

## Digoxine et décès des patients souffrant de fibrillation auriculaire : est-ce le médicament ou le patient qui est en cause ?

Jean-François Sarrazin<sup>1,2</sup>, MD, FRCPC, FACC, FHRS

<sup>1</sup>Cardiologue/Électrophysiologiste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Professeur de clinique, Faculté de médecine, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 26 août 2019; Accepté après révision le 5 septembre 2019

C'est William Withering, médecin et botaniste britannique, qui publia en 1785 la première description des indications et du dosage optimal de la digitale<sup>1</sup>. La digoxine est un extrait de la feuille de la digitale. Elle est utilisée depuis de nombreuses années en cardiologie pour son action (i) inotrope positive (augmentation de la contractilité cardiaque) et (ii) chronotrope négative (diminution de la fréquence cardiaque)<sup>2</sup>. Toutefois, il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite<sup>2</sup>. Son utilisation est en déclin depuis la publication d'études observationnelles négatives à son sujet et l'amélioration du traitement de l'insuffisance cardiaque (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bêtabloquant, défibrillateur implantable, resynchronisation cardiaque, sacubitril/valsartan) et de la fibrillation auriculaire (FA) (isolation des veines pulmonaires)<sup>3</sup>. En 2016, les lignes directrices canadiennes conseillaient l'utilisation de la digoxine comme agent de deuxième ligne pour le contrôle de la fréquence cardiaque des patients souffrant de FA, lorsque la réponse aux bêtabloquants ou aux bloqueurs des canaux calciques est inadéquate ou si ces agents sont contre-indiqués ou mal tolérés<sup>3</sup>. La digoxine est moins efficace pour contrôler la réponse ventriculaire à l'effort<sup>2</sup>. Elle doit son effet ralentisseur à une augmentation du tonus vagal qui est facilement éliminé par l'exercice<sup>2</sup>.

Le débat sur la sécurité de l'utilisation de la digoxine pour le traitement de la FA est toujours en cours. Nous en voulons pour preuve deux articles publiés simultanément dans le même journal avec tous deux une analyse *post hoc* de l'étude AFFIRM sur la mortalité des patients sous digoxine, souffrant de FA. Mais ces deux méta-analyses, qui utilisent des méthodes d'analyse différentes, sont arrivées à des résultats opposés<sup>4,5</sup>. La plus récente méta-analyse de 37 études, qui comptait 825 061 patients souffrant de FA ou d'insuffisance cardiaque, a démontré une augmentation du risque de décès toutes causes confondues de 17 % en présence de digoxine<sup>6</sup>. Malgré plusieurs études observationnelles et méta-analyses ayant conclu à une augmentation des décès, il n'y a pas d'étude à répartition aléatoire portant sur l'efficacité à long terme et la sécurité de la digoxine pour les patients souffrant de FA.

Hamel et coll. font la critique d'un article publié en 2018, présentant une analyse observationnelle *post hoc* de l'étude ARISTOTLE sur le risque de décès des patients présentant

une FA et traités ou non avec la digoxine<sup>7,8</sup>. Cette étude utilise un modèle de propension pour comparer le risque d'événements entre les deux groupes de patients, tout en regardant la concentration sérique de la digoxine et son effet sur les nouveaux utilisateurs du médicament. L'étude démontre un risque de décès accru indépendant de la concentration sérique de la digoxine et significatif à partir d'un dosage supérieur à 0,9 ng/mL (1,15 nmol/L). Les auteurs mentionnent aussi que le début de la prise de digoxine est associé à une mortalité encore plus élevée parmi les patients souffrant de FA comparativement au groupe contrôle (ratio de risque de 1,78;  $p < 0,0001$ ). Ceci était également vrai lorsque le patient commençait à prendre ce médicament en externe. Cet article suscite la réflexion. Tout d'abord, il est surprenant que 32,5 % des patients prenaient de la digoxine au début de l'étude. Le taux actuel dans la pratique est beaucoup plus bas. En effet, la prescription de la digoxine tend à baisser, comme le démontre la diminution de 86 % en 15 ans du nombre de patients traités avec cet agent aux États-Unis, soit de 1997 à 2012<sup>9</sup>. Cette diminution se reflète surtout dans le faible nombre de nouveaux utilisateurs, soit 6,9 %. Il s'agit tout de même d'une cohorte relativement récente qui compte un nombre élevé de patients, dont la majorité avait un dosage sérique de la digoxine. Étant donné l'absence de répartition aléatoire pour l'utilisation de la digoxine dans cette étude, les groupes présentaient des différences significatives illustrées dans le tableau 1. Les patients prenant de la digoxine avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) plus basse, une oreillette gauche plus dilatée, ils étaient plus nombreux à avoir une stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque, une fréquence cardiaque plus élevée, un dosage de *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) plus élevé, ils étaient plus nombreux aussi à utiliser plus souvent des diurétiques et à moins recourir aux bêtabloquants et aux bloqueurs des canaux calciques. Les patients sous digoxine semblent donc différents des autres.

Au cours des dernières années, la digoxine est surtout utilisée dans des situations où les autres classes de médicaments sont contre-indiquées ou inefficaces, comme lors d'épisodes de FA avec une réponse ventriculaire rapide chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère, lorsque la réponse ventriculaire demeure sous-optimale malgré l'utilisation d'une autre classe de médicaments, lorsque les patients sont

intolérants aux autres médicaments ou lorsque la tension artérielle est trop basse pour l'utilisation d'autres classes de médicaments. La digoxine est donc souvent prescrite à des patients très malades ou lorsqu'il y a peu de solutions de remplacement.

Dans les études observationnelles, le clinicien décide d'utiliser ou non ce médicament, et cette décision a peut-être été influencée par plusieurs facteurs qui n'ont pas été mesurés. Il est également possible qu'une détérioration clinique du patient amène le clinicien à introduire la digoxine comme dernier recours. Ceci pourrait expliquer la séparation rapide des courbes dans l'étude portant sur les nouveaux utilisateurs. Il pourrait donc s'agir d'un biais de prescription, qui fait que les patients davantage exposés à un risque de décès reçoivent la digoxine et que le pronostic plus défavorable a trait à l'état des patients et non à la digoxine<sup>10</sup>.

Afin de vérifier si l'augmentation de la mortalité parmi les patients souffrant de FA et sous digoxine dans les études observationnelles est due au médicament ou aux caractéristiques des patients, une étude à répartition aléatoire serait nécessaire. Cette dernière est indispensable pour démontrer une relation de cause à effet. Malgré tout, la digoxine n'est clairement plus le choix de première ligne pour le contrôle de la réponse ventriculaire des patients

souffrant de FA. Il est préférable d'utiliser d'autres options plus sûres et plus efficaces. Par contre, avant de rejeter complètement la digoxine, il faut se rappeler qu'elle conserve son intérêt pour aider certains patients dont les traitements sont limités. Son rôle continuera néanmoins à diminuer au cours des prochaines années. Par ailleurs, le monitoring du dosage de la digoxine est important pour éviter sa toxicité. L'utilisation de la digoxine devrait être limitée aux situations où les autres options pharmacologiques ne sont pas possibles. Les pharmaciens jouent un rôle clé dans le suivi des digoxinémies et dans la surveillance des interactions médicamenteuses<sup>7</sup>. Finalement, la question demeure à savoir si c'est le médicament ou le patient qui est en cause.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

## Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Références

1. Withering W. An account of the foxglove and some of its medicinal uses: with practical remarks on dropsy, and other diseases. Birmingham, England : M. Swinney; 1785.
2. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 7e éd. Stamford : Appleton & Lange;1998. 1151 p.
3. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL et coll. 2016 focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2016;32:1170-85.
4. Gheorghide M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, Butler J, Epstein AE et coll. 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;34:1489-97.
5. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegarra MM et coll. Increased mortality among patients taking digoxin – analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013;34:1481-8.
6. Vamos M, Erath JW, Benz AP, Lopes RD, Hohnloser SH. Meta-analysis of effects of digoxin on survival in patients with atrial fibrillation or heart failure : an update. *Am J Cardiol* 2019;123:69-74.
7. Hamel C, LeBlanc M, Van Acker Dugas A. Digoxine et mortalité pour les patients atteints de fibrillation auriculaire. *Pharmactuel* 2019;52:196-200.
8. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM et coll. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1063-74.
9. Goldberger ZD, Alexander GC. Digitalis use in contemporary clinical practice : refitting the foxglove. *JAMA Intern Med* 2014;174:151-4.
10. Aguirre DL, Weber K, Bavendiek U, Bauersachs J, Wittes J, Yusuf S et coll. Digoxin – mortality : randomized vs. observational comparison in the DIG trial. *Eur Heart J* 2019;[Diffusion en ligne avant impression].