychiatriques ou neurosensoriels. Elle n'avait reçu aucun traitement symptomatique. Devant la persistance et l'accentuation des signes, un avis neurologique avait été demandé.

A l'examen clinique la patiente était calme, perceptive et réactive. On notait une baisse de la force musculaire distale, un tremblement d'action et d'intention, une marche en étoile. La coordination des mouvements était bonne. Il n'y avait pas de troubles de la sensibilité ni des fonctions supérieures. Les réflexes ostéotendineux étaient conservés.

Les examens paracliniques n'ont pas révélé d'anomalies électrolytiques ni métaboliques: natrémie=144mmol/l, kaliémie= 4,3mmol/l, calcémie=90mg/l, créatininémie=7,01mg/l, glycémie=0,79g/l. A l'électromyogramme (EMG), les tracés étaient normaux. La tomodensitométrie (TDM) cérébrale et l'IRM n'ont pas été réalisées ainsi que les enzymes musculaires.

La patiente n'a reçu aucun traitement spécifique. La réduction progressive de corticoïdes à partir de la 6ème semaine devant la disparition de la protéinurie a entraîné la régression progressive des tremblements.

La corticothérapie a été arrêtée 4 mois plus tard et la disparition totale des troubles neurologiques du début a été constatée à l'examen neurologique.

DISCUSSION

Le syndrome néphrotique pur primitif de l'enfant constitue l'exemple type d'indication de l'utilisation systémique prolongée des corticoïdes.

Les corticoïdes ont des effets indésirables neurologiques et les complications les plus souvent rapportés sont des troubles psychiatriques. Les manifestations décrites sont de type maniaque, confusionnel ou dépressif. La posologie quotidienne élevée, la durée prolongée du traitement sont reconnus comme facteurs favorisant ces effets iatrogènes

Les symptômes présentés par notre patiente ne rentrent pas dans le cadre des effets secondaires habituellement décrits et qui sont d'ordre neuropsychiatrique. Selon Aulakh (2), les complications psychiatriques sont rares chez l'enfant. Il a été rapporte chez les enfants prématurés recevant en post natal de

© EDUCI 2013

corticoïdes pour le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire, des effets neurologiques à type de troubles du développement psychomoteur[6].

Au regard de cette observation, les diagnostics syndromiques qu'on peut évoquer sont nombreux. Il peut s'agir d'une neuropathie périphérique devant la baisse de la force musculaire distale, d'une hyperexcitabilité périphérique devant les tremblements, d'une myopathie devant la baisse de la force musculaire et la marche en étoile probablement secondaire à une asthénie. On peut également évoquer un syndrome cérébelleux à cause des tremblements d'action et enfin un syndrome vestibulaire devant la marche en étoile.

L'absence d'anomalies à l'EMG et l'absence de troubles électrolytiques nous font éliminer successivement la neuropathie périphérique et l'hyperexcitabilité périphérique.

En ce qui concerne la myopathie, la survenue précoce des signes ne permet pas de retenir un tel diagnostic car il est rapporté dans la littérature que la myopathie cortisonique survient généralement après un traitement prolongé de l'ordre de un an[3,7]. Cette myopathie chronique survient avec des doses modérées de corticostéroïdes fluorés ou non, et est caractérisée par l'apparition progressive d'une faiblesse musculaire des muscles proximaux et une atrophie généralisée des fibres du quadriceps. Néanmoins, il faut souligner qu'une myopathie aiguë caractérisée par une nécrose généralisée des fibres musculaires, incluant les muscles respiratoires et une rhabdomyolyse peut apparaître après un court terme avec des doses élevées de corticoïdes[7], mais ce tableau clinique n'a pas été observé chez notre patiente même si les enzymes musculaires n'ont pas été dosés chez elle.

Le diagnostic d'une atteinte du système nerveux central (syndrome cérébelleux et syndrome vestibulaire) ne peut pas être retenu de manière formelle compte tenu de l'absence d'arguments paracliniques (TDM cérébral et IRM non réalisés) pouvant nous montrer des altérations anatomiques. Mais quelques fois l'altération peut être purement fonctionnelle et alors un IRM fonctionnelle permettant de voir l'activité fonctionnelle cérébrale aurait été mieux indiquée. Le diagnostic de ces troubles neurologiques atypiques reste donc entier.

A l'instar des troubles psychiatriques qui s'amendent lors du fractionnement ou de la diminution des doses[3], nous avons constaté chez notre patiente une disparition progressive puis totale des symptômes avec la réduction progressive des doses jusqu'à l'arrêt total des corticoïdes, sans autre traitement spécifique supplémentaire associé.

Face à ce constat, il est permis de penser que ces troubles sont induits par les corticostéroïdes en raison de la corrélation entre le sevrage progressif habituel de la corticothérapie et la régression progressive puis totale de la symptomatologie.

CONCLUSION

Nous avons rapporté ici un cas d'effet indésirable neurologique atypique survenu au cours de la corticothérapie orale chez un enfant.

Cette observation nous permet de discuter des différentes complications neurologiques des corticostéroïdes rapportés dans la littérature et d'attirer l'attention des praticiens sur la possibilité de survenue de troubles neurologiques inhabituels au cours d'une corticothérapie générale.

REFERENCES

1- Benjelloun G., Kadrin N. Troubles psychiatriques iatrogènes aux corticoïdes. Esp Med 2003;93,10:208-211.

2- Aulakh R, Singh S. Strategies for Minimizing Corticosteroid Toxicity: A Review. Indian J Pediatr 2008;75,10: 1067-1073.

3- Belmatoun N. Glucocorticoides. in : Thomas Bardin et Daniel Kuntz. Thérapeutiques rhumatologiques, Flammarion 4è édition,Paris : 21-33

4- Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, and al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. Br J Dermatol 2007;157,1:142-8.

5- Fauchais A L, Boivin V, Hachulla E et al. Complications psychiatriques de la corticothérapie chez le sujet âgé de plus de 65 ans traité pour maladie de Horton. La revue de médecine interne 2002;23:828–833.

6- Baud O. Effets indésirables neurologiques de la corticothérapie postnatale chez le prématuré. Archives de pédiatrie 2007;14:596–598.

7- Gayan-Ramirez G, Decramer M. Myopathie induite par les corticostéroides : Importance clinique. Med Hyg 1997,55:2159.

© EDUCI 2013