

# Analyse descriptive de l'efficacité et de la toxicité de la dose de charge intraveineuse de digoxine à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval

Ève Masse<sup>1-4</sup>, Pharm.D., M.Sc., Michel Germain<sup>3,4</sup>, Pharm.D., M.Sc., BCCP, BCEMP, CLS, Marie-Sophie Lambert<sup>3,4</sup>, B.Pharm., M.Sc., Jacinthe Leclerc<sup>5,6</sup>, R.N., Ph.D., FAHA, Maude Lavallée<sup>7</sup>, R.N., M.Sc., Julie Méthot<sup>4,6,8</sup>, B.Pharm., Ph.D., FOPQ

<sup>1</sup>Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Pharmacienne résidente au moment de la rédaction, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Chargé(e) d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Pharmacien(ne), Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Professeure adjointe, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Chercheuse, Centre de recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>7</sup>Candidate au doctorat en sciences pharmaceutiques, Faculté de pharmacie, Université Laval et Centre de recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>8</sup>Professeure titulaire et doyenne, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

---

Reçu le 22 mai 2024; Accepté après révision par les pairs le 13 novembre 2024

---

## Résumé

**Objectifs :** Les objectifs de l'étude sont de déterminer la proportion de dose de charge de digoxine par voie intraveineuse associée à un contrôle satisfaisant de la fréquence cardiaque en contexte de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire, d'identifier les doses de charge suivies d'une digoxinémie et de déterminer les facteurs associés à l'efficacité et à la toxicité de la digoxine.

**Méthode :** Étude rétrospective descriptive de population longitudinale menée entre le 1<sup>er</sup> mai 2019 et le 1<sup>er</sup> mai 2023. Les variables comprenaient des données relatives au patient, à la prescription, ainsi qu'à l'innocuité et à l'efficacité de la digoxine.

**Résultats :** Des 170 doses de charge de digoxine par voie intraveineuse répertoriées, 38 ont été considérées efficaces. Près de la moitié d'entre elles ont été suivies d'une digoxinémie dans un délai moyen de 25,2 heures après la dernière administration. Les variables associées à l'efficacité étaient la fréquence cardiaque, la saturation en oxygène, la fréquence respiratoire et l'hospitalisation aux soins intensifs. Celles retenues pour la toxicité comprennent la pression artérielle systolique et l'hypermagnésémie avant l'administration ainsi qu'une hospitalisation aux soins intensifs.

**Conclusion :** Cette étude a permis de souligner une réponse modeste à une dose de charge de digoxine, soit un taux de contrôle satisfaisant d'environ 25 %. Les digoxinémies n'étaient pas effectuées de manière systématique et étaient faites trop tardivement après la dernière administration. Il a été possible d'établir des facteurs associés à l'efficacité et à la toxicité.

**Mots clés :** arythmie, digoxine, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, fréquence cardiaque, pharmacovigilance

---

## Introduction

La fibrillation auriculaire (FA) et le flutter auriculaire (FLA) représentent les arythmies soutenues les plus prévalentes. Effectivement, selon les estimations, plus de 2 % des Canadiens en sont atteints<sup>1</sup>. Ce sont deux conditions médicales ayant des répercussions importantes sur la qualité de vie, même en l'absence de symptômes<sup>2,3</sup>. Par

exemple, les patients atteints présentent un risque de mortalité jusqu'à quatre fois plus élevé que ceux sans arythmie en ce qui a trait au risque thromboembolique et de dysfonctionnement ventriculaire<sup>2</sup>.

La prise en charge des patients atteints de FA et de FLA constitue une part importante des interventions réalisées dans les systèmes de santé<sup>2-4</sup>. Selon les lignes directrices 2020 de la Société canadienne de cardiologie, il est estimé qu'au

---

Pour toute correspondance : Ève Masse, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, 2725, chemin Sainte-Foy, Québec (Québec) G1V 4G5, CANADA; Téléphone : 418 656-8711; Télécopieur : 418 656-4656; Courriel : eve.masse.iucpq@sss.gouv.qc.ca

cours de l'année 2007-2008, plus de 8000 procédures d'un jour, 76 000 visites à l'urgence et 64 000 admissions en soins aigus ont eu lieu au Canada en lien avec ces comorbidités<sup>2</sup>. Les coûts associés s'ajoutent à ceux de la pharmacothérapie et aux suivis médicaux, ainsi qu'aux coûts indirects liés, par exemple, aux absences du travail<sup>2-4</sup>. Il demeure donc primordial d'optimiser la prise en charge de ces patients pour ensuite limiter les coûts rattachés aux complications.

L'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de la FA et du FLA comporte de nombreux agents pharmacologiques, que ce soit pour le risque thromboembolique, la conversion en rythme sinusal et du contrôle de la réponse ventriculaire. La digoxine par voie orale (PO) ou intraveineuse (IV) fait partie de cet arsenal afin de contrôler la fréquence cardiaque (FC) chez les patients présentant une contre-indication ou un échec à l'utilisation des traitements de première intention<sup>2-6</sup>. Selon plusieurs publications, l'efficacité observée de la digoxine sur la réponse ventriculaire demeure modeste<sup>7-11</sup>. De plus, cette molécule possède un indice thérapeutique étroit qui lui confère un risque de toxicité considérable<sup>10-18</sup>. Les symptômes d'une toxicité aiguë sont principalement de nature digestive, accompagnés d'hyperkaliémie, de digoxinémie supratherapeutique et de tout type d'arythmie. Une évaluation complète du patient et de ses facteurs de risque de toxicité est de mise avant l'administration de la digoxine afin de limiter le risque de toxicité potentiellement mortelle. Plusieurs facteurs de risque de toxicité ont été mentionnés dans la littérature, dont une dose initiale élevée, une digoxinémie élevée ou une insuffisance des organes d'élimination. En outre, plusieurs facteurs de risque augmentent la sensibilité du myocarde à la digoxine, comme un âge avancé, un faible poids, des troubles acido-basiques, des désordres électrolytiques, une hypoxie, une hypothyroïdie, la présence de maladies myocardiques ou pulmonaires, etc<sup>19-21</sup>. Enfin, les interactions médicamenteuses représentent un facteur de risque majeur de toxicité<sup>13,20-26</sup>.

Lors de l'administration de digoxine, les doses de charge sont établies en fonction du poids du patient et varient habituellement entre 0,008 mg/kg et 0,012 mg/kg pour un maximum de 1,5 mg. Les doses sont habituellement divisées en trois fractionnements donnés à intervalle de 6 à 8 heures, afin de limiter le risque de toxicité aiguë. Le premier représente classiquement 50 % de la dose totale, tandis que les deux suivants, 25 %<sup>4,19</sup>. Conformément à ce qu'on trouve dans la littérature, le suivi des digoxinémies après l'administration de l'agent est nécessaire dans une optique de surveillance des toxicités associées<sup>7,19,20,22,23,27</sup>.

Les pharmaciens cliniciens pratiquant à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval (IUCPQ–UL) ont observé que, contrairement aux recommandations des lignes directrices en vigueur<sup>2-5</sup>, l'administration de digoxine IV en contrôle aigu de la FC demeure relativement fréquente, tandis que les posologies et suivis pharmacologiques ne sont pas uniformes. Cette variabilité dans les pratiques semble donc soumettre les patients à un risque d'effets indésirables liés à la toxicité.

L'objectif principal de ce projet est de déterminer la proportion de patients chez qui une dose de charge de digoxine IV a permis de contrôler la FC de façon satisfaisante

en contexte de FA ou de FLA. Le contrôle jugé satisfaisant a été défini par une FC inférieure à 110 battements par minute (bpm) accompagnée d'une stabilité hémodynamique 4 heures après l'administration de l'agent<sup>2-4</sup>. Il n'existe aucun consensus sur la définition de la stabilité hémodynamique dans la littérature. Aux fins de notre recherche, nous l'avons donc définie, en nous fiant à des opinions d'experts et à certains travaux méthodologiques, par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 90 mmHg, une saturation en oxygène (SpO<sub>2</sub>) à l'air ambiant supérieure à 90 % et un état de conscience normal<sup>2,4,28,29</sup>. L'étude comporte trois objectifs secondaires. Le premier est d'identifier les patients ayant eu un dosage sanguin de digoxine après la dose de charge IV. Le second est de déterminer les facteurs associés à l'efficacité et à la toxicité de la digoxine IV pour le contrôle de la FA ou du FLA. Ainsi, la présence de signes ou de symptômes de toxicité a été définie par la survenue de nausées ou de vomissements, d'arythmies à l'électrocardiogramme (ECG), d'une hyperkaliémie supérieure à 5 mmol/L ou d'une digoxinémie dépassant 12,8 nmol/L<sup>12,13,19-23,27</sup>. Le dernier objectif consiste à décrire les autres traitements tentés ou contre-indiqués pour le contrôle de la FA ou du FLA.

## Méthodologie

### Devis, population et échantillon à l'étude

Afin de répondre aux objectifs de cette étude rétrospective, nous avons utilisé un devis descriptif de population longitudinale, entre le 1<sup>er</sup> mai 2019 et le 1<sup>er</sup> mai 2023. Un suivi a été assuré pendant l'hospitalisation pour observer l'évolution clinique des patients avant et après l'administration de la digoxine. La population cible correspond aux patients atteints de FA ou de FLA recevant de la digoxine en dose de charge IV pour le contrôle aigu de la FC. La population à l'étude regroupe les patients atteints de FA ou de FLA ayant reçu de la digoxine IV pour le contrôle de la FC à l'IUCPQ–UL pendant l'étude. Ainsi, tous les patients de 18 ans et plus ayant reçu au moins une dose de digoxine IV pour le contrôle de la réponse ventriculaire en FA ou en FLA ont été inclus à l'étude lorsque l'ordonnance était informatisée via le logiciel GesphaRx. Aucun critère d'exclusion n'a été appliqué à notre population puisque aucun critère clinique ne semblait justifier l'exclusion de données de l'analyse et ainsi la réduction de l'échantillon.

### Collecte de données

La collecte de données par la pharmacienne résidente a duré pendant 4 semaines, soit du 12 juin au 14 juillet 2023. Elle a été complétée de manière rétrospective, soit après la fin de l'hospitalisation des participants à l'étude, à l'aide des logiciels GesphaRx et NumeRx ainsi que du dossier patient électronique dans CristalNet. Une autorisation a été obtenue du directeur des services professionnels de l'établissement, du comité d'éthique de la recherche du centre de recherche de l'IUCPQ–UL, ainsi que de la Commission d'accès à l'information du Québec. Les données ont été colligées à l'aide de REDCap, un logiciel de collecte de données.

Parmi les informations recueillies, notons les variables relatives au patient, à la prescription de la digoxine, ainsi qu'à l'innocuité et à l'efficacité de la digoxine. Les variables

relatives au patient ont permis d'établir le profil de la population à l'étude à l'aide d'informations telles que l'âge, le poids, la taille, le sexe biologique, les antécédents médicaux pertinents, les allergies ou les intolérances, la raison d'admission et le secteur d'hospitalisation. Les variables relatives à la prescription de la digoxine incluaient la dose de digoxine administrée, l'indication et les moments d'administration, le recours à d'autres options pharmacologiques pour le contrôle de la fréquence de manière chronique ou aiguë, la présence d'interactions médicamenteuses significatives, ainsi que les interventions du pharmacien consignées au dossier du patient. Les variables relatives à l'efficacité et à l'innocuité de la digoxine, quant à elles, sont les signes vitaux avant et 4 heures après l'administration, les facteurs de risque de toxicité établis dans la littérature et les indicateurs de toxicité. Les informations relatives à la présence d'un relai PO vers une option pharmacologique pour le contrôle de la fréquence de manière chronique et d'un traitement de la toxicité, le cas échéant, ont été recueillies.

## Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été menées à l'aide du logiciel SAS version 9.2 avec l'accompagnement du biostatisticien du Centre de recherche de l'IUCPQ-UL. Des analyses descriptives ont été effectuées. Les données quantitatives ont été présentées par des mesures de tendance, de dispersion et par des proportions. Les données qualitatives sont exprimées en pourcentage. Des analyses de régression logistique pas-à-pas ont été utilisées afin d'identifier les variables prédisposant à l'efficacité et à la toxicité. Celles ayant un seuil significatif inférieur à 0,20 lors de la réalisation de tests univariés de Fisher ou du Khi carré ont été considérées candidates aux modèles multivariés. Les résultats statistiques ont été validés à l'aide des tests proposés par Hosmer-Lemeshow<sup>30</sup>. Le seuil de significativité pour les modèles multivariés a été établi à une valeur  $p$  de 0,05.

## Résultats

### Caractéristiques des patients à l'étude

Pendant la période à l'étude, soit du 1<sup>er</sup> mai 2019 au 1<sup>er</sup> mai 2023, 180 doses de charge de digoxine ont été informatisées via GesphaRx. Parmi ces dernières, 163 patients ont réellement reçu de la digoxine par voie IV, dont 7 qui ont reçu plus d'une administration au cours de la période à l'étude. Par conséquent, un total de 170 administrations de dose de charge de digoxine IV a été inclus. Nous avons également observé que 13 patients recevaient des doses de charge s'échelonnant sur plus de 24 heures, ce qui constitue une pratique inhabituelle<sup>3,4</sup>. Une variable a donc été ajoutée en cours de collecte de données pour repérer ces patients et évaluer si cette administration étendue dans le temps influençait l'efficacité ou la toxicité du traitement.

Les caractéristiques des patients à l'étude sont présentées dans le tableau I. La majorité, soit 60,0 %, était de sexe masculin. La moyenne d'âge était de 72 ans ( $72,3 \pm 10,7$  ans) et l'IMC moyen, de  $30 \text{ kg/m}^2$  ( $29,7 \pm 6,8 \text{ kg/m}^2$ ). Quant aux antécédents médicaux pertinents, 55,9 % des patients étaient atteints de FA et 8,2 %, de FLA au moment de leur admission. De plus, 34,1 % présentaient une insuffisance cardiaque (IC)

avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) abaissée (inférieure à 40 %) et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) médian était de  $57 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  avec un écart interquartile de  $37 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . Finalement, la grande majorité (90,0 %) recevait de la digoxine IV pour le contrôle de la FC en contexte de FA.

### Contrôle de la fréquence cardiaque

En fonction de la définition de contrôle satisfaisant de la FC établie précédemment, la digoxine aurait été efficace chez 38 patients, ce qui correspond à un taux d'efficacité de 25,3 % (tableau II). Il a, entre autres, été possible d'observer une FC moyenne pré-administration de 124 bpm et une FC moyenne 4 heures post-administration de 105 bpm. Des données manquantes ont mené à l'exclusion de 20 patients.

### Caractéristiques de la prescription de digoxine

Le tableau III illustre la prescription de digoxine IV et le suivi pharmacologique observés au cours de l'étude. La dose moyenne de digoxine en 24 heures était d'environ

**Tableau I.** Caractéristiques de la population à l'étude

Caractéristiques	n = 170
Hommes, n (%)	102 (60,0)
Âge (années), M (ET)	72,3 (10,7)
Poids (kg), M (ET)	83,2 (20,6)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), M (ET)	29,7 (6,8)
Antécédents médicaux, n (%)	
Fibrillation auriculaire	95 (55,9)
Flutter auriculaire	14 (8,2)
IC avec FEVG abaissée (< 40 %)	58 (34,1)
IC avec FEVG modérément réduite (40-50 %)	17 (10,0)
IC avec FEVG préservée (> 50 %)	10 (5,9)
MCAS	78 (45,9)
MVAS	28 (16,5)
MPOC	24 (14,1)
Diabète	55 (32,4)
Hypertension	112 (65,9)
Dyslipidémie	95 (55,9)
IRC (DFGe < 15 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	1 (0,6)
IRC DFGe 15-29 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	8 (4,7)
IRC (DFGe 30-49 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	12 (7,1)
IH	3 (1,8)
Hypothyroïdie	28 (16,5)
Hyperthyroïdie	2 (1,2)
DFGe (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ), Me (EI)	57 (37)
Indication d'administration, n (%)	
Fibrillation auriculaire	153 (90,0)
Flutter auriculaire	17 (10,0)

Abréviations : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; ET : écart type; EI : écart interquartile; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; IC : insuffisance cardiaque; IH : insuffisance hépatique; IMC : indice de masse corporelle; IRC : insuffisance rénale chronique; M : moyenne; MCAS : maladie coronarienne athéroscléreuse; Me : médiane; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; MVAS : maladie vasculaire athéroscléreuse

0,50 mg (0,51 ± 0,25), tandis que celle en fonction du poids était de 0,010 mg/kg. 55,9 % des doses de charge n'ont pas été fractionnées, tandis que les autres ont été prescrites en 2 à 4 fractionnements. Un dosage sanguin de digoxine a suivi 49,4 % des doses de charge. Le délai moyen entre la dernière administration et le dosage sanguin était de 25,2 heures, et la valeur médiane de digoxinémie était de 1,40 nmol/L. À noter que la valeur de digoxinémie médiane a été utilisée considérant des valeurs ne répondant pas à une distribution normale.

### Facteurs associés à l'efficacité et à la toxicité

Le tableau II illustre les modèles multivariés associés de manière significative à l'efficacité et à la toxicité de la digoxine IV grâce aux régressions logistiques pas-à-pas. Les variables évaluées ayant une possible influence sur l'efficacité de la digoxine IV et qui étaient significatives lors des tests univariés de Fisher ou du Khi carré sont : des antécédents médicaux de FA (Rapport de cotes [RC] : 2,64; Intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 1,13 – 6,45,  $p = 0,0231$ ), le relai PO vers l'amiodarone (RC : 3,13; IC 95 % : 1,31 – 7,37,  $p = 0,0055$ ), l'absence de relai PO vers une pharmacothérapie chronique (RC : 0,20; IC 95 % : 0,02 – 0,90,  $p = 0,0249$ ), la FC pré-administration (RC : 0,96; IC 95 % : 0,94 – 0,98,  $p = 0,0002$ ), la SpO<sub>2</sub> pré-administration (RC : 1,28; IC 95 % : 1,09 – 1,52,  $p = 0,0020$ ), la fréquence respiratoire (FR) pré-administration (RC : 0,88; IC 95 % : 0,80 – 0,97,  $p = 0,0062$ ), la magnésémie post-administration (RC : 0,01; IC 95 % : < 0,01 – 0,81,  $p = 0,0384$ ) et une hospitalisation aux soins intensifs (RC : 0,352; IC 95 % : 0,16 – 0,79,  $p = 0,0091$ ). Toutefois, puisque seulement 38 patients ont présenté un contrôle satisfaisant et qu'il manquait certaines données chez 20 patients pour établir le contrôle observé, seulement quatre variables ont été incluses dans l'analyse multivariée : la FC, la SpO<sub>2</sub>, la FR pré-administration et l'hospitalisation aux soins intensifs, qui ont contribué de façon statistiquement significative à l'efficacité de la digoxine IV.

Quant à la toxicité de la digoxine IV, 73 patients (48,7 %) ont présenté au moins un signe ou un symptôme de toxicité. Parmi les signes et symptômes de toxicité répertoriés, 14,8 % des doses de charge ont été suivies de nausées, 3,0 % de vomissements, 35,3 % d'arythmies à l'ECG, et 3,0 % d'hyperkaliémies supérieures à 5 mmol/L. Aucune digoxinémie n'a dépassé 12,8 nmol/L. Il est à noter que chez 20 patients, les données disponibles n'étaient pas suffisantes pour conclure à l'absence ou à la présence de ces signes et symptômes de toxicité. Ils ont donc été exclus des analyses subséquentes. Les variables ayant influencé le risque de toxicité et ayant une significativité statistique sont : l'âge (RC : 1,04; IC 95 % : 1,00 – 1,07,  $p = 0,0246$ ), le relai PO vers un bêta-bloquant (RC : 2,14; IC 95 % : 1,04 – 4,44,  $p = 0,0301$ ), le relai PO vers un bloquant des canaux calciques non-dihydropyridiniques (BCC non-DHP) (RC : 5,95; IC 95 % : 1,19 – 47,26,  $p = 0,0153$ ), la PAS pré-administration (RC : 1,02; IC 95 % : 1,00 – 1,04,  $p = 0,0324$ ), l'hypermagnésémie pré-administration (RC : 0,15; IC 95 % : 0,03 – 0,72,  $p = 0,0124$ ), la présence d'un état de conscience altéré pré-administration (RC : 0,45; IC 95 % : 0,20 – 1,00,  $p = 0,0463$ ) et une hospitalisation aux soins intensifs (RC : 0,26; IC 95 % : 0,13 – 0,53,  $p = 0,0003$ ). Les variables s'étant révélées significatives après les analyses multivariées correspondent à la PAS pré-administration, l'hypermagnésémie pré-administration et une hospitalisation aux soins intensifs.

### Autres options pharmacologiques

Enfin, le tableau IV illustre les différents essais pharmacologiques antérieurs pour le contrôle de la FC en phase aiguë et les contre-indications à l'utilisation d'une autre option pharmacologique. Les patients présentant une allergie ou une intolérance totalisaient 11,8 %, et ceux ayant une FEVG inférieure à 40 %, 34,1 %, ce qui limitait les options pharmacologiques de première intention. De plus, 102 doses de charge de digoxine ont été précédées d'au moins une administration de thérapie PO, tandis que 135

**Tableau II.** Variables associées à l'efficacité et à la toxicité d'une dose de charge de digoxine administrée par voie intraveineuse

Modèle multivarié associé à l'efficacité				
Variables indépendantes	Inefficace <i>n</i> = 112	Efficace <i>n</i> = 38	RC (IC 95 %)	Valeur <i>p</i>
Fréquence cardiaque pré-administration (bpm), M (ET)	128,8 (17,1)	116,5 (18,9)	0,96 (0,94-0,98)	0,0002
SpO <sub>2</sub> pré-administration (%), M (ET)	94,2 (2,8)	95,8 (2,3)	1,28 (1,09-1,52)	0,0020
Fréquence respiratoire pré-administration (rpm), M (ET)	22,6 (5,6)	19,4 (4,3)	0,88 (0,80-0,97)	0,0062
Hospitalisation aux soins intensifs, <i>n</i> , (%)	65 (58,0)	12 (31,6)	0,35 (0,16-0,79)	0,0091
Modèle multivarié associé à la toxicité				
Variables indépendantes	Aucune toxicité <i>n</i> = 77	Présence de toxicité <i>n</i> = 73	RC (IC 95 %)	Valeur <i>p</i>
PAS pré-administration (mmHg), M (ET)	108,9 (21,8)	116,2 (19,6)	1,02 (1,00-1,04)	0,0324
Hypermagnésémie pré-administration <i>n</i> , (%)	13 (86,7)	2 (13,3)	0,15 (0,03-0,72)	0,0124
Hospitalisation aux soins intensifs, <i>n</i> , (%)	50 (64,9)	27 (37,0)	0,26 (1,13-0,53)	0,0003

Abréviations : bpm : battement par minute; ET : écart type; h : heures; M : moyenne; PAS : pression artérielle systolique; rpm : respiration par minute; SpO<sub>2</sub> : saturation en oxygène

ont été précédées d'au moins une administration d'un traitement IV pour le contrôle aigu de la réponse ventriculaire.

## Discussion

L'objectif principal de l'étude était de déterminer la proportion de patients chez qui l'administration d'une dose de charge de digoxine IV a permis d'atteindre un contrôle satisfaisant de la réponse ventriculaire. À notre connaissance, peu d'études récentes ont cherché à établir le profil d'efficacité de cette molécule, particulièrement lors d'une utilisation en contexte aigu<sup>7-13</sup>. Plus précisément, aucune étude recensée n'a permis de déterminer l'efficacité de la digoxine en dose de charge IV pour le contrôle de la réponse ventriculaire. Deux études randomisées contrôlées publiées en 1997 ont cependant évalué l'efficacité de la digoxine IV dans le contrôle aigu de FA et de FLA<sup>7,8</sup>. Ces études tentaient surtout d'établir le taux de conversion en rythme sinusal attribuable à l'administration de l'agent. Toutefois, il est connu que la digoxine permet un contrôle de la FC sans entraîner la conversion en rythme sinusal<sup>1,3,7,21</sup>. Ces données cliniques sont donc peu utiles dans le contexte actuel. Cependant, ces études ont montré que la digoxine pouvait réduire de façon significative la FC comparativement au placebo, mais avec une efficacité nettement inférieure à celle des bêta-bloquants.

Dans le même ordre d'idées, une méta-analyse de 2018 sur le recours à la digoxine en cas de FA ou de FLA a conclu à une diminution de la FC moyenne d'environ 12 bpm dans les 6 heures suivant l'administration IV<sup>10</sup>. Ces résultats concordent avec ceux de notre étude. En effet, comme nous l'avons mentionné précédemment, une réduction moyenne de la FC de 19 bpm a été observée 4 heures après l'administration de la digoxine.

Par ailleurs, une étude de cohorte rétrospective publiée en janvier 2023 avait comme objectif d'analyser le taux d'échec au contrôle de réponse ventriculaire et la toxicité en fonction

**Tableau III.** Description de la prescription et du suivi des concentrations plasmatiques de digoxine après son administration

Caractéristiques	n = 170
Dose de digoxine en 24 h (mg), M (ET)	0,510 (0,250)
Dose de digoxine/kg en 24 h (mg/kg), M (ET)	0,010 (0)
Présence de fractionnement de dose, n (%)	75 (44,1)
Nombre de fractionnements, n (%)	
1	95 (55,9)
2	40 (23,5)
3	30 (17,6)
4	5 (2,9)
Dose de charge administrée en plus de 24 h, n (%)	13 (7,6)
Présence de digoxinémie, n (%)	84 (49,4)
Valeur de digoxinémie (nmol/L), Me (EI)	1,40 (0,85)
Délai entre la dernière administration de digoxine et le prélèvement sanguin (h), M (ET)	25,2 (20,1)

Abréviations : EI : écart interquartile; ET : écart type; h : heures; M : moyenne; Me : médiane

de la dose de digoxine selon le poids idéal<sup>11</sup>. Ils ont constaté un taux d'échec au traitement de 38 à 50 % dans leur population. Il est à noter que leur définition d'échec au traitement correspondait à un minimum de deux mesures de FC supérieures à 110 bpm dans les 48 heures suivant l'administration de digoxine. Nous avons réussi à établir un taux d'efficacité de 25,3 % en fonction de notre définition de contrôle satisfaisant de la réponse ventriculaire. Toutefois, aucune cible claire n'est précisée dans la littérature. Par conséquent, nous ne sommes pas en mesure de corrélérer ce résultat avec d'autres publiés. Il est ainsi difficile de conclure qu'une telle proportion d'efficacité est reproductible et généralisable. Certains facteurs non pharmacologiques qui n'ont pas été collectés auraient pu influencer le contrôle de la fréquence cardiaque indépendamment de l'administration de digoxine, dont la réduction de la douleur ou la prise en charge d'une maladie concomitante. Finalement, comme la majorité des patients avaient reçu d'autres agents pour le contrôle de la FC préalablement, parfois de façon rapprochée de la digoxine, il est impossible d'exclure la possibilité que l'efficacité découverte soit due à d'autres agents ou à l'association de ces derniers.

Le premier objectif secondaire consistait à identifier les patients ayant eu un dosage plasmatique de digoxine après l'administration. C'est le cas de près de la moitié des patients (49,4 %). Cependant, le délai moyen pour ce prélèvement sanguin était d'environ 25 heures (25,2 ± 20,1) après la dernière administration, tandis que la digoxinémie médiane était de 1,40 nmol/L. Lors de la réalisation de digoxinémie post-administration d'une dose de charge de digoxine IV,

**Tableau IV.** Description des options thérapeutiques tentées ou contre-indiquées avant l'administration de la digoxine

Conditions	n = 170
Allergie ou intolérance aux options pharmacologiques, n (%)	20 (11,8)
Bêta-bloquant	3 (1,8)
BCC non-DHP	1 (0,6)
Amiodarone	16 (9,4)
Contre-indication aux BCC non-DHP, n (%)	
FEVG < 40%	58 (34,1)
Prise chronique d'une option pharmacologique, n (%)	
Bêta-bloquant	93 (54,7)
BCC non-DHP	19 (11,2)
Amiodarone	5 (2,9)
Digoxine	11 (6,5)
Pharmacothérapie aiguë (PO), n (%)	
Bêta-bloquant	64 (37,7)
BCC non DHP	13 (7,7)
Amiodarone	29 (17,1)
Pharmacothérapie aiguë (IV), n (%)	
Bêta-bloquant	27 (15,8)
BCC non-DHP	17 (10,0)
Amiodarone	102 (60,0)

Abréviations : BCC non-DHP : bloquant des canaux calciques de type non dihydropyridinique; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; PO : per os ou par voie orale; IV : intraveineuse

l'intention initiale est de détecter une valeur supra-thérapeutique et d'anticiper ou d'identifier une toxicité<sup>19</sup>. Par conséquent, il n'existe pas de cible de traitement claire dans la littérature. Toutefois, les consensus d'experts recommandent de viser une digoxinémie inférieure à 1,50 nmol/L environ 6 heures après l'administration<sup>6,12,18,19,27</sup>. Dans le cas de notre étude, il est difficile d'évaluer les valeurs de digoxinémie mesurées. En effet, comme le délai moyen de la mesure dépasse grandement les 6 heures recommandées après l'administration, il aurait été attendu d'observer des digoxinémies inférieures. Cependant, cette valeur est influencée par plusieurs facteurs non pris en compte, comme l'instauration de digoxine PO en contrôle chronique de la FC (47 patients) ou le fractionnement de la dose de charge au-delà de 24 heures (13 patients). En outre, la dose selon le poids en 24 heures est, en moyenne, de 0,010 mg/kg, ce qui correspond à l'intervalle posologique suggéré par les lignes directrices des différentes organisations de cardiologie<sup>4,19</sup>. Néanmoins, nous supposons que si les prélèvements avaient été effectués dans le délai recommandé, les digoxinémies auraient possiblement été supra-thérapeutiques, suggérant des doses de charge globalement trop élevées. En bref, l'estimation des digoxinémies suivant une dose de charge IV est très complexe, particulièrement si on tient compte de la cinétique imprévisible de cet agent, ce qui renforce la pertinence du suivi des concentrations plasmatiques par les cliniciens.

Le second objectif secondaire prévoyait l'identification des facteurs associés à l'efficacité et à la toxicité. En premier lieu, pour les facteurs associés à l'efficacité de la dose de charge de digoxine IV, le taux de réponse plutôt modeste obtenu dans notre étude limite l'élaboration d'un modèle multivariable étoffé. Un échantillon de population plus important aurait probablement été nécessaire pour établir une relation avec plusieurs variables peu représentées dans notre population. Aussi, une plus grande taille de l'échantillon aurait peut-être permis d'écarter certaines variables. Par exemple, la valeur de magnésémie post-administration était associée de manière significative à l'efficacité, selon nos analyses. Toutefois, l'intervalle de confiance très large indique une imprécision de notre mesure. Il aurait donc été pertinent d'évaluer plus de patients pour voir si cette variable demeurerait significative, particulièrement quand on considère la difficulté à juger de son influence clinique. En effet, la valeur de magnésium sanguin post-administration est probablement peu cliniquement significative pour prévoir la réponse à la digoxine. Tout compte fait, les variables identifiées correspondent à ce qui était attendu. En effet, les trois premières variables significatives, associées à l'état du patient avant l'administration, permettent de comprendre que plus l'état du patient est stable et plus ses paramètres hémodynamiques sont près de la cible, plus un contrôle satisfaisant de la réponse ventriculaire à la suite de l'administration de digoxine IV est probable. Compte tenu de l'effet modeste de la digoxine IV sur la FC en phase aiguë de FA ou de FLA, il est raisonnable de croire que les fréquences cardiaques initialement plus près de la cible établie seront plus faciles à contrôler. Pour ce qui est de l'hospitalisation aux soins intensifs, il est complexe d'établir des liens de causalité. En effet, les unités de soins intensifs à l'IUCPQ-UL regroupent des patients de plusieurs clientèles, médicales et chirurgicales, hospitalisées pour des diagnostics

très variés. Néanmoins, on peut penser que l'instabilité clinique de ces patients limite l'efficacité d'un agent ayant une efficacité initialement modeste. Par conséquent, nos résultats semblent indiquer une efficacité supérieure de la digoxine lors d'une administration chez les patients dont l'état clinique et hémodynamique est plus stable.

En second lieu, pour ce qui est de l'identification des facteurs associés à la toxicité, plusieurs variables dans la littérature ne se sont pas révélées significatives à la suite de nos analyses, comme l'âge des patients. On peut penser que cet élément n'a pas été significatif en raison de la moyenne d'âge élevée de nos patients. Effectivement, il a pu être difficile d'établir une relation avec une majorité de patients de plus de 70 ans. Aussi, plusieurs antécédents médicaux associés à une hausse de la toxicité dans la littérature n'ont pas été significatifs dans notre population. L'insuffisance rénale chronique, particulièrement terminale, était peu représentée (1 patient), ce qui n'a pas permis d'en évaluer l'effet. On peut supposer que les cliniciens étaient plus prudents en cas d'insuffisance rénale en raison du risque d'accumulation important, ce qui expliquerait l'absence de différence identifiée pour les patients avec un DFG abaissé chez ceux ayant présenté une toxicité. Quant aux autres variables associées à la toxicité dans la littérature, telles que l'obésité, les troubles électrolytiques et acido-basiques, une cohorte plus importante aurait possiblement permis d'évaluer de manière plus juste leur contribution, si on considère la faible proportion de certaines valeurs de laboratoire, les données manquantes fréquentes et la population assez homogène de notre étude<sup>1,24,31,32</sup>. Par ailleurs, pour ce qui est des variables significatives sur le plan statistique, notons la présence de relai PO vers un bêta-bloquant ou un BCC non-DHP. Cette relation nous semble difficilement explicable. Un biais d'indication est possible quand on prévoit un relai PO vers un autre agent que la digoxine lors de toxicités constatées à la suite de l'administration IV de l'agent à l'étude. Par conséquent, la toxicité ne serait pas associée au relai PO, mais ce dernier en serait plutôt une manifestation. On pourrait penser que le relai vers un BCC non-DHP causerait une interaction médicamenteuse pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de digoxine associée à une plus grande toxicité. Néanmoins, il s'agit d'une hypothèse difficile à confirmer dans notre étude rétrospective.

Parmi les facteurs associés à la toxicité, la PAS pré-administration a été associée à une toxicité lorsqu'elle était plus élevée. Il est difficile d'émettre une hypothèse quant à la raison de cette association. Le rapport de cotes est toutefois très près de la valeur nulle. Il serait donc pertinent de réévaluer cet élément avec une cohorte plus importante afin de bien comprendre l'association. La présence d'hypermagnésémie pré-administration semblait, quant à elle, protéger de la toxicité, tout comme l'hospitalisation aux soins intensifs. Ces deux éléments peuvent être associés à d'autres interventions médicales dans la prise en charge des patients en phase aiguë de FA ou de FLA. Bien que cette information n'ait pas été collectée durant cette étude, certains cliniciens prescrivent des doses IV de magnésium pour des arythmies réfractaires ou pour d'autres indications en contexte aigu, ce qui pourrait expliquer une magnésémie plus élevée chez certains patients. En outre, un patient aux

soins intensifs fait l'objet d'une surveillance médicale accrue et constante, notamment des valeurs de laboratoire et des paramètres vitaux, ce qui permet d'anticiper une toxicité. Par conséquent, cet élément pourrait expliquer pourquoi les patients aux soins intensifs semblaient présenter moins de toxicité que ceux hospitalisés ailleurs dans le centre hospitalier. Bref, à la lumière de ces résultats, on peut avancer que la manifestation de toxicité à la suite d'une administration de digoxine IV est globalement imprévisible, d'où l'importance de faire preuve de prudence lors de la prescription de cet agent, particulièrement à une clientèle vulnérable.

Le dernier objectif secondaire consistait à identifier les patients ayant reçu d'autres traitements avant l'administration de digoxine ou ceux ayant des contre-indications à ces derniers. Comme mentionné ci-haut, la majorité des patients ont reçu des options pharmacologiques de première intention PO ou IV avant l'administration de digoxine. De plus, plusieurs présentaient une contre-indication à l'une ou plusieurs options de première intention, que ce soit en raison d'intolérances antérieures ou d'une FEVG réduite. On s'attendait à ce dernier élément étant donné la forte proportion de patients atteints d'IC avec FEVG abaissée fréquentant notre établissement de santé. Selon les résultats obtenus, on peut conclure que les cliniciens prescrivant la digoxine à l'IUCPQ-UL dans le contexte de contrôle aigu de la FC en FA ou en FLA l'utilisent majoritairement en dernier recours, conformément aux recommandations des lignes directrices.

### Limites de l'étude

Notre étude comporte néanmoins quelques limites qu'il est pertinent d'énoncer. Tout d'abord, malgré tous nos efforts pour procéder à une collecte rigoureuse de données, le devis descriptif rétrospectif introduit inévitablement un biais d'information. En effet, plusieurs éléments n'étaient pas consignés dans les dossiers électroniques des patients, comme en témoignent les 20 enregistrements exclus des analyses associées à la toxicité et à l'efficacité pour cause de données manquantes. Cette exclusion correspond à une diminution de plus de 10 % de notre population pour l'analyse des résultats du second objectif secondaire, ce qui nous semble significatif. Plusieurs variables autres que celles associées aux définitions de toxicité et d'efficacité se sont révélées complexes à recueillir, comme les interventions des pharmaciens qui étaient colligées de manière inégale en fonction de l'intervenant. Par ailleurs, notons l'utilisation d'une définition de la stabilité hémodynamique basée sur différents articles et des opinions d'experts. Par conséquent, comme cette définition ne fait pas consensus dans la littérature et que certains facteurs en cause ont pu être influencés par d'autres conditions physiques du patient, il est possible que l'efficacité ait été estimée de manière inadéquate. La définition de la toxicité aiguë de la digoxine ne fait pas consensus non plus dans la littérature. Par exemple, l'utilisation du seuil de digoxinémie à 12,8 nmol/L permet de repérer les digoxinémies franchement toxiques. Toutefois, considérant le fait que des événements indésirables liés à la digoxine peuvent se produire à des niveaux nettement inférieurs, la modification du seuil critique utilisé aurait peut-être abouti en un résultat différent.

Une autre limite constatée est un biais de sélection puisque la seule manière de repérer les patients ayant reçu le traitement se base sur l'informatisation de l'ordonnance dans GesphaRx. Ainsi, certains patients n'ont probablement pas été inclus dans l'étude, même s'ils répondaient aux autres critères de la population à l'étude. La non-consignation des ordonnances dans GesphaRx est possible notamment lors de prescription en dehors des heures d'ouverture de la pharmacie, car l'accès aux médicaments dans les cabinets automatisés décentralisés est déverrouillé.

Il est aussi possible que l'absence d'analyse pharmacologique par le pharmacien augmente le risque d'interactions médicamenteuses significatives et de dose initiale inadéquate et diminue le nombre de suivis des digoxinémies. Ce biais de sélection pourrait réduire la proportion de patients présentant ces facteurs de risque de toxicité dans l'étude, limitant la représentativité de la pratique lorsque le pharmacien ne prodigue pas de soins pharmaceutiques.

Ensuite, la généralisation externe semble constituer une certaine limite. En effet, la population étudiée ne correspond pas nécessairement à celle d'autres centres hospitaliers de la région considérant que la clientèle de l'IUCPQ-UL présente globalement des atteintes cardiaques plus sévères pouvant influencer différemment la réponse aux traitements. Il sera donc pertinent que les autres centres hospitaliers comparent leur population à la nôtre avant d'extrapoler les résultats, particulièrement quant à l'objectif primaire et au second objectif secondaire de l'étude. Aussi, les professionnels pratiquant en centre tertiaire ont une expertise plus pointue ce qui a pu influencer la prise en charge globale. Il est possible de croire que les habitudes de prescription, par exemple quant aux doses de digoxine, au nombre de fractionnements et aux autres options pharmacologiques tentées soient propres à l'IUCPQ-UL.

### Conclusion

Cette étude a permis de montrer que la réponse à la dose de charge de digoxine IV à l'IUCPQ-UL était plutôt modeste, soit un taux de contrôle satisfaisant d'environ 25 %. Moins de la moitié des patients ont fait l'objet d'un suivi des concentrations plasmatiques de digoxine. Malgré un délai d'environ 25 heures entre la dernière administration et le prélèvement sanguin, les valeurs de digoxinémie mesurées étaient globalement à la limite supérieure de la valeur sécuritaire recommandée. Ces données pourraient suggérer des concentrations plasmatiques suprathérapeutiques si elles avaient été mesurées au bon moment. Il faut souligner que ce suivi pharmacologique n'était pas systématique et qu'il avait lieu trop tardivement après la dernière administration de digoxine. L'étude a permis de suggérer des variables associées à l'efficacité et à la toxicité de la dose de charge de digoxine. Globalement, les patients dont l'état était le plus stable semblaient répondre de manière plus satisfaisante. Toutefois, la corrélation clinique de ces associations est complexe à établir, suggérant une réponse et une toxicité imprévisibles. Il est donc d'autant plus important de faire preuve de prudence lors du recours à la dose de charge de digoxine IV. Il a aussi été possible d'établir que la digoxine est généralement le traitement de dernier recours des prescripteurs à l'IUCPQ-UL. Les

résultats de cette étude pourront aider les médecins et les pharmaciens, particulièrement ceux des centres tertiaires de cardiologie, à optimiser l'administration et le suivi de la digoxine IV dans le but d'en améliorer l'efficacité et d'en limiter la toxicité. Dans l'avenir, une collecte de données prospective permettrait de limiter le biais d'information qui a complexifié l'identification des signes et symptômes de toxicité. Elle permettrait également aux cliniciens de cibler les patients chez qui le risque de toxicité est le plus élevé à la suite de l'administration de digoxine IV et ainsi d'optimiser les soins aux patients en phase aiguë de FA ou de FLA.

## Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement lié au présent article.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE sur la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Julie Méthot est membre du comité de rédaction de *Pharmactuel*. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun autre conflit d'intérêts lié au présent article.

## Références

1. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014; 114:1453-68.
2. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC et coll. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society comprehensive guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2020;36:1847-948.
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr. et coll. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:e199-267.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C et coll. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
5. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr. et coll. 2019 AHA/ACC/HRS Focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140:125-51.
6. Volgman AS, Nair G, Lyubarova R, Merchant FM, Mason P, Curtis AB et coll. Management of atrial fibrillation in patients 75 years and older: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:166-79.
7. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation: Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur Heart J* 1997;18:649-54.
8. Jordaens L, Trouerbach J, Calle P, Tavernier R, Derycke E, Vertongen P et coll. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997;18:643-8.
9. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olschansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;388:818-28.
10. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* 2018;13:e0193924.
11. Clark JL, Jacobs JA, Watanabe AH, Catino AB, Dechand JA. Evaluation of safety and efficacy of intravenous digoxin loading doses based on ideal body weight. *Ann Pharmacother* 2023;10600280221146530.
12. 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.
13. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: Pharmacology and toxicology—A review. *Environ Toxicol Pharmacol* 2020;79:103400.
14. Group TDI. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Eng J Med* 1997;336:525-33.
15. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-8.
16. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW et coll. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901-6.
17. Adams KF, Jr., Butler J, Patterson JH, Gattis Stough W, Bauman JL, van Veldhuisen DJ et coll. Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the Digitalis Investigation Group trial. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1072-81.
18. Hamel C, Leblanc M, Van Acker Dugas A. Digoxine pour les patients atteints de fibrillation auriculaire et mortalité. *Pharmactuel* 2019;52:196-200.
19. IUCPQ-UL. Guide d'administration intraveineuse des drogues critiques, 13<sup>e</sup> édition. Digoxine (Lanoxin) (2022).
20. Centre antipoison du Québec. Guide canadien des antidotes 2017. Anticorps spécifique de la digoxine (2022). [en ligne] <https://www.ciuss-capitalenationale.gouv.qc.ca/antidotes/anticorps-specifique-de-la-digoxine> (site visité le 18 novembre 2023).
21. Benowitz NL. Digoxin and other cardiac glycosides. Dans : Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, Blanc PD, Clark RF, Kearney TE et coll., rédacteurs. *Poisoning & Drug Overdose*, 7<sup>e</sup> éd. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
22. Patel K, Wright P. Digoxin monitoring and toxicity management. *Pharm J* 2023;310.
23. Dubuc A. Intoxication à la digoxine. *Pharmactuel* 2000;33:17-20.
24. Institute of Biomedicine, Department of Pharmacology, Turku University, Clinical Pharmacokinetics of digoxin. Dans: *Clinical pharmacokinetics*. 2<sup>e</sup> éd. Turku: ADIS Press; 1977. p. 1-16.
25. Belz GG, Doering W, Munkes R, Matthews J. Interaction between digoxin and calcium antagonists and antiarrhythmic drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:410-7.
26. Verschraagen M, Koks CHW, Schellens JHM, Beijnen JH. P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions: The case of digoxin-Verapamil. *Pharmacol Res* 1999;40:301-6.
27. Ferrari F, Santander I, Stein R. Digoxin in atrial fibrillation: An old topic revisited. *Curr Cardiol Rev* 2020;16:141-6.
28. Sevransky J. Clinical assessment of hemodynamically unstable patients. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:234-8.
29. Elbers PW, Prins WB, Plokker HW, van Dongen EP, van Iterson M, Ince C. Electrical cardioversion for atrial fibrillation improves microvascular flow independent of blood pressure changes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;26:799-803.
30. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2<sup>e</sup> éd. New York: John Wiley & Sons; 2000. 375 p.
31. Erstad BL. Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med* 2004;30:18-32.
32. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Smith TW. Digoxin disposition in obesity: Clinical pharmacokinetic investigation. *Am Heart J* 1981;102:740-4.

## **Descriptive analysis of the effectiveness and toxicity of of digoxin intravenous loading dose at the IUCPQ-UL (Quebec Heart and Lung Institute)**

### **Summary**

**Objectives:** To determine the proportion of cases of digoxin intravenous loading dose associated with satisfactory rate control in patients with atrial fibrillation or atrial flutter, to identify cases where digoxin levels were drawn following loading, and to determine factors associated with digoxin effectiveness and toxicity.

**Method:** Longitudinal population-based descriptive retrospective study conducted between May 1, 2019, and May 1, 2023. Variables included data related to patient, prescribing, and digoxin safety and effectiveness data.

**Results:** Of the 170 intravenous digoxin loading doses identified, 38 were considered effective. In nearly half of these cases, digoxin levels were drawn within a mean time of 25.2 hours after the last dose. Variables associated with effectiveness were heart rate, oxygen saturation, respiratory rate, and admission to intensive care. Toxicity associated variables included systolic blood pressure and hypermagnesemia prior to digoxin administration as well as admission to intensive care.

**Conclusion:** This study demonstrated a modest response to a digoxin intravenous loading dose, with a satisfactory rate control of around 25%. Digoxin levels were not routinely drawn and were performed too late after the last dose. Factors associated with effectiveness and toxicity were identified.

**Keywords:** arrhythmia, digoxin, atrial fibrillation, atrial flutter, heart rate, pharmacovigilance