



Quelle place pour la digoxine en 2016 ?

Yves Juillière. Institut Lorrain du Coeur et des Vaisseaux,
CHU Nancy-Brabois, Nancy
y.juilliere@chu-nancy.fr

La digoxine est une des plus anciennes drogues de la pharmacopée dans le domaine cardiovasculaire, issue à l'origine d'une plante, la digitale pourpre. La majorité de ses effets cardiovasculaires sont attribués directement ou indirectement à l'inhibition de l'activité de la Na-K ATPase.

Elle a connu ses heures de gloire lorsque le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) était basé sur un concept hémodynamique. Le traitement roi associait alors digoxine et diurétiques. A partir de la fin des années 80 et l'avènement des IEC, ce concept a radicalement changé pour devenir neurohormonal. La digoxine a alors progressivement reculé dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque. Cependant, ce traitement demeure toujours largement utilisé pour contrôler la fréquence cardiaque en cas de fibrillation atriale (FA) permanente.

II Les anciennes preuves

Dans l'insuffisance cardiaque

On connaissait depuis longtemps les effets favorables de la digoxine sur les paramètres hémodynamiques du cœur défaillant : renforcement de la contractilité, amélioration du débit cardiaque et baisse des pressions pulmonaires. Au début des années 90, on s'est mis à ne jurer que par la réduction de la mortalité suite aux démonstrations successives de l'effet des IEC dans ce domaine. Or, concomitamment, plusieurs essais avec de nouveaux inotropes positifs per os dans l'IC s'avéraient négatifs avec excès de mortalité par rapport au placebo. S'est donc posée la question de savoir si finalement, la digoxine n'était pas aussi responsable d'un excès de mortalité à long terme. Les premières études furent des essais de retrait de la digoxine chez des patients insuffisants cardiaques traités par IEC (études **RADIANCE** et **PROVED**). Ces études ont montré l'effet défavorable du retrait de la digoxine, laissant donc penser que celle-ci était probablement utile. C'est dans ce contexte qu'a été conçue l'**étude DIG**¹. Ses résultats ont montré une absence d'effet sur la mortalité globale mais un effet très favorable sur la morbidité et une diminution importante des hospitalisations pour IC. Mais comme d'autres classes médicamenteuses (bêtabloquants puis anti-aldostérones) réduisaient aussi la mortalité globale, l'absence d'effet de la digoxine sur ce paramètre lui a été préjudiciable et progressivement, les cardiologues se sont détachés du produit. Il convient aussi d'ajouter qu'à la fin des années 90, les diverses analyses post-hoc de grands essais ou registres retrouvaient une surmortalité chez les patients recevant de la digoxine en

comparaison à ceux qui n'en recevaient pas, même s'il est fort probable qu'un biais majeur existait, la digoxine étant souvent uniquement prescrite aux patients les plus graves.

Enfin, **au début des années 2000, une sous-analyse de DIG**² effectuée pour comprendre la neutralité du produit sur la mortalité, retrouvait une différence entre hommes et femmes, les femmes recevant de la digoxine ayant une surmortalité importante sans qu'on puisse réellement expliquer ce fait.

A la fin des années 2000, l'étude SHIFT démontrait l'intérêt de l'ivabradine pour réduire la morbi-mortalité de patients insuffisants cardiaques conservant une fréquence cardiaque élevée malgré un traitement bêtabloquant³. Il apparaissait un rôle majeur de la fréquence cardiaque comme marqueur de mauvais pronostic dans l'IC⁴. Or, la digoxine est un produit qui réduit la fréquence cardiaque par des effets différents ou supplémentaires de ceux des bêtabloquants et de l'ivabradine : réduction de l'activité sympathique, augmentation de l'activité parasympathique avec sensibilisation des baroréflexes⁵. Lorsqu'on compare les résultats obtenus avec l'ivabradine dans SHIFT sur le critère principal retenu dans cette étude (mortalité cardiovasculaire et hospitalisations pour IC) à ceux qu'aurait eus la digoxine dans DIG sur le même critère⁶, il apparaît un impact tout à fait comparable entre les deux produits pour des populations de malades similaires sachant toutefois que les patients de DIG ne recevaient pas (ou très peu) de bêtabloquants.

De plus, un grand registre confirme l'absence de surmortalité liée à la digoxine dans l'IC en routine clinique⁷ et une étude basée sur deux groupes de 1421 patients insuffisants cardiaques appariés selon la technique des scores de propensité démontre le rôle très favorable de la digoxine sur la mortalité⁸.

Dans la fibrillation auriculaire

Alors que la digoxine reste largement utilisée dans cette indication (35 à 70% des cas), on ne trouve pas de grands essais spécialement dédiés dans la littérature⁹. A cause de ses propriétés sur le nœud atrio-ventriculaire et sur la base des recommandations, la prescription de digoxine a pour but de contrôler la fréquence ventriculaire afin de maintenir la fréquence cardiaque dans des limites appropriées, à la fois au repos et à l'effort. Le bénéfice d'une telle action semble prouvé, notamment chez les patients associant FA et IC.

Toutefois, les différentes études de mortalité réalisées chez des patients en fibrillation auriculaire (**SPORTIF**, **AFFIRM**, **AF-CHF**) montrent une tendance à l'augmentation de mortalité chez les patients en insuffisance cardiaque, même si à nouveau, ce sont les patients les plus graves qui reçoivent la digoxine⁹.

Les recommandations internationales les plus récentes suggèrent d'approcher une fréquence cardiaque jugée comme clémente (en dessous de 110 bpm) à l'initiation du traitement pour augmenter la posologie ou associer d'autres thérapeutiques afin d'atteindre une cible de fréquence cardiaque plus stricte en cas de symptômes persistants ou d'IC systolique¹⁰⁻¹¹.

Le problème de la concentration sérique de digoxine

Dans l'insuffisance cardiaque

A partir des essais **PROVED** et **RADIANCE** d'abord¹², puis à partir des données de **DIG**¹³, il est apparu que la digoxine avait en fait des effets très favorables en termes de réduction de la mortalité globale et de la morbidité (hospitalisations pour IC) pour des concentrations sériques inférieures à 1 ng/ml. Au-dessus de ce seuil, le produit devenait délétère sur la mortalité, même s'il était toujours efficace sur la morbidité. Et la différence entre hommes et femmes s'expliquait par un niveau de seuil un peu plus bas chez la femme. Il a alors été démontré que le maximum d'efficacité de la digoxine sur les critères de morbi-mortalité était obtenu pour des concentrations entre 0.5 et 0.9 ng/ml⁵.

Dans la fibrillation auriculaire

Il est fort probable que pour obtenir une activité anti-arythmique ou au moins ralentissante efficace, la concentration sérique de la digoxine doit être plus élevée



La digitale

et située dans la fourchette traditionnelle de 1 à 2 ng/ml. Par exemple, le protocole de l'étude **AFFIRM** encourageait la recherche d'une digoxinémie supérieure à 1 ng/ml mais n'exigeait aucun contrôle de digoxinémie. Cela peut expliquer la tendance à l'augmentation de mortalité dans les études multicentriques sur la FA, incluant en partie des patients en IC où la digoxinémie efficace en termes de réduction de mortalité devait être au contraire inférieure à 1 ng/ml. Bien entendu, l'explication ne peut être uniciste et d'autres hypothèses ont été avancées⁹.

Les données récentes

Il convient de noter que la place de la digoxine dans ces deux indications demeure discutée. Malgré une large utilisation dans tous les grands essais randomisés (le pourcentage moyen de patients sous digoxine dans l'ensemble des essais thérapeutiques concernant l'IC systolique ou à fraction d'éjection préservée est d'environ 50%), elle a progressivement régressée dans les différentes recommandations.

Dans l'insuffisance cardiaque, elle n'est recommandée qu'en cas de symptômes persistants sous traitement optimal ou comme traitement alternatif ou encore en association pour réduire les hospitalisations.

Dans la fibrillation auriculaire, on doit lui préférer les bêtabloquants sauf chez les patients sédentaires ou en traitement d'appoint pour un contrôle complémentaire de la fréquence cardiaque.

Toutefois, **chez les patients avec IC et FA**, une méta-analyse récente a montré que les bêtabloquants n'avaient aucun effet significatif sur la mortalité et les hospitalisations chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et FA concomitante¹⁴. De ce fait, chez

ces patients, la seule autre opportunité thérapeutique demeure la digoxine puisque les calcium bloqueurs ralentisseurs sont contre-indiqués dans l'IC.

Les recommandations se sont pourtant vues confortées sur la foi de méta-analyses basées sur des petites sélections d'études observationnelles^{15,16}. Elles retrouvent une surmortalité dans les études dans la FA et dans l'IC avec FA. Il existe aussi une surmortalité dans les études avec IC. **Toutefois, l'effet est neutre lorsqu'on ne prend en compte que les 3 plus grosses études en IC alors qu'il persiste une surmortalité nette si on considère uniquement les 3 plus grosses études en FA**¹⁵. L'explication la plus plausible est une fois encore liée au taux de digoxinémie qui pourrait être plus élevé lors de la prescription chez les patients en FA, même si ces méta-analyses ne peuvent pas aborder ce problème par manque de données.

Le biais majeur reste que la digoxine est prescrite chez les patients les plus malades. Il apparaît de profondes différences dans les caractéristiques de base des patients sous digoxine et sous placebo dans les études observationnelles. Quelles que soient les techniques statistiques employées, y compris les analyses par score de propensité, rien ne peut remplacer les études randomisées. L'utilisation de techniques d'ajustement en utilisant différents facteurs confondants peut même conduire à des résultats contradictoires comme cela a été le cas avec deux publications récentes post-hoc de l'étude AFFIRM^{17,18}.

Une méta-analyse très récente combinant essais dans l'IC et la FA vient d'être publiée¹⁹, **portant sur plus de 600.000 patients** incluant un total combiné de 4 millions d'années-patient de suivi. Elle emploie une méthodologie différente avec une approche statistique plus complexe, et relance le débat puisqu'elle conclut à un effet neutre de la digoxine sur la mortalité globale dans les essais randomisés avec une réduction des hospitalisations.

La question qui demeure est le risque toxique rythmique voire de surdosage, notamment en cas d'insuffisance rénale. Mais dans l'IC au moins, pour une digoxine prescrite à des posologies très basses de 0,067 ou 0,125 mg par jour, le risque de toxicité devient très faible puisqu'on vise une digoxinémie inférieure à 1 ng/ml et que la toxicité rythmique apparaît pour des digoxinémies supérieures à 1,7 ng/ml. Il faut tout de même être vigilant chez le sujet âgé et les patients avec insuffisance rénale. De même, il ne faut pas prescrire la digoxine chez un patient coronarien qui conserve des sténoses coronaires serrées. Le problème est un peu différent pour les patients en FA chez lesquels on doit recourir à des posologies un plus élevées pour obtenir le ralentissement souhaité de la fréquence cardiaque.

II Conclusion

La digoxine est une vieille drogue qui conserve des atouts incontestables^{20,21}. On a trop longtemps minimisé le bénéfice substantiel qu'elle peut apporter en oubliant son rôle de thérapeutique de base dans tous les grands essais. Elle a juste le grand tort de ne plus faire l'objet de promotion car générique et d'un prix de vente très bas. Sir William Whitering serait fier de voir que plus de 200 ans après sa découverte, ce produit continue à faire parler de lui.

L'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : Bayer, Boston Scientific, Servier, Saint-Jude Medical, et Novartis pour la participation à des Boards, et Abbott Vascular, Amgen, Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Boston Scientific, GSK, Medicines Company, MSD-Schering-Plough, Novartis, Roche Diagnostics, Sanofi-Aventis, Saint-Jude Medical pour la participation à des essais internationaux en tant que coordinateur national et/ou à des symposiums en tant qu'orateur ou modérateur.

RÉFÉRENCES

1. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
2. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex differences in digoxin efficacy in the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403-1411.
3. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al, on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885.
4. Böhm M, Swedberg K, Komajda M et al, on behalf of the SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886-894.
5. Krum H, Bigger JT Jr, Goldsmith RL, Packer M. Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 289-294.
6. Castagno D, Petrie MC, Claggett B, McMurray J. Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1137-1141.
7. Flory JH, Ky B, Haynes K, et al. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure. *BMJ Open* 2012; 2: doi:10.1136/bmjopen-2012-000888
8. Andrey JL, Romero S, Garcia-Egido L, et al. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 1250-1258.
9. Maury P, Rollin A, Galinier M, Juilliere Y. Role of digoxin in controlling the ventricular rate during atrial fibrillation: a systematic review and a rethinking. *Res Rep Clin Cardiol* 2014; 5: 93-101.
10. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 803-69.
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147-239.
12. Adams KF Jr, Gheorghiadu M, Uretsky BF, Patterson JH, Schwartz TA, Young JB. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 946-953.
13. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871-878.
14. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2235-2243.
15. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015; 36: 1831-1838.
16. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 188: 99-101.
17. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin - analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013; 34: 1481-1488.
18. Gheorghiadu M, Fonarow GC, Van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 1489-1497.
19. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351: h4451 doi: 10.1136/bmj.h4451.
20. Juilliere Y, Selton-Suty C. Digoxin therapy: a persisting interest despite contrary winds. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 281-284.
21. Ambrosy AP, Butler J, Ahmed A, et al. The use of digoxin in patients with worsening chronic heart failure. Reconsidering an old drug to reduce hospital admissions. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1823-1832.