

DIGOXINE

DEFINITION

La digoxine est un glucoside cardiotonique d'origine végétale à élimination rapide, utilisé pour ses propriétés inotrope positive, chronotrope et dromotrope négatives et son action natriurétique, notamment dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive et des troubles rythmiques supraventriculaires (fibrillation auriculaire). La deslanoside (Cédilanide®) est un digitalique utilisé par voie parentérale, apparenté à la digoxine. Elle est dosée par les mêmes méthodes de dosage que la digoxine (réaction croisée de 100 % avec certaines techniques).

Synonymes : Digoxine Nativelle®, Hémigoxine Nativelle®.

METABOLISME

Après absorption orale, la digoxine est absorbée à 70 %. Le pic de concentration est atteint entre 1 h et 5 h. Dans la circulation, la digoxine est fixée à 20 – 25 % à l'albumine. Environ 10 % sont métabolisés au niveau hépatique, toutefois, la proportion de formes métabolisées peut être plus importante, expliquant la résistance de certains patients au traitement. Les dérivés mono et bis digitoxoside de la digoxigénine (métabolites actifs) sont habituellement dosés avec la digoxine ; les métabolites inactifs (digoxigénine et dihydrodigoxine), ne sont théoriquement pas dosés par les méthodes récentes. La demi-vie moyenne de la digoxine est de 36 heures. Elle est éliminée à 90 % par voie rénale.

INDICATIONS DU DOSAGE

La marge thérapeutique de la digoxine étant étroite, son dosage dans le sang est indiqué dans les situations suivantes :

- adaptation posologique dans les formes sévères ou de traitement difficile, notamment chez les patients âgés ou dysthyroïdiens ;
- lorsqu'un surdosage est redouté (notamment en cas d'insuffisance rénale). Les symptômes sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, anorexie), des céphalées, vertiges, et surtout des troubles de la conduction cardiaque (modification de l'ECG) ;
- efficacité insuffisante aux doses usuelles : mauvaise observance, "résistance au traitement", faible absorption digestive pouvant être due à l'interférence de certains médicaments (anti-acides, charbon activé,

cholestyramine, hydroxydes d'aluminium, salazopyrine...);

- aide au diagnostic étiologique d'un trouble du rythme : imputé à un surdosage ou à la pathologie cardiaque sous-jacente ;
- intoxication aiguë (surdosage accidentel, tentative de suicide, ingestion de plantes contenant des hétérosides cardiotoniques...) : les dosages plasmatiques de digoxine en permettent le diagnostic et le suivi évolutif (suivi du traitement antidotique).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT

Sérum ou plasma hépariné. Eviter les tubes avec gel (risque d'adsorption).

Pour une surveillance thérapeutique, le prélèvement doit être effectué toujours à la même heure, entre la 8^e et la 24^e heure après la prise : en règle générale, le matin, juste avant une nouvelle prise (concentration résiduelle). Il convient d'attendre l'état d'équilibre pharmacocinétique, obtenu après 5 demi-vies, soit 6 à 8 jours après le début du traitement (si la fonction rénale est normale). Chez les patients traités par voie intraveineuse, le prélèvement doit être effectué 6 à 8 heures après la fin de l'injection (bras opposé à la perfusion). En cas de suspicion de surdosage, le prélèvement est effectué lorsque les signes cliniques apparaissent.

■ RENSEIGNEMENTS INDISPENSABLES

Conformément à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, toute demande de dosage de médicaments doit comporter impérativement : les raisons de la prescription (recherche d'efficacité ou de toxicité), l'heure du prélèvement, la date de début du traitement et/ou de l'éventuelle modification de posologie, les renseignements posologiques (quantité administrée, fréquence, voie d'administration), ainsi que l'âge, la taille et le poids du sujet lorsque cela est possible.

Traitements en cours ? Rechercher les médicaments risquant d'interférer avec l'absorption digestive de la digoxine ou son métabolisme :

- augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance de la digoxine : amiodarone (Cordarone®), hydroquinidine (Séréc®), quinidine (Quinimax®), itraconazole (Sporanox®) ;
- augmentation de la digoxinémie par augmentation de son absorption : clarithromycine (Naxy®, Zeclar®), érythromycine (Abbocine®, Ery®500...) ;
- diminution de la digoxinémie par diminution de l'absorption digestive : anti-acides (Tagamet®...), topiques gastro-intestinaux (hydroxydes d'aluminium : Gaviscon®, Gelusil®... ; charbon activé : Carbofos®, Formocarbène®...), cholestyramine (Questran®), sucralfate (Kéal®, Ulcar®) : diminution de 50 % de la

digoxinémie si le sucralfate est pris moins de deux heures avant la digoxine ; sulfasalazine (salazopyrine®) : diminution possible de la digoxinémie jusqu'à 50 % ;
 - diminution de la digoxinémie au cours des traitements par carbamazépine (Tégréto®).

■ CONSERVATION ET TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions précises de prélèvement et conservation-transport.

METHODES DE DOSAGE

Méthodes immunologiques : FPIA, EMIT, radio-immunologiques...

VALEURS DE REFERENCE

La zone thérapeutique est comprise entre 0,9 et 2 ng/ml.

En dessous de 0,45 ng/ml, il y a sous-dosage.

Au-delà de 2,1 ng/ml peuvent apparaître des signes de surdosage.

Zone de toxicité > 3,1 ng/ml.

Facteur de conversion : 1 nmol/l x 0,781 = ng/ml.

En cas d'intoxication aiguë, le traitement consiste à administrer des fragments Fab anti-digitaliques (Digibind®, Digidot®). Le suivi thérapeutique implique de mesurer la digoxine libre active, non piégée par les anticorps. Or, de nombreuses méthodes de dosage de la digoxine, notamment les méthodes par compétition, sont très perturbées par la présence de ces anticorps (interférence variable selon les techniques). Il convient donc de faire subir un pré-traitement au plasma d'un patient ayant reçu ces anticorps dans les 3 jours précédant le dosage (1 heure au bain-marie à + 55 °C).

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Manchon M. Dosage des médicaments, tome II. Cahier BIOFORMA N°9. Paris, décembre 1997, chapitre digoxine :43-52.

■ Dictionnaire Vidal®.

■ Bartoli M., Berny C., Danel V., et al, *Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves*, Ann Biol Clin 2012 ;70(4):431-450.