

## L'importance de prévenir les arythmies supraventriculaires en postpneumectomie

Guylaine Morneau, résidente en pharmacie au CHUS sous la supervision de Patrice Lamarre.

Révisé par Pascale Dubé B.pharm., M.Sc.

### Résumé

La pneumectomie est une intervention chirurgicale très effractive qui peut mener à de multiples complications dont les plus redoutées sont la surcharge pulmonaire et les arythmies supraventriculaires (ASV). Les arythmies supraventriculaires se manifestent le plus souvent par des épisodes de fibrillation auriculaire (FA). La manifestation de ces événements cardiaques en postopératoire vient assombrir le pronostic. En fait, le taux de mortalité à 30 jours chez les patients qui ont développé une arythmie est évalué à 25 % comparativement à 7 % chez les patients qui n'en ont pas présenté ( $p < 0,001$ ), d'où l'importance de prévenir adéquatement les arythmies. Pour ce faire, la digoxine est actuellement l'agent qui a été le plus étudié. Cependant, on note dans certaines études une efficacité dans la prévention des arythmies supraventriculaires en postpneumectomie qui est comparable à celle du placebo. À l'opposé, le diltiazem a démontré des résultats très prometteurs pour cette même indication.

### Introduction

Le cancer du poumon constitue la principale cause de mortalité par cancer chez l'homme et la femme en Amérique du Nord. Au Canada, le nombre annuel de décès occasionnés par le cancer du poumon est estimé à 18 000.(1) Cette forte incidence de mortalité est en partie attribuable au diagnostic tardif de la maladie. Le traitement offert a alors principalement un but palliatif. Cependant, dans les stades précoces de la maladie, il est parfois possible de ralentir la progression de celle-ci en réséquant directement la tumeur.(1) Le retrait de la tumeur néoplasique peut nécessiter la résection d'un lobe pulmonaire ou, dans les cas ayant une vaste étendue tumorale, la résection complète du poumon affecté. Ces procédures chirurgicales thoraciques très effractives peuvent mener à de multiples complications dont les plus redoutées sont la surcharge pulmonaire et les arythmies supraventriculaires (ASV). Les arythmies supraventriculaires se manifestent le plus souvent par des épisodes de fibrillation auriculaire (FA).(2-3) Ces dernières représentent 64 % de l'ensemble des arythmies rencontrées à la suite d'une pneumectomie.(2) Sur une période de 4 ans, on a observé une incidence de FA de 17 % chez 310 patients ayant subi une lobectomie alors que ce même événement s'est manifesté dans une proportion de 21 % chez 242 patients à la suite d'une pneumectomie.(3) Ces épisodes d'ASV surviennent normalement en postintervention immédiate, soit dans les 96 premières heures suivant une chirurgie.(2-5) Parmi les conditions les plus fréquemment associées à des

épisodes d'arythmies, citons : un âge supérieur à 65 ans, une intervention chirurgicale du côté droit et la présence de complications postopératoires de tous genres (hypoxie, réintubation, infection, oedème pulmonaire, saignement...).(4) La manifestation de ces événements cardiaques en postopératoire vient assombrir le pronostic. En fait, le taux de mortalité à 30 jours chez les patients qui ont développé une arythmie est évalué à 25 % comparativement à 7 % chez les patients qui n'en ont pas présentée ( $p < 0,001$ ), d'où l'importance de les prévenir adéquatement.(2-3)

### Description du cas

Un patient âgé de 75 ans, diabétique, hypertendu, ex-fumeur, MCAS, avec une insuffisance veineuse symptomatique et atteint d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade II s'est présenté au CHUS pour y subir une pneumectomie du côté droit. Avant l'intervention chirurgicale, la médication quotidienne du patient incluait la metformine, l'amlodipine, l'hydrochlorothiazide, l'aspirine, la simvastatine, la pentoxifylline, l'amitriptyline, le sulfate de quinine et la trazodone. En postchirurgie, le patient a été extubé. Il présentait des pressions artérielles adéquates aux environs de 130/75 et un pouls se maintenant aux environs de 78 battements par minute. La médication régulière jugée nécessaire a graduellement été réintroduite. Le patient a eu une excellente évolution en période postopératoire immédiate, il a d'ailleurs obtenu son congé des soins intensifs après y avoir séjourné pendant 24 heures. Toutefois, le surlendemain, le patient a présenté des symptômes de surcharge et un rythme cardiaque accéléré aux environs de 120 battements par minute. À ce moment, l'électrocardiogramme effectué était compatible avec celui d'un épisode de FA. Devant ce tableau clinique défavorable, la réintubation du patient était nécessaire. De plus, une perfusion de procaïnamide, une dose de charge de 1 mg de digoxine, puis des injections de furosémide lui ont été administrées respectivement afin de rétablir le rythme sinusal, contrôler la réponse ventriculaire et améliorer la symptomatologie de la surcharge pulmonaire. Après un bolus de 1 000 mg de procaïnamide suivi d'une perfusion de maintien à 120 mg/h (30 mL/h) pendant environ 24 heures, l'équipe traitante a considéré cet essai de cardioversion infructueux. Une seconde tentative, avec de l'amiodarone cette fois, a été effectuée et a permis de retrouver un rythme cardiaque sinusal. Malgré tout, l'état clinique du patient a continué de se détériorer, le patient a développé une insuffisance rénale aiguë en plus de symptômes suggérant un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) consécutif à l'administration de l'amiodarone. Un SDRA se

caractérise principalement par une image d'infiltrat pulmonaire ainsi que par une détérioration importante de la fonction respiratoire qui se mesure à l'aide de paramètres de ventilation bien spécifiques.(6) À la suite de cette séquence d'événements aggravants, le patient est décédé 4 jours plus tard.

## Discussion

Plusieurs molécules ont été étudiées dans le but de prévenir les ASV survenant après une pneumonectomie. Parmi elles, on retrouve la digoxine dont l'activité pharmacologique repose sur le ralentissement de la transmission de l'influx dans le nœud auriculoventriculaire (AV) laissant croire en un bénéfice potentiel en ce qui concerne la prévention de la FA. De plus, on pourrait croire que la digoxine, par son effet inotrope positif, pourrait entraîner une diminution des risques de surcharge pulmonaire. Cependant, son utilisation est controversée; certaines études ont démontré une efficacité comparable à celle du placebo dans la prophylaxie des ASV chez des patients en postpneumonectomie.(7-8) C'est le cas entre autres de l'étude de Ritchie et coll. qui avait pour but d'évaluer l'effet de l'administration de digoxine auprès de 140 patients répartis équitablement entre un groupe témoin et un groupe recevant de la digoxine avant la procédure chirurgicale. Le régime de digitalisation adopté consistait d'abord en l'administration de 0,5 mg à 18 h 00 et 22 h 00 la veille de l'intervention. Le jour de la chirurgie et les 9 jours suivants, une dose de 0,250 mg de digoxine était administrée au patient. À la suite de l'administration de ce régime standardisé, les concentrations sériques de digoxine en postopératoire se sont avérées à l'intérieur de l'intervalle (1 à 2 ng/mL) chez 88,5 % des patients. Les patients de l'étude ont été suivis pendant un an suivant l'intervention. L'incidence d'arythmies cardiaques qui a été observée au cours de cet intervalle n'a pas permis de faire ressortir une différence statistiquement significative entre les 2 groupes.(7) On retrouve donc 37 % d'arythmies dans le groupe traité avec la digoxine par rapport à 34 % dans le groupe témoin.(7) L'étiologie des arythmies à la suite

d'une pneumonectomie est certainement multifactorielle, mais elle n'est pas entièrement élucidée. Les principaux facteurs impliqués seraient possiblement la condition hyperadrénergique et la distension auriculaire.(3) Une des actions électrophysiologiques de la digoxine se situe au niveau du nœud auriculoventriculaire. La digoxine à une concentration plasmatique adéquate (1 à 2 ng/mL) permet de diminuer l'automatisme et d'augmenter le potentiel de repos, entre autres au niveau du nœud auriculoventriculaire, grâce à l'augmentation du tonus vagal et à la diminution du système nerveux sympathique.(9) Cette relation pourrait expliquer le manque d'efficacité de la digoxine à la suite d'une intervention chirurgicale thoracique, le système adrénergique prédominant sur l'activité vagale en postopératoire.(8)

À l'opposé, certaines études ont réussi à démontrer des résultats positifs sur la diminution des arythmies associées à l'administration prophylactique de la digoxine.(10-12) Toutefois, l'interprétation des résultats de ces études est complexe étant donné le recours à un devis rétrospectif pour la plupart et à un manque d'uniformité dans la méthode de détection des arythmies, dans le régime de digitalisation et en ce qui concerne les groupes étudiés.(7)

À la suite d'une série de résultats encourageants obtenus avec l'administration intraveineuse de vérapamil dans la prévention des ASV en postpneumonectomie, une étude clinique impliquant le diltiazem a été effectuée.(3,8) Les propriétés pharmacodynamiques semblables et le profil d'effets indésirables intéressant comparativement à celui du vérapamil en font une solution de rechange intéressante à étudier. Une étude avec répartition aléatoire en trois groupes (placebo, digoxine, diltiazem) a été réalisée dans le but de vérifier si le diltiazem avait une efficacité supérieure à la digoxine dans la prévention des arythmies supraventriculaires à la suite d'une pneumonectomie ou d'une lobectomie.(8) Dans cette étude, la posologie utilisée pour le diltiazem consistait d'abord en une dose de charge de 20 mg administrée lentement, suivie d'une administration intra-

**Tableau I :** Incidence de toutes les arythmies supraventriculaires selon le type d'opération (8)

Type de pneumonectomies	Diltiazem (n = 35)	Digoxine (n = 35)	Groupe témoin (n = 40)
Non extrapleurale	0/21 (0 %)	8/25 (32 %) <sup>a</sup>	8/32 (25 %)
Standard	0/10 (0 %)	7/16 (44 %) <sup>b</sup>	6/23 (26 %)
Intrapéricardique	0/11 (0 %)	1/9 (11 %)	2/9 (22 %)
Extrapleurale	5/14 (36 %)	3/10 (30 %)	3/8 (38 %)
Toutes	5/35 (14 %)	11/35 (31 %) <sup>c</sup>	11/40 (28 %)

<sup>a</sup> p < 0,005, digoxine vs diltiazem

<sup>b</sup> p < 0,03, digoxine vs diltiazem

<sup>c</sup> p = 0,09, digoxine vs diltiazem

veineuse de 10 mg à toutes les 4 heures pendant 24 à 36 heures. Ensuite, le patient recevait quotidiennement 180 à 240 mg de diltiazem par voie orale, pour une période de 30 jours. Quant aux patients du groupe recevant la digoxine, une première injection de 0,5 mg était administrée au patient suivie de 2 autres doses de 0,25 mg par voie intraveineuse à 4 heures d'intervalle. Le lendemain de la chirurgie, on poursuivait pendant un mois, avec une dose de maintien variant de 0,125 mg à 0,25 mg par jour selon les taux sériques mesurés et la fonction rénale du patient.(8) Les résultats présentés au Tableau I font ressortir les bénéfices de l'administration du diltiazem en prophylaxie. Ces mêmes résultats confirment ceux obtenus par Ritchie et coll. quant au manque d'efficacité de la digoxine comme agent prophylactique.(7,8) En effet, les résultats obtenus sont comparables à ceux du groupe témoin. Les résultats non statistiquement significatifs pour certains types de chirurgies étudiées peuvent, d'après les auteurs, être attribuables au régime posologique du diltiazem qui est dans ce cas-ci expérimental. Selon les auteurs, il est toujours possible que l'utilisation de doses de diltiazem plus élevées permettent d'optimiser son efficacité dans la prévention des ASV. Pour l'instant, il n'existe aucun standard d'administration du diltiazem pour des fins prophylactiques. De plus, la taille de l'échantillon pour faire une étude avec 3 groupes de patients en parallèle n'était pas suffisante pour obtenir des résultats statistiquement significatifs pour toutes les variables étudiées. Les 2 molécules n'ont pas entraîné d'effets indésirables majeurs; les plus fréquents à s'être manifestés ont été une baisse de tension artérielle et des nausées, dans les groupes recevant le diltiazem et la digoxine respectivement.(8)

Une étude visant à évaluer l'efficacité de l'amiodarone dans la prévention des ASV après une chirurgie pulmonaire a été interrompue à la suite d'une augmentation de l'incidence des syndromes de détresse respiratoire chez l'adulte (SDRA).(13) Pour cette raison principalement, l'amiodarone devrait être évitée autant dans la prophylaxie que dans le traitement des épisodes arythmiques chez les patients ayant subi une pneumonectomie. Advenant le cas où l'administration de l'amiodarone est irremédiable pour traiter une arythmie cardiaque sévère après une pneumonectomie, il est important d'observer attentivement le patient sur le plan pulmonaire (toux, image radiologique, dyspnée...).(13-15)

## Conclusion

Cette revue de la documentation a permis de décourager l'utilisation de la digoxine en prévention des ASV en postpneumonectomie chez les patients traités au CHUS. Les résultats intéressants obtenus avec le diltiazem sur la diminution de l'incidence des ASV en postpneumonectomie sont suffisants pour considérer ce dernier comme une option à envisager. Le pharmacien possède donc un rôle important dans la remise en question ou la mise à jour de certaines habitudes de prescription sou-

vent bien ancrées dans le milieu sans que personne ne se soit posé trop de questions. Le pharmacien «averti» saura donc trouver «la petite étude» qui aura suffisamment de poids pour confirmer ou renverser la pratique toujours dans l'optique d'améliorer la qualité des soins offerts au patient.

## Abstract

Pneumonectomy is a very invasive surgery that can lead to multiple complications among which the more critical are pulmonary overloading and supraventricular arrhythmias. Supraventricular arrhythmias usually occur as atrial fibrillation. Manifestation of these postoperative cardiac events alters the prognosis. In fact, mortality rate at 30 days in patients who developed arrhythmia is 25% compared to 7% in patients without arrhythmia ( $p < 0.001$ ), where the importance to prevent it adequately. To do so, digoxin is actually the agent that counts the highest number of studies. However, some studies show efficiency in preventing postoperative supraventricular arrhythmias which is comparable to placebo. On the other hand, diltiazem has shown very promising outcomes for that same indication.

## Références

1. Canadian cancer society. Statistiques canadiennes sur le cancer 2001. [Http://www.cancer.ca/stats/index.html](http://www.cancer.ca/stats/index.html).
2. Krowka MJ, Pairolero PC, Trastek VF, Payne SW, Bernatz PE. Cardiac dysrhythmia following pneumonectomy clinical correlates and prognostic significance. *Chest* 1987;91 (4) : 490-95.
3. Miegheem WV, Tits G, Demuyneck K, Lacquet L, Deneffe G, Tjandra-Maga T et al. Verapamil as prophylactic Treatment for atrial fibrillation after lung operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1083-6.
4. Harpole DH, Liptay MJ, Decamp MM, Mentzer SJ, Swanson SJ, Sugarbacker DJ. Prospective analysis pneumonectomy: Risk factors for major morbidity and cardiac dysrhythmias. *Ann Thorac surg* 1996; 61: 977-82.
5. Knorring JV, Lapäntö M, Lindgren L, Lindfors O. Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 623-7.
6. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-49.
7. Ritchie AJ, Bowe P, Gibbons JRP. Prophylactic digitalization for thoracotomy: a reassessment. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 86-88.
8. Amar D, Roistacher N, Burt ME, Rusch VW, Bains MS, Leung DHY et al. Effects of diltiazem versus digoxin on dysrhythmias and cardiac function after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1374-82.
9. Kelly RA, Smith TW. Pharmacological treatment of heart failure. Dans : Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, éditeurs. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics 9<sup>e</sup> ed. New-York : Mc Graw-Hill; 1996. p. 809-38.
10. Wheat WM, Burford TB. Digitalis in surgery : extension of classical indications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 41: 162-8.
11. Shields TN, Ujiki GT. Digitalisation for prevention of arrhythmias following pulmonary surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1968;126: 743-6.
12. Burman SO. The prophylactic use of digitalis before thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1972; 14: 359-68.
13. Van Miegheem W, Coolen L, Malysse I, Lacquet LM, Deneffe GJD, Demedts MGP. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest* 1994; 105: 1642-45.
14. Zeyden HVD, Zandstra D, Hengstum MV. Low dose amiodarone pulmonary toxicity in a patient with history of pneumonectomy. *Intensive Care Med* 1992; 18: 422-23.
15. Rose EP, Alves LE. Amiodarone and the development of ARDS lung surgery. *Chest* 1995; 107: 885-86.