Objectif thérapeutique de digoxinémie dans l'insuffisance cardiaque

Y. JUILLIERE
Service de Cardiologie,
CHU Nancy-Brabois,
VANDŒUVRE-LES-NANCY.

POURQUOI PRESCRIRE DE LA DIGOXINE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE?

La digoxine est, avec les diurétiques, le plus vieux traitement utilisé dans l'insuffisance cardiaque. Elle a résisté à l'arrivée des bloqueurs neuro-hormonaux et à l'échec des autres inotropes positifs. La grande étude DIG [1] a montré que ce produit n'altérait pas la survie des patients insuffisants cardiaques en rythme sinusal traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par diurétiques. De plus, elle a montré que la prescription de digoxine avait un effet favorable sur la morbidité en réduisant le nombre des hospitalisations liées à la maladie, même si cet effet reste discuté dans les cardiopathies ischémiques où la digoxine pourrait occasionner un surcroît d'infarctus du myocarde.

Les dernières recommandations européennes 2005 pour le traitement de l'insuffisance cardiaque recommandent la prescription de digoxine lorsque s'associe une fibrillation atriale à l'insuffisance cardiaque (niveau de preuve IB), mais aussi chez tout patient symptomatique en rythme sinusal pour améliorer les symptômes et la morbidité (niveau de preuve IIaA).

QUELLE EST L'IMPORTANCE DE LA DIGOXINEMIE?

L'explication concernant cet effet positif de la digoxine se singularisant par rapport à l'effet néfaste sur la mortalité de tous les autres inotropes positifs testés per os pourrait être donnée par un effet favorable obtenu à faibles concentrations sériques et donc à faible posologie.

On a longtemps considéré que l'efficacité de la digoxine était obtenue dans une zone thérapeutique de digoxinémie comprise entre 1 et 2 ng/mL. Or l'étude DIG montre que l'effet favorable constaté avec la digoxine l'est pour des concentrations sériques beaucoup plus faibles (0,86 ng/mL au premier mois de traitement, puis 0,80 ng/mL après 12 mois) [1].

Lorsqu'on regarde l'impact du niveau de digoxinémie sur la mortalité, on constate qu'une digoxinémie entre 0,5 et 0,8 ng/mL est associée avec une amélioration de la mortalité par rapport au placebo, qu'une digoxinémie entre 0,9 et 1,1 ng/mL a un effet comparable au placebo, et qu'enfin, une digoxinémie ≥ 1,2 ng/mL s'accompagne d'un excès significatif de mortalité.

La mortalité apparaît alors étroitement corrélée au taux de digoxinémie, la valeur où la mortalité devient supérieure à celle du placebo étant de 1,0 ng/mL [2].

Par ailleurs, il a bien été montré que l'amélioration de la fraction d'éjection était significative chez les patients avec des digoxinémies basses, qu'un seuil de 0,9 ou de 1,2 ng/mL soit choisi.

Cependant, au-dessus de 1,2 ng/mL, l'amélioration de la fraction d'éjection n'existe plus et on constate un effet tout à fait neutre du produit [3]. Enfin, et comme cela avait déjà été mis en évidence dans les études PROVED et RADIANCE, l'arrêt de la digoxine est responsable d'un effondrement de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et s'accompagne d'un excès significatif de morbi-mortalité [3].

L'ensemble de ces données a été montré chez l'homme. Elles sont apparemment semblables chez la femme, mais pour des échantillons trop petits pour en tirer une conclusion fiable. De plus, chez la femme et toujours à partir des résultats de DIG, un effet plutôt délétère (ou moins favorable) de la digoxine par rapport à l'homme a été montré, quelle que soit l'étiologie de la cardiopathie, sans qu'une explication convaincante vienne étayer ces résultats [4].

QUEL EST LE SEUIL DE DIGOXINEMIE A PRIVILEGIER?

L'ensemble de ces données issues principalement de l'étude DIG, même si elles n'ont jamais été (et ne seront probable-

POINTS FORTS

- **Dans l'insuffisance cardiaque, la digoxine est recommandée pour améliorer les symptômes et réduire la morbidité chez tous les patients symptomatiques en rythme sinusal ou en fibrillation atriale, traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion, bêtabloquants et diurétiques.**
- **Les effets favorables de la digoxine sur la morbi-mortalité ont été observés pour des digoxinémies faibles entre 0,5 et 0,8 ng/mL.**
- **Il n'y a aucune utilité à envisager une dose de charge.**

ment jamais) confirmées par une étude comparative entre faible et forte posologies de digoxine, concourt à proposer la recherche d'une digoxinémie faible, entre 0,5 et 0,8 ng/mL, pour un effet maximal sur la morbi-mortalité, associé de plus à un risque de surdosage minime. La posologie de digoxine doit donc être systématiquement faible, de l'ordre de 0,125 mg/jour chez un adulte < 70 ans, sans hésiter à la réduire encore de moitié chez les sujets âgés ou avec une fonction rénale anormale. Il n'y a aucune utilité à envisager une dose de charge. ■

Bibliographie

1. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med,* 1997 ; 336 : 525-33.

2. Rathore SS *et al*. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*, 2003 ; 289 : 871-8.

3. Adams KFJ *et al*. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol,* 2002 ; 39 : 946-53.

4. Rathore SS *et al*. Sex differences in digoxin efficacy in the treatment of heart failure. *N Engl J Med,* 2002 ; 347 : 1 403-11.