



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Impact d'un traitement par digoxine au cours du choc cardiogénique : étude  
rétrospective monocentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2022 à 18H00  
au Pôle Recherche  
par **Yoann COOREVITS**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Nicolas LAMBLIN**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Professeur Gilles LEMESLE**

**Monsieur le Docteur Guillaume GANTOIS**

**Monsieur le Docteur Basile VERDIER**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Guillaume SCHURTZ**

---

# Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Sommaire

<b>Avertissement .....</b>	<b>2</b>
<b>Lexique.....</b>	<b>4</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>5</b>
<b>1) Définition et classification .....</b>	<b>5</b>
<b>2) Épidémiologie et étiologie .....</b>	<b>9</b>
<b>3) Physiopathologie .....</b>	<b>11</b>
<b>4) Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>14</b>
<b>5) La digoxine .....</b>	<b>16</b>
<b>6) Place de la digoxine en cardiologie .....</b>	<b>19</b>
<b>7) Objectifs de l'étude.....</b>	<b>20</b>
<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>21</b>
<b>1) Design et population .....</b>	<b>21</b>
<b>2) Mesures hémodynamiques et métaboliques .....</b>	<b>22</b>
<b>3) Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>22</b>
<b>4) Critères de jugement .....</b>	<b>23</b>
<b>5) Analyses statistiques .....</b>	<b>24</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>25</b>
<b>1) Caractéristiques de la population .....</b>	<b>25</b>
<b>2) Diagnostic, constantes et biologie.....</b>	<b>28</b>
<b>3) Paramètres échographiques.....</b>	<b>31</b>
<b>4) Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>33</b>
<b>5) Les scores de gravité .....</b>	<b>35</b>
<b>6) Critères de jugement principal et secondaire.....</b>	<b>36</b>
<b>7) Analyses en sous-groupe .....</b>	<b>39</b>
<b>Discussion .....</b>	<b>41</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>48</b>
<b>Références.....</b>	<b>49</b>

# Lexique

C.C. : Choc Cardiogénique

PAPO : Pression artérielle Pulmonaire d'Occlusion

SCAI : Society for Cardiovascular Angiography and Interventions

ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAD : Pression Artérielle Diastolique

STEMI : Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST

NSTEMI : Infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST

USIC: Unité de Soins Intensifs Cardiologiques

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique

BCPIA : Ballon de Contre Pulsion Intra-Aortique

FA : Fibrillation Atriale

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

ESC : European Society of Cardiology

SRLF: Société de Réanimation en Langue Française

LVAD : Left Ventricular Assist Device

PTS : Pression Télé-Sytolique

VTS : Volume Télé-Sytolique

POD : Pression de l'Oreillette Droite

IC : Index Cardiaque

ITV : Intégrale Temps-Vitesse

VR : Volume Régurgité

ScVO<sub>2</sub> : Saturation Veineuse Centrale en Oxygène

PaO<sub>2</sub> : Pression artérielle Partielle en Oxygène

TV : Tachycardie Ventriculaire

BAV : Bloc Auriculo-Ventriculaire

IsGLT2 : Inhibiteur des Transporteur Sodium-Glucose 2

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

RVS : Résistances Vasculaires Systémiques

VG : Ventricule Gauche

# Introduction

## 1) Définition et classification

Le choc cardiogénique (C.C.) est défini par l'association européenne de cardiologie (ESC) et l'association américaine de cardiologie (AHA) comme étant un état d'hypoperfusion d'organes secondaire à une dysfonction cardiaque (1). Cette incapacité à générer un débit cardiaque suffisant pour assurer un débit sanguin permettant aux organes périphériques de subvenir à leurs besoins métaboliques engendre une défaillance multiviscérale et peut aboutir au décès (2). Le diagnostic de C.C. repose sur la présence de signes cliniques (extrémités froides, oligurie, troubles de la conscience ou diminution de la pression artérielle pulsée) mais également sur des stigmates biologiques d'hypoperfusion périphérique (élévation de la créatinine, élévation du taux de lactate). Cette hypoperfusion n'est pas toujours associée à une hypotension, ainsi la tension artérielle peut être préservée par une vasoconstriction compensatrice bien qu'au prix d'une altération de la perfusion tissulaire et de l'oxygénation (3).

Les registres de C.C. et les conférences de consensus décrivent de larges phénotypes de C.C. qui résultent d'étiologies, de mécanismes physiopathologiques et de stades de sévérités différents. Le spectre des C.C. peut ainsi être divisé en pré-choc cardiogénique, C.C. à proprement parler et C.C. réfractaire où chaque stade est caractérisé par une augmentation du degré d'hypoxie tissulaire, une diminution de la réponse aux traitements engagés ce qui aboutit à une défaillance multi-viscérale irréversible conduisant au décès du patient (4).

En 2019, la société américaine de cardiologie ainsi que les sociétés américaines de chirurgie thoracique et de médecine intensive ont proposé une nouvelle classification du C.C. avec pour but d'établir un schéma simple et de présenter clairement le statut hémodynamique des patients permettant de les différencier dans les essais cliniques. Cette classification SCAI (*Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*) se veut simple, intuitive et rapidement exécutable

au lit du patient. Elle diffère de la classification INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) qui ne distingue pas les patients qui sont placés sous support par ECMO (membrane d'oxygénation extra-corporelle), ballon de contre pulsion intra aortique (BCPIA.) et les patients assistés d'une Impella en sus du traitement par drogues vaso-actives. Le score INTERMACS n'a pas non plus été construit pour différencier les patients stables de ceux qui présentent une dégradation hémodynamique (5). Sur les 7 profils proposés par cette classification, seuls les 3 premiers concernent le C.C. (figure 1).

**Table 2.** INTERMACS Level of Limitation at Time of Implant

INTERMACS profile descriptions	Time frame for intervention
<p><b>Profile 1: Critical cardiogenic shock</b>            Patients with life-threatening hypotension despite rapidly escalating inotropic support, critical organ hypoperfusion, often confirmed by worsening acidosis and/or lactate levels. "<i>Crash and burn.</i>"</p>	Definitive intervention needed within hours.
<p><b>Profile 2: Progressive decline</b>            Patient with declining function despite intravenous inotropic support, may be manifest by worsening renal function, nutritional depletion, inability to restore volume balance "<i>Sliding on inotropes.</i>" Also describes declining status in patients unable to tolerate inotropic therapy.</p>	Definitive intervention needed within few days.
<p><b>Profile 3: stable but inotrope dependent</b>            Patient with stable blood pressure, organ function, nutrition, and symptoms on continuous intravenous inotropic support (or a temporary circulatory support device or both), but demonstrating repeated failure to wean from support due to recurrent symptomatic hypotension or renal dysfunction "<i>Dependent stability.</i>"</p>	Definitive intervention elective over a period of weeks to few months.
<p><b>Profile 4: Resting symptoms</b>            Patient can be stabilized close to normal volume status but experiences daily symptoms of congestion at rest or during ADL. Doses of diuretics generally fluctuate at very high levels. More intensive management and surveillance strategies should be considered, which may in some cases reveal poor compliance that would compromise outcomes with any therapy. Some patients may shuttle between 4 and 5.</p>	Definitive intervention elective over period of weeks to few months.
<p><b>Profile 5: Exertion intolerant</b>            Comfortable at rest and with ADL but unable to engage in any other activity, living predominantly within the house. Patients are comfortable at rest without congestive symptoms, but may have underlying refractory elevated volume status, often with renal dysfunction. If underlying nutritional status and organ function are marginal, patient may be more at risk than INTERMACS 4, and require definitive intervention.</p>	Variable urgency, depends upon maintenance of nutrition, organ function, and activity.
<p><b>Profile 6: Exertion limited</b>            Patient without evidence of fluid overload is comfortable at rest, and with activities of daily living and minor activities outside the home but fatigues after the first few minutes of any meaningful activity. Attribution to cardiac limitation requires careful measurement of peak oxygen consumption, in some cases with hemodynamic monitoring to confirm severity of cardiac impairment. "<i>Walking wounded.</i>"</p>	Variable, depends upon maintenance of nutrition, organ function, and activity level.
<p><b>Profile 7: Advanced NYHA III</b>            A placeholder for more precise specification in future, this level includes patients who are without current or recent episodes of unstable fluid balance, living comfortably with meaningful activity limited to mild physical exertion.</p>	Transplantation or circulatory support may not currently be indicated.
<p><b>Modifiers for Profiles</b>            TCS-Temporary Circulatory Support can modify only patients in hospital (other devices would be INTERMACS devices) Includes IABP, ECMO, TandemHeart, Levitronix ,BVS 5000 or AB5000, Impella.</p>	Possible Profiles to Modify 1,2,3 in hospital.
<p>A-Arrhythmia –can modify any profile. Recurrent ventricular tachyarrhythmias that have recently contributed substantially to clinical compromise. This includes frequent ICD shock or requirement for external defibrillator, usually more than twice weekly.</p>	Any profile.
<p>FF-Frequent Flyer – can modify only outpatients, designating a patient requiring frequent emergency visits or hospitalizations for diuretics, ultrafiltration, or temporary intravenous vasoactive therapy.</p>	3 if at home, 4,5,6. A frequent flyer would rarely be profile 7.

Fig. 1 : Score INTERMACS (5)

La classification SCAI (figure 2) permet une identification précoce des C.C. ce qui permet l'introduction rapide de thérapeutiques adéquates. La présence d'une hypotension artérielle ou d'une tachycardie même en dehors de signes d'hypoperfusion périphérique représente un état de « pré-choc ». Ce « pré-choc » est associé à une insuffisance cardiaque aigue sévère, état qui

ne compromet pas le métabolisme cellulaire et où le dosage du lactate est normal. Cet état peut évoluer vers un état de C.C. classique, normotensif ou non incluant une hypoxie tissulaire responsable d'une élévation du taux de lactate. Les patients qui gardent une pression systolique normale, ont des résistances vasculaires augmentées mais une fraction d'éjection, un index cardiaque effondré ainsi qu'une élévation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) similaire au C.C. à pression systolique basse. A la fin de ce spectre de sévérité, on aboutit au C.C dit réfractaire qui est défini par la persistance de signes d'hypoperfusion tissulaire malgré un traitement étiologique et pharmacologique adapté. Cette situation pose alors la question de l'assistance cardiaque mécanique (6).



Fig. 2 : Classification SCAI : Stade A ; Patients qui présentent des signes de décompensation cardiaque ou un infarctus du myocarde et qui sont à risque d'évoluer vers le C.C.. Stade B ; Patients qui présentent une tachycardie réactionnelle ou une hypotension relative. Stade C ; Patients qui présentent des signes d'hypoperfusion et qui nécessitent un support soit par amines soit un support mécanique après restauration d'une volémie normale. Stade D ; Patients qui s'aggravent malgré un traitement initial bien conduit. Stade E : Patients qui présentent un arrêt cardiaque réfractaire ou une instabilité hémodynamique nécessitant de multiples amines voir un support par ECMO (7).



## 2) Épidémiologie et étiologie

En fonction de la définition du C.C., la prévalence change. Dans un registre européen de l'ESC d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les C.C. représentaient 2,9% des hospitalisations, la mortalité hospitalière était de 36,1% et la mortalité à 1 an était de 54% toute cause confondue (3). Selon le National Institute of Health américain, entre 2005 et 2014, la mortalité hospitalière était stable à 46,4%, sans amélioration significative en 10 ans (8).

Dans l'étude CCCTN, *Critical Care Cardiology Trials Network*, entre septembre 2017 et septembre 2018, 16 Unités de Soins Intensifs Cardiologiques (USIC) ont inclus l'ensemble des patients admis pour choc cardiogénique. Les étiologies retenues (figure 3) étaient dans 30% des cas un syndrome coronarien aigu (59% de d'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST et 41% de d'infarctus sans sus décalage du segment ST), dans 18% des cas une décompensation cardiaque compliquant une cardiopathie ischémique ancienne, dans 18% des cas une cardiomyopathie à coronaires saines et dans 17% des cas une valvulopathie sévère ou une tachycardie ventriculaire incessante (9).

Le registre français FRENSHOCK est le plus grand registre européen de C.C. et a inclus 772 patients entre avril et octobre 2016 dans 49 centres à travers la France. Les principales étiologies retrouvées (figure 4) étaient non ischémique dans 64% des cas (arythmie supra-ventriculaire, tachycardie ventriculaire, pathologie infectieuse) (10).

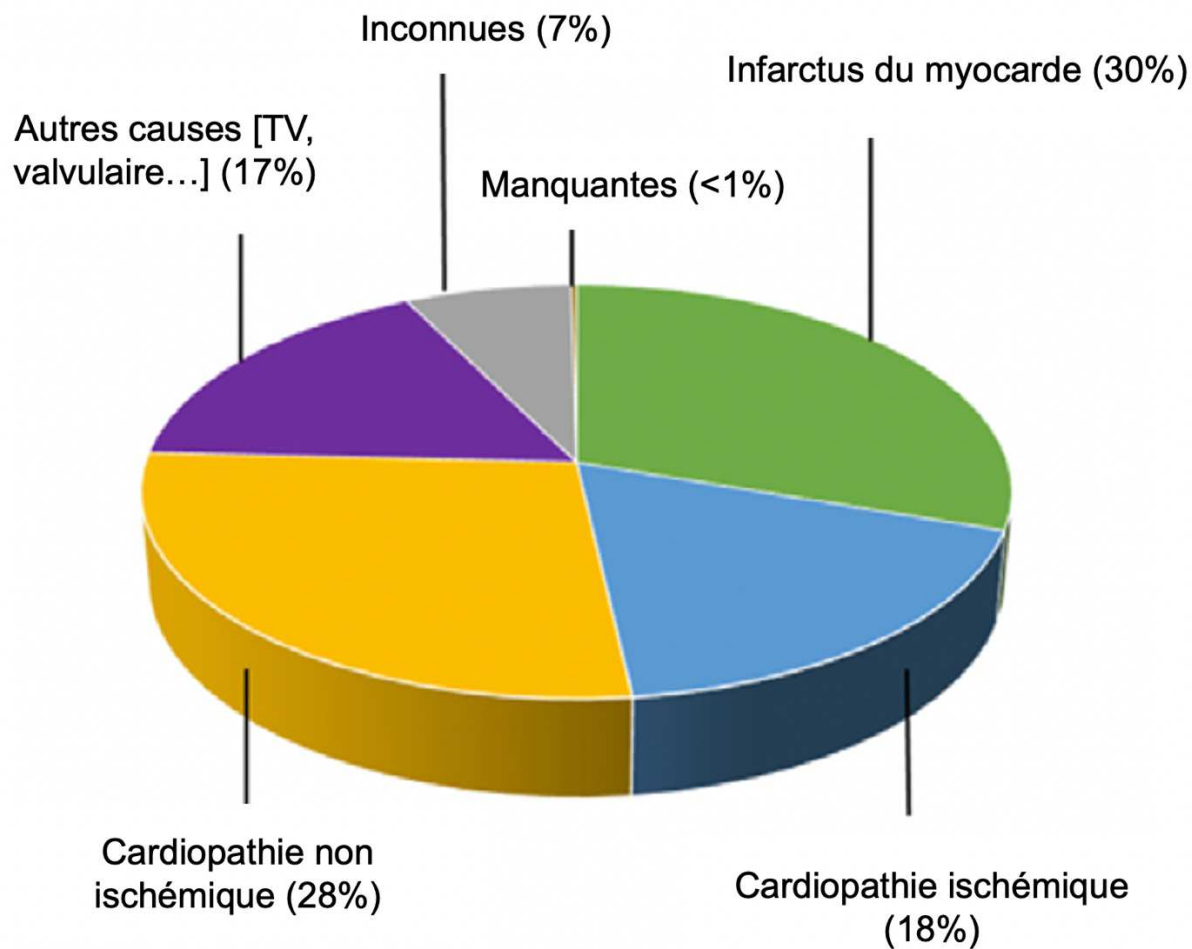


Fig. 3 : Étiologies des C.C. selon l'étude CCCTN (9).

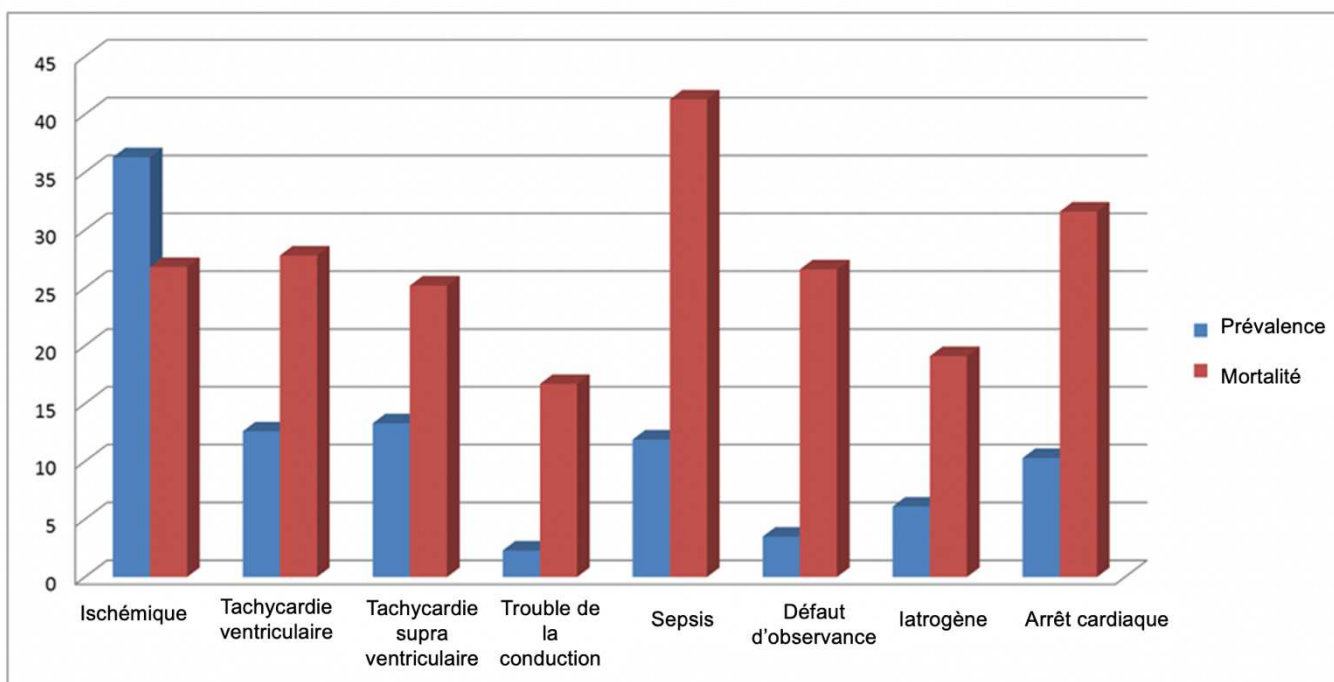


Fig. 4 : Étiologies des C.C. et mortalité attribuable à chaque cause, registre FRENSHOCK (10).

### 3) Physiopathologie

Au niveau de la figure 5, on peut représenter la courbe qui modélise la relation pression volume du ventricule gauche. A partir du point A, la contraction isovolumique débute et amène au point B qui représente l'ouverture des sigmoïdes aortiques. Il s'en suit l'éjection ventriculaire gauche jusqu'au point C. Puis on a une phase de relaxation isovolumique jusqu'au point D. La dernière phase étant le remplissage permettant de revenir au point A.

L'ensemble de ces 4 phases forment la boucle pression-volume qui a normalement une forme trapézoïdale, l'abscisse du graphique représente le volume en ml et l'ordonnée la pression en mmHg (11). La pente de remplissage diastolique traduit la compliance générale de la chambre ventriculaire, résultante de la relaxation qui est un phénomène actif et de la rigidité de la chambre dans la seconde partie du remplissage. Pour un état de contractilité donné, les différents volumes téléstoliques obtenus selon les différentes pressions téléstoliques vont dessiner une droite d'élastance téléstolique représentant l'indice de contractilité du myocarde et qui est indépendante des conditions de charge. L'élévation de l'élastance représente donc une amélioration des fonctions contractiles du ventricule alors que le déplacement de la courbe vers le bas traduit d'une altération de la fonction ventriculaire de celle-ci.

En cas d'insuffisance cardiaque congestive, le premier événement est la baisse de la contractilité [1] qui se traduit par une diminution vers la droite de la pente d'élastance témoin d'une autre relation pression téléstolique (PTS)/ volume téléstolique (VTS). Si la pression téléstolique reste la même, le résultat est une augmentation du volume téléstolique et donc que le remplissage se fait en empruntant la partie ascendante de la courbe pression-volume diastolique [2]. On retrouve donc une élévation de la pression télédiastolique et du volume télédiastolique ventriculaire [3]. L'ensemble de ces phénomènes conduit à une diminution du volume d'éjection systolique [4] (figure 6).

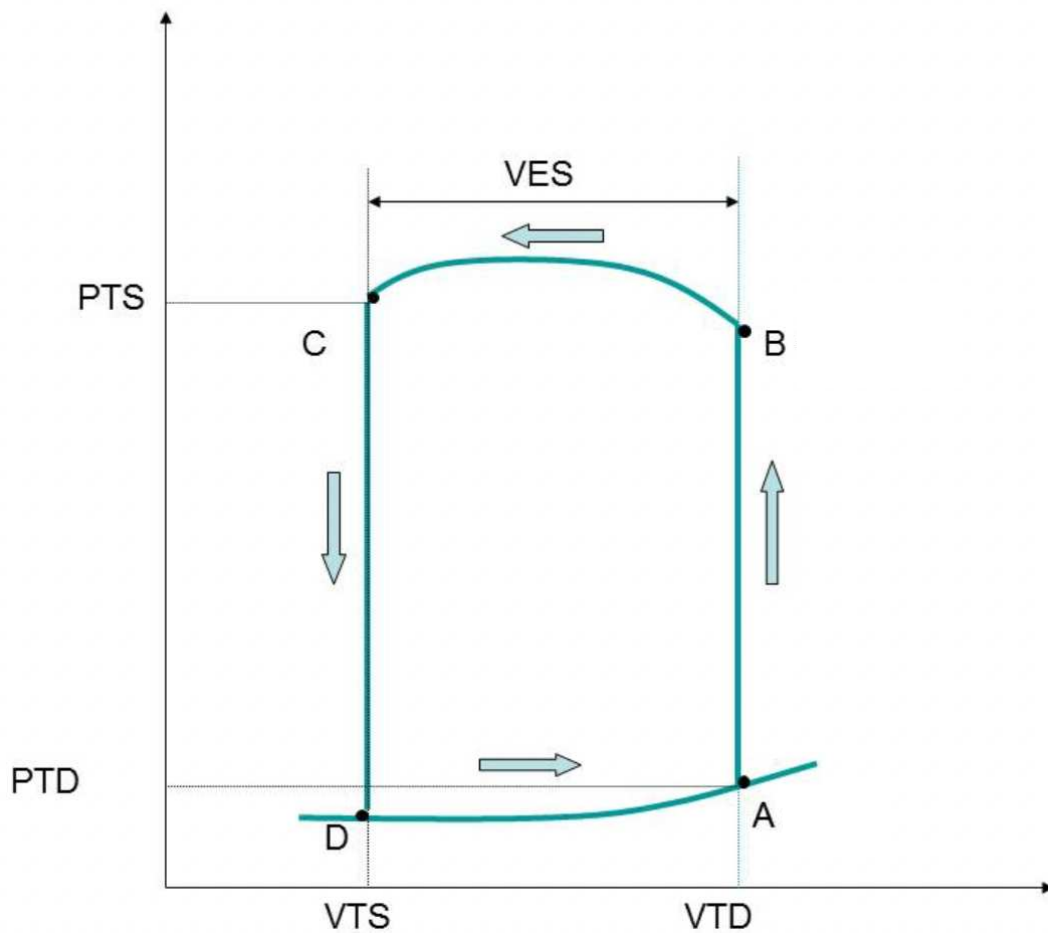


Fig. 5 : Courbe pression-volume ventriculaire gauche. A : contraction isovolumique, B : ouverture des sigmoïdes aortiques, Éjection ventriculaire puis C : fermeture des cusp aortiques, Relaxation isovolumique, D : remplissage (12).

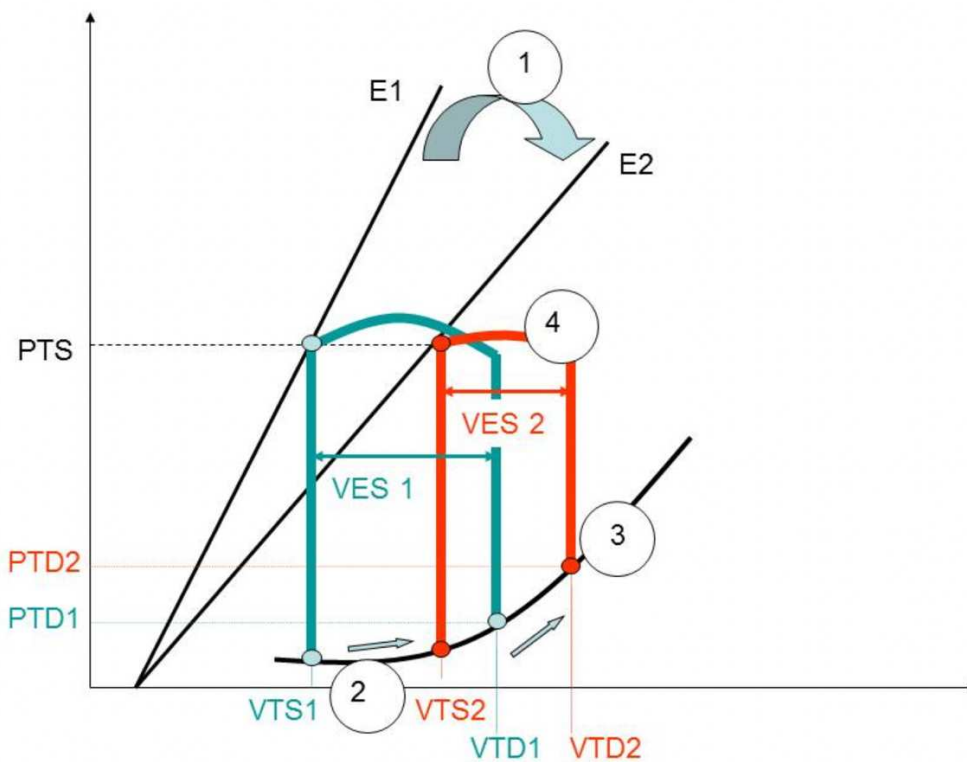


Fig. 6 : Modification de la courbe pression-volume lors d'une insuffisance cardiaque congestive (12).

L'altération de la contractilité myocardique est la première étape dans la genèse du C.C. Cette altération s'accompagne d'une altération profonde des volumes et pressions télésystoliques ventriculaire et donc du débit cardiaque. La diminution de la pression artérielle systolique (PAS) est détectée par les barorécepteurs carotidiens et aortiques (13) qui activent le système sympathique et rénine angiotensine-aldostérone ce qui aboutit à un relargage de catécholamines vasoconstrictrices et ionotropes positives mais aussi à une réabsorption d'eau et de sodium par le rein. Ce phénomène a pour but d'augmenter le débit cardiaque, la contractilité cardiaque et la vasoconstriction veineuse périphérique. Cette vasoconstriction joue un rôle fondamental dans la physiopathologie du C.C. et la résultante en est une élévation de la pression et du volume télédiastolique ventriculaire mais aussi une élévation de la pression veineuse centrale et des pressions pulmonaires. Il s'ensuit une phase de réponse inflammatoire systémique (SRIS) avec un relargage d'Interleukines (6, 7, 8 et 10), de TNF-alpha et de NO responsables d'une vasoplégie inappropriée (14). Ce SRIS est présent dès l'entrée en hospitalisation et se majore durant les 72 premières heures, il serait dû à une congestion veineuse et une augmentation de la perméabilité des capillaires intestinaux responsables d'une translocation d'endotoxines bactériennes. L'étiologie ischémique est une autre possibilité avec une activation des NO synthases via le relargage des radicaux libres favorisé par le phénomène d'ischémie-reperfusion (15). Ces médiateurs de l'inflammation contrebalancent les effets des systèmes neuro-hormonaux (action inotrope négative du TNF-alpha et de l'IL-6, dysfonction endothéliale induite par le TNF-alpha (16)) ce qui conduit à une réduction des résistances vasculaires périphériques et à une dilatation veineuse responsable d'une diminution des pressions et volumes télédiastoliques et systoliques ventriculaire.

La persistance d'une activation neuro-hormonale et d'une élévation des pressions conduit à un remodelage ventriculaire caractérisé par une élévation progressive des volumes et une réduction de la fraction d'éjection. Cette augmentation du volume télédiastolique conduit à une augmentation du volume télésystolique et de la pression télésystolique (figure 7) (4) (17).

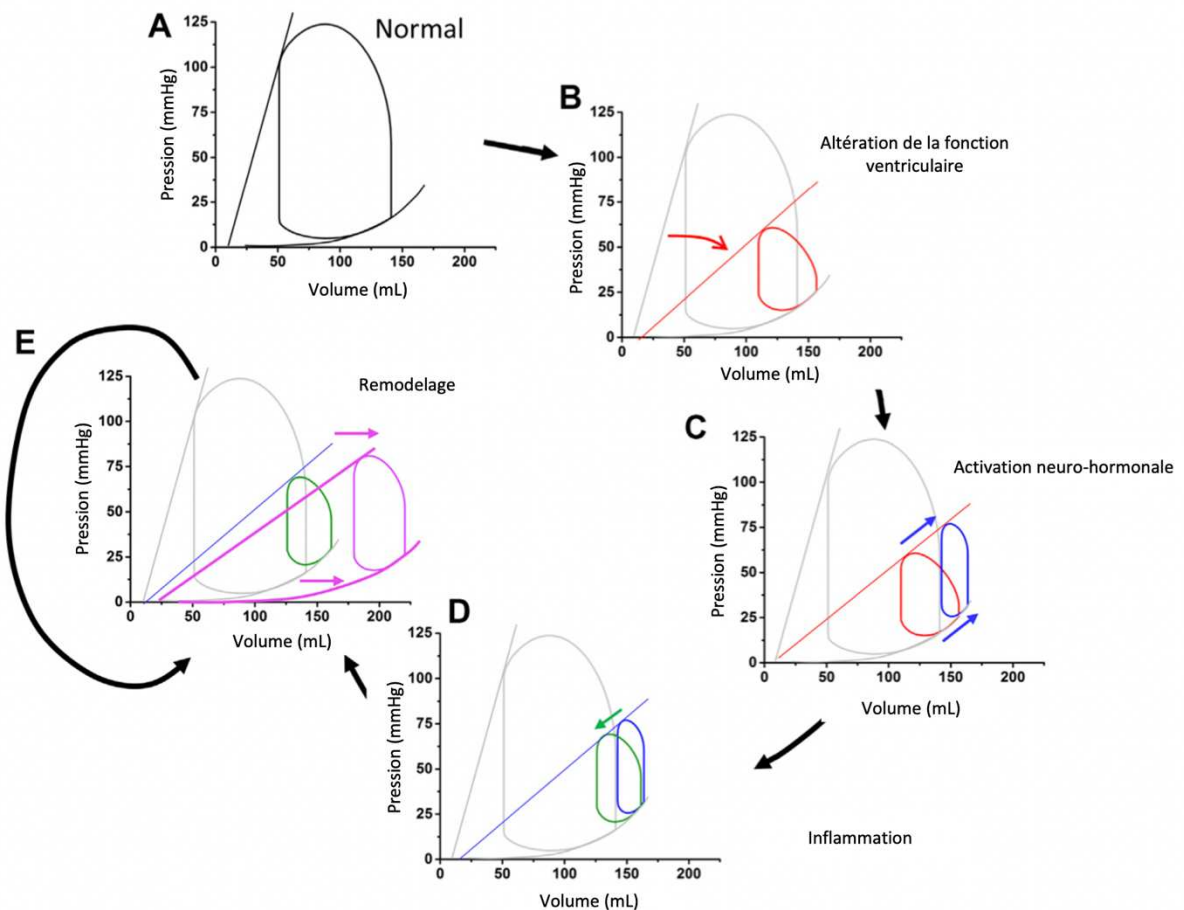


Fig. 7 : Physiopathologie du C.C. illustré par les courbes pression-volume. (A) courbe normale, en l'absence de pathologie, la courbe est trapézoïdale et dépendante de la précharge et de la post charge ventriculaire. (B) Élévation des pressions et volumes télédiastoliques et diminution des pressions et volumes télésystoliques en rapport avec un évènement aigu comme un infarctus. (C) Activation neuro-hormonale responsable d'une augmentation des pressions et volumes télédiastoliques et donc des pressions et volumes télésystoliques. (D) SRIS responsable d'une vasoplégie inadéquate. (E) Remodelage ventriculaire.

#### 4) Prise en charge thérapeutique

Lorsque le diagnostic d'état de choc a été posé, les thérapeutiques adéquates doivent être débutées sans délai au risque d'entraîner des défaillances multiviscérales irréversibles. Une identification précoce de l'étiologie et de son traitement sont la clef de la prise en charge des C.C (2). De manière concomitante, il est initié une stabilisation hémodynamique initiale par une optimisation de la volémie, l'instauration des drogues vasoactives et autres thérapeutiques pour prévenir ou traiter une défaillance multi-organes.

Les inotropes et amines vasopressives sont administrés chez approximativement 90%

des patients en C.C (18). Les recommandations françaises, scandinaves et allemandes sont unanimes pour recommander la noradrénaline et la dobutamine comme agents de première ligne (19) (20) (21).

En pratique clinique, trois agents peuvent être utilisés pour leurs actions inotropes positives ;

- La dobutamine qui est un inotrope pur, agoniste bêta-1 prédominant mais qui va avoir une faible action bêta-2 et donc vasodilatatrice.
- Le lévosimendan est un agent sensibilisateur au calcium qui facilite les liaisons actine-myosine. C'est également un vasodilatateur par son action sur les canaux potassium-ATP dépendant des cellules musculaires lisses.
- La milrinone qui est un inhibiteur de la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'élévation des niveaux d'AMPc active la protéine kinase A qui phosphoryle les canaux calciques permettant l'entrée massive de calcium dans les cellules. Cette libération de calcium dans les cardiomyocytes va avoir un effet inotrope positif et au sein des cellules musculaires lisses un effet vasodilatateur.

Les agents inotropes positifs sont recommandés comme traitement de première intention. Pour l'heure, aucune étude n'a démontré la supériorité d'une drogue versus une autre. L'étude SURVIVE n'a pas démontré la supériorité du lévosimendan versus dobutamine concernant la mortalité chez des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aigue (22). De même dans l'étude LICORN, le lévosimendan n'a pas prouvé sa supériorité après une chirurgie de pontage chez les patients présentant un bas débit cardiaque (23).

La noradrénaline est le vasopresseur recommandé en première intention. En effet la noradrénaline augmente la pression artérielle moyenne sans augmenter la fréquence cardiaque et a un effet inotrope positif en augmentant l'index cardiaque par un effet direct sur les récepteurs bêta-1. La noradrénaline a de nombreux avantages par rapport aux autres vasopresseurs notamment l'épinéphrine, à la phényléphrine et à la dopamine (24) (25).

Les supports d'assistance circulatoire mécanique sont de plus en plus utilisés pour tenter de stabiliser l'hémodynamique des patients. Les systèmes existants incluent le ballon de contre-pulsion intra aortique, l'Impella (2.5, CP, 5.0, 5.5, RP), le Tandem Heart et l' ECMO (26). Le choix du système est guidé par l'acuité de la maladie, le phénotype du C.C., le degré de soutien circulatoire et ventriculaire requis, l'accès vasculaire et le volume procédural et l'expertise du centre et de l'opérateur. Cependant à l'heure actuelle, le bénéfice clinique réel de ces assistances reste encore à démontrer.

## 5) La digoxine

La digoxine est l'une des plus vieilles drogues utilisées en cardiologie. Elle dérive d'une plante la *Digitalis lanata*. C'est en 1785 qu'un médecin botaniste britannique, William Withering (1741 – 1799) a découvert certaines propriétés médicinales de cette plante. Elle a été utilisée pour augmenter la contractilité myocardique, augmenter le volume d'éjection et la pression artérielle et réduire la fréquence cardiaque, le tout devant aboutir à une amélioration de la fonction myocardique et de l'hémodynamique ainsi qu'une augmentation de la perfusion des tissus. Après une administration orale, 70% de la digoxine est absorbée par le tractus digestif dont 25% se lie à l'albumine. Le volume de distribution de la digoxine est largement dû à la fixation aux muscles. La distribution est terminée 6 à 8 heures après l'administration. Les effets surviennent dans les 2 heures et le pic d'activité 6 heures après l'administration. La digoxine est majoritairement excrétée par le rein, 25 à 30% sont éliminés par d'autres voies notamment biliaire (27). La demi-vie d'élimination est de 1,5 à 2 jours, se prolongeant entre 4 à 6 jours chez les patients anuriques.

Le mécanisme d'action (figure 8) résulte d'une fixation de la digoxine sur la partie extracellulaire des pompes Na/K-ATPase myocardiques (celle qui fixe le potassium) et qui provoque un changement de configuration de celle-ci. Ce changement de configuration est responsable de l'inhibition directe de la pompe Na/K-ATPase membranaire des cellules myocardiques et limite l'expulsion du sodium. L'augmentation du sodium intra-cellulaire conduit



à un changement de configuration des pompes Na/Ca et donc à une augmentation du flux entrant calcique lent. Tout ceci conduit à une augmentation de l'automatisme des fibres de Purkinje, une baisse de la vitesse de conduction et de la période réfractaire effective des cellules atriales et ventriculaires ainsi qu'à une déplétion potassique intracellulaire. La digoxine va avoir un effet inotrope positif (augmentant la force de contraction des cardiomyocytes) mais également un effet chronotrope négatif (diminuant la fréquence cardiaque) (28).

Les effets de la digoxine sur l'ECG de surface peuvent se traduire par la présence d'une cupule digitalique qui est un signe d'imprégnation mais aussi par un ralentissement de la fréquence cardiaque, un allongement de l'espace PR, un raccourcissement du QT et par la présence d'une onde U ample en V3 et V4.

L'intoxication à la digoxine est potentiellement grave avec une mortalité de l'ordre de 7% (29). Elle est suspectée par la présence sur l'ECG de :

- Bradycardie sinusale et dysfonction sinusale (figure 9),
- Bloc atrio-ventriculaire du 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> degré Mobitz 1 ou du 3<sup>ème</sup> degré nodal. Il n'existe pas de bloc infra-nodal ou de bloc de branche,
- Extrasystoles atriales, jonctionnelles et/ou ventriculaires ou troubles du rythme à type de tachycardie atriale focale, rythme idiojonctionnel accéléré, tachycardie ventriculaire,
- Tachycardie bidirectionnelle,
- Ondes T aplaties voir négatives.

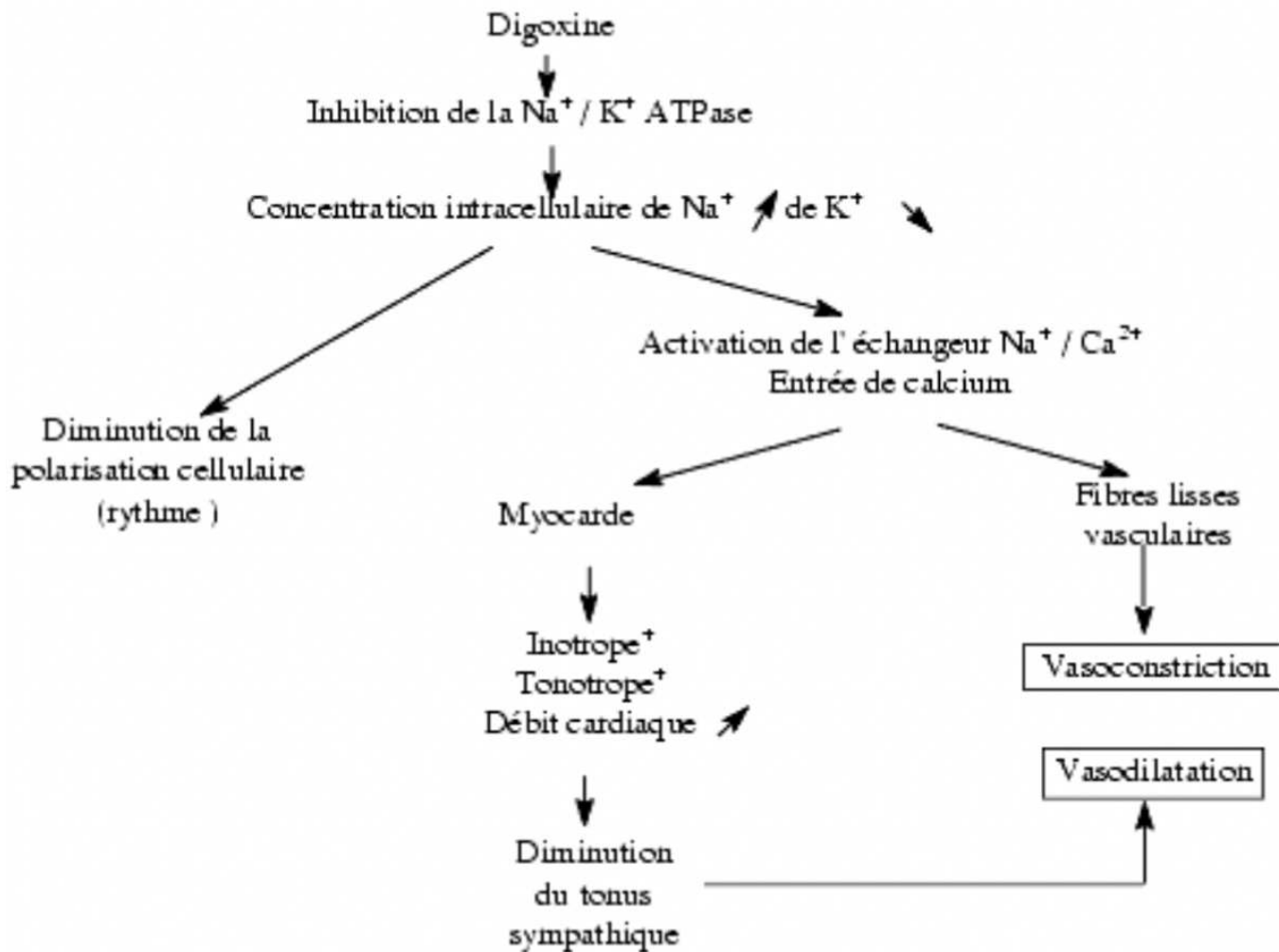


Fig. 8 : Mécanisme d'action de la digoxine (30).

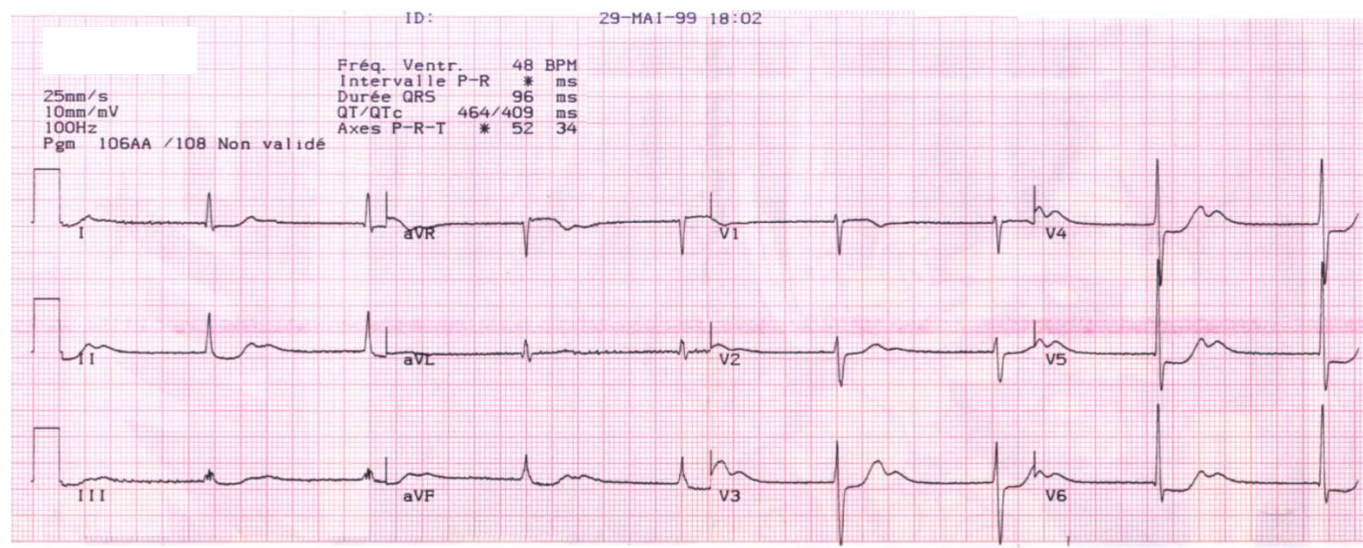


Fig. 9 : ECG retrouvant une dysfonction sinusale et une cupule digitalique.

La toxicité aiguë de la digoxine survient pour une concentration sanguine supérieure à 2 ng/ml. Cependant des études ont démontré un surrisque de mortalité liée à la digoxine à des doses moindres (31). En 2003, le groupe DIG (groupe d'investigation de la digoxine) a étudié la mortalité des patients traités par digoxine dans le cadre d'une insuffisance cardiaque à FEVG altérée en fonction du dosage de digoxinémie. Les auteurs démontrent qu'une concentration plasmatique de digoxine élevée (supérieure à 1,2 ng/ml) était associée à une augmentation de la mortalité et suggère une fourchette thérapeutique de digoxinémie plus étroite entre 0,5 à 0,9 ng/ml pour être efficace sur le traitement de l'insuffisance cardiaque (32) sans être délétère.

Le surdosage en digoxine produit également des effets extracardiaques avec par exemple une augmentation du péristaltisme intestinale jusqu'à l'apparition de spasmes conduisant à des vomissements et des diarrhées, une vasoconstriction périphérique, une perturbation mentale et visuelle, une léthargie et une anorexie.

## **6) Place de la digoxine en cardiologie**

Depuis les années 1960, la place de la digoxine régresse dans la prise en charge de la fibrillation atriale (FA) ou de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée au profit des bêtabloquants et d'autres thérapeutiques ayant démontré un bénéfice clinique majeur. Les recommandations de l'ESC concernant l'insuffisance cardiaque suggèrent de considérer la digoxine chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque avec une cadence ventriculaire rapide en FA à plus de 110 bpm malgré un traitement bêtabloquant optimisé (33).

En effet l'impact de la digoxine sur la mortalité reste discuté. Une série d'études récentes ont jeté le doute sur le bénéfice de la digoxine quand celle-ci est ajoutée au traitement de l'insuffisance cardiaque. Une large méta-analyse de 19 études regroupant plus de 300 000 patients a retrouvé une majoration de la mortalité de 21% dans le groupe traité par digoxine. Cette méta-analyse confirme les résultats de l'étude TREAT-AF qui retrouvait également une

majoration de la mortalité chez des patients nouvellement diagnostiqués en FA (34). Plus récemment une méta-analyse publiée en 2018 a comparé la digoxine à un traitement par bêtabloquant et ne retrouvait pas de surrisque de mortalité versus placebo mais son efficacité est cependant inférieure au traitement par bêtabloquant en terme de contrôle de la fréquence cardiaque. De même, les médicaments calcium-bloqueurs semblent être plus efficace que la digoxine dans la réduction de la fréquence cardiaque (35). Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, la digoxine peut être considéré pour réduire le risque d'hospitalisation (36).

Les effets hémodynamiques de la digoxine ont été remis en question par de nombreux auteurs. Alors que Cohn et al. n'ont pas retrouvé d'amélioration de l'index cardiaque sous digoxine (37), d'autres auteurs ont observé une amélioration modeste de l'index cardiaque de plus de 0,5L/min/m<sup>2</sup> et une diminution de sa PAPO de plus de 5 mmHg chez des patients insuffisants cardiaques non choqués (38).

## **7) Objectifs de l'étude**

Notre but est d'étudier l'intérêt potentiel d'un traitement par digoxine dans le traitement du C.C chez des patients présentant état de choc réfractaire aux thérapeutiques usuelles et d'évaluer sa sécurité d'emploi dans cette indication.

# Matériels et méthodes

## 1) Design et population

Cette étude rétrospective monocentrique a inclus l'ensemble des patients admis dans le Service des Urgences et Soins Intensifs cardiologiques du CHRU de Lille du 1<sup>er</sup> juin 2021 au 31 décembre 2021, pour la prise en charge d'un C.C.. Le diagnostic devait être soit posé au préalable de l'admission dans notre service soit établi dans les 48 premières heures suivant l'admission dans notre centre. Le diagnostic devait être clairement apparent dans le courrier de sortie des patients.

Les critères diagnostic étaient :

- une insuffisance cardiaque aigue ou chronique avec index cardiaque inférieur à  $2,2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$  en échocardiographie ou par cathétérisme cardiaque droit, en l'absence d'hypovolémie,
- une pression artérielle systolique (PAS) inférieure à 90 mmHg ou une pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à 65 mmHg ou une chute de plus de 30 mmHg de la PAS par rapport à la tension habituelle,
- la nécessité d'un support vaso-actif pour avoir une PAM supérieure à 65 mmHg,
- une oligurie inférieure à  $0,5\text{ ml}/\text{kg}/\text{h}$  malgré un traitement par diurétiques, un taux de lactate  $> 2\text{ mmol}/\text{l}$  ou  $200\text{ mg}/\text{l}$ , des signes d'hypoperfusion périphériques (marbrures, confusion, dysfonction hépatique ou rénale).

Les critères d'exclusion étaient un âge inférieur à 18 ans ou un traitement préalable par digoxine au long cours. Les patients présentant un choc obstructif (embolie pulmonaire grave, tamponnade) ne sont pas inclus.

## 2) Mesures hémodynamiques et métaboliques

Les caractéristiques de bases des patients ainsi que les données cliniques et échographiques ont été recueillies au cours des 24 premières heures suivant l'admission. Les données biologiques ont été collectées à l'admission ainsi que les valeurs les plus péjoratives au cours de l'hospitalisation.

Le débit cardiaque à l'entrée était soit mesuré par thermodilution soit calculé à partir des données échographiques. L'index cardiaque était déduit à partir du débit cardiaque divisé par la surface corporelle. Les résistances vasculaires systémiques (RVS) étaient calculées à partir de la PAM et de la pression dans l'oreillette droite par la formule  $RVS \text{ (unité de Wood)} = (PAM - POD) / IC$ .

Les scores APACHE II et SOFA ont été calculés pour chacun des patients en utilisant un logiciel de calcul automatique (Medicalcal<sup>®</sup>). Ils sont appliqués en utilisant les paramètres des 24 premières heures d'admission dans le service.

Les données sur la gestion du C.C comportaient le recours à une ventilation invasive ou non, l'utilisation d'une épuration extra-rénale, l'emploi d'amines vasoactives (type et durée), le recours à un système d'assistance mécanique (ECMO, Impella, ballon de contre pulsion intra-aortique). La réalisation d'une coronarographie (avec ou sans intervention coronaire percutanée) et d'un cathétérisme cardiaque droit a été noté.

## 3) Prise en charge thérapeutique

Les patients ont été traités selon les recommandations de l'ESC de 2019 et celle de la SRLF (39). En cas de bas débit cardiaque associé à une hypotension modérée (entre 80 et 90 mmHg de PAS) ou si la PAS était supérieure à 90 mmHg, un traitement par dobutamine était introduit

en première intention. En cas d'hypotension artérielle sévère (PAS < 80 mmHg) ou se développant malgré une restauration d'un débit cardiaque adéquat, un traitement par noradrénaline était initié.

Nous avons sélectionné les patients éligibles à un traitement par digoxine comme étant les patients présentant un C.C. réfractaire ou persistant (pas d'amélioration hémodynamique malgré un retour en euvolémie et un traitement par inotrope ou vasopresseur adéquat depuis plus de 48 heures) ainsi que les patients insuffisants cardiaque sévères en fibrillation ou flutter atrial rapide présentant une contre-indication temporaire aux bêtabloquants. Nous n'avons pas proposé ce traitement aux patients dialysés ou insuffisants rénaux sévère (DFG < 30 ml/min), ainsi qu'aux patients présentant des troubles de la conduction, une fréquence cardiaque inférieure à 70 bpm ou tout autre contre-indication aux digitaliques.

La date d'introduction de la digoxine, le dosage des NT-pro-BNP et de la ScVO<sub>2</sub>, la fréquence cardiaque le jour de l'introduction du traitement ainsi qu'à J5 ont été recueillis. Les déterminants de la ScVO<sub>2</sub>, que sont le taux d'hémoglobine et la PaO<sub>2</sub>, ont été rapportés. Les patients recevaient soit un traitement par hémigoxine 0,125 mg per os soit digoxine 0,25 mg par jour en intraveineuse. Un dosage de digoxinémie entre J4 et J6 a également été effectué.

#### **4) Critères de jugement**

Notre critère de jugement principal est la mortalité à 30 jours chez les patients en choc cardiogénique traités par digoxine comparé à un traitement médical standard.

Nos critères de jugement secondaires rapportés à J30 sont : la mise en place d'une assistance de longue durée, mono- (LVAD) ou bi-ventriculaire, la réalisation d'une transplantation cardiaque, la survenue d'un AVC ischémique identifié à l'IRM cérébrale, de troubles du rythme ou de la conduction graves, d'un saignement majeur suivant la définition de *l'International Society on*

*Thrombosis and Hemostasis (40)* ainsi que d'un sepsis.

La durée de l'hospitalisation en unité de soins critiques et la durée totale de l'hospitalisation sont rapportées. Nous n'avons pas différencié les hospitalisations dans le service des soins intensifs cardiologiques, de réanimation cardio-vasculaire et de réanimation médicale. Nous avons également rapporté la mortalité hospitalière des patients.

## **5) Analyses statistiques**

Les caractéristiques des patients ont été exprimées selon leur nature continue ou catégorielle en médiane, 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles ou en pourcentages. En raison de nos faibles effectifs nous n'avons pas utilisé de moyenne et d'écart type pour décrire notre population. Ces données ont été comparées selon le statut traitement par digoxine ou traitement standard. Les données hémodynamiques rapportées dans le groupe digoxine ont été comparées entre le premier et le 5<sup>e</sup> jour de l'introduction de digoxine.

Pour les variables catégorielles, nous avons utilisé le test exact de Fisher. Pour les variables continues, nous avons utilisé le test paramétrique de Student ou le test d'Anova pour les valeurs non gaussiennes.

Enfin, une analyse de survie classique avec le décès comme événement a été réalisée par la méthode de Kaplan-Meier.

Le seuil de significativité retenu est  $p < 0,05$ .

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel IBM SPSS.



# Résultats

## 1) Caractéristiques de la population

126 patients hospitalisés du 1<sup>er</sup> juin au 31 décembre 2021 pour la prise en charge d'un C.C. au sein du service des Urgences et Soins intensifs de cardiologie du CHRU de Lille ont été inclus (figure 10). Quatre patients ont été exclus de notre population car préalablement traités par digoxine au long cours.

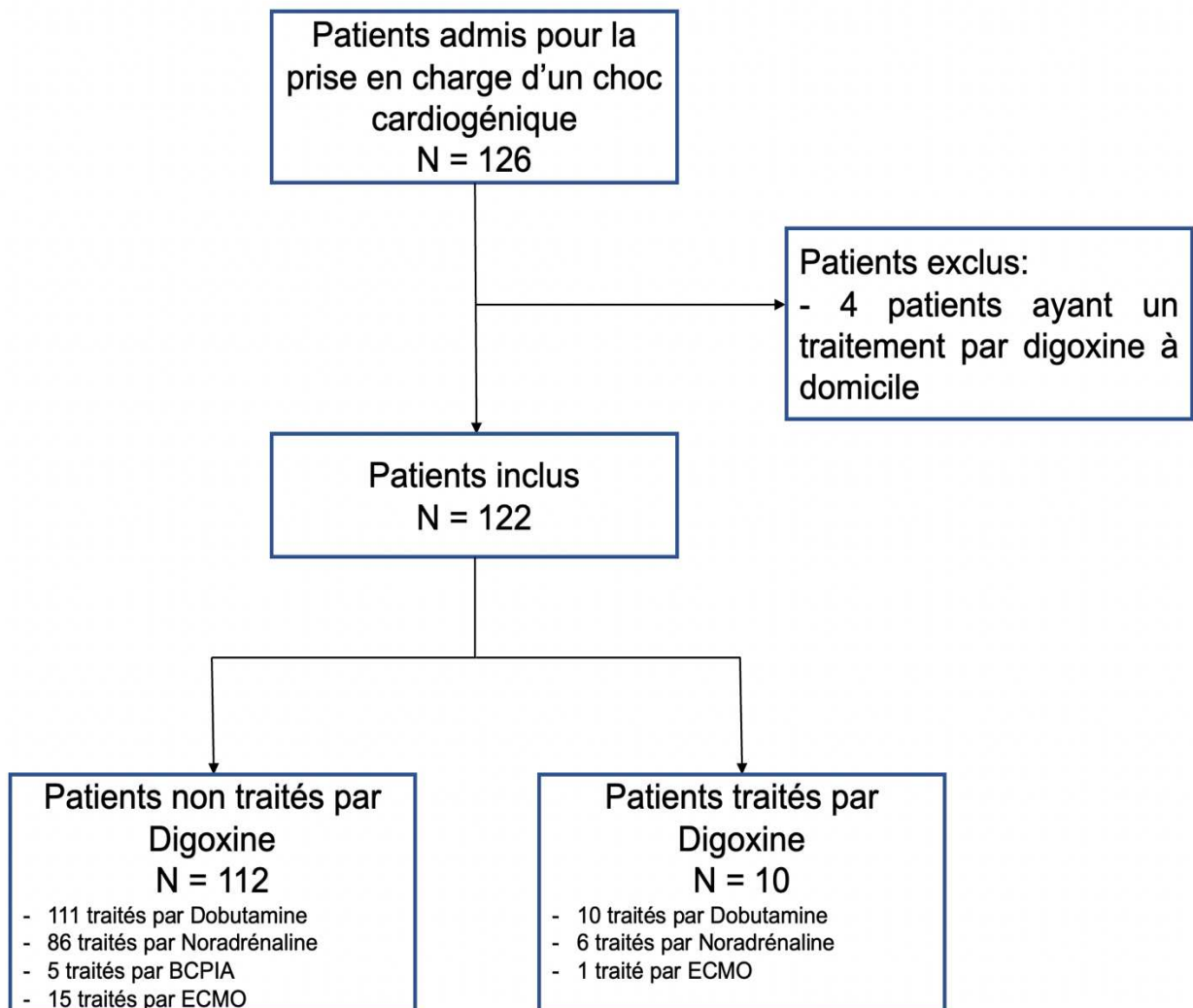


Fig. 10 : Flow Chart.

122 patients ont donc été inclus et répartis en deux groupes. Un premier groupe qui a reçu un traitement médical standard et un second groupe de 10 patients traités par digoxine en sus du

traitement standard.

Les caractéristiques de base des patients sont résumées dans le tableau 1. L'âge médian des patients était de 64 ans. La majorité des patients était des hommes (76,2%). 59% des patients avaient une cardiopathie connue, celle-ci était ischémique dans 24,9% des cas et 17,2% ont été revascularisées. Un antécédent de trouble du rythme supra-ventriculaire était significativement plus retrouvé parmi les patients du groupe digoxine (60% contre 21%,  $p = 0,007$ ), il en était de même concernant la présence d'une artériopathie périphérique (9% des patients du groupe traitement standard contre 30% dans le groupe digoxine,  $p = 0,039$ ). Les comorbidités les plus représentés étaient le diabète (27%), l'insuffisance rénale chronique (17,2%), les pathologies respiratoires (17,2%) et cancéreuses (14,8%) sans différence significative entre les groupes.

Les traitements à domicile ne différaient pas entre les deux groupes. Ainsi 28,6% des patients étaient traités par acide acétylsalicylique et 25,4% par anticoagulants oraux. 42,6% des patients avaient un traitement par bêtabloquants et 45,1% par IEC ou ARA2 ou sacubitril-valsartan.

	Population globale (N= 122)	Patients non traités par digoxine (N= 112)	Patients traités par digoxine (N=10)	p
Age, médiane	64 [54 ;71]	64 [54 ; 71]	66 [57,5 ; 73,2]	0,466
Sexe (H/F %)	76,2 / 23,8	75,9 / 24,1	80/20	0,771
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	26 [23 ; 29]	26 [23 ; 29]	26 [23 ; 27]	0,549
<b>Antécédents, N (%) :</b>				
- Cardiopathie connue	72 (59)	64 (57)	8 (80)	0,161
- Cardiopathie ischémique	30 (24,6)	28 (25)	2 (10)	0,726
- TV soutenue	4 (3,3)	4 (3,5)	0 (0)	0,545
- Trouble du rythme supra ventriculaire	30 (24,6)	24 (21)	6 (60)	<b>0,007</b>
- Pacemaker	3 (2,5)	3 (2,6)	0 (0)	0,602
- DAI	12 (9,8)	10 (9)	2 (20)	0,262
- Insuffisance rénale	21 (17,2)	20 (18)	1 (10)	0,530
- Diabète	33 (27)	32 (28)	1 (10)	0,207
- Hémodialyse chronique	2 (1,6)	2 (1,7)	0 (0)	0,671
- Pathologies respiratoires	21 (17,2)	19 (17)	2 (20)	0,808
- Revascularisation coronaire	21 (17,2)	20 (18)	1 (10)	0,530
- AOMI	13 (10,7)	10 (9)	3 (30)	<b>0,039</b>
- AVC	10 (8,2)	8 (7)	2 (20)	0,157
- Cancer	18 (14,8)	18 (16)	0 (0)	0,171
<b>Traitements à domicile par N, (%) :</b>				
- Acide acétylsalicylique	35 (28,6)	33 (29)	2 (10)	0,528
- Clopidogrel	9 (7,4)	7 (6)	2 (20)	0,112
- Ticagrelor	2 (1,6)	2 (1,7)	0 (0)	0,671
- Anticoagulants oraux	31 (25,4)	26 (23)	5 (50)	0,063
- Bêtabloquants	52 (42,6)	46 (41)	6 (60)	0,248
- IEC/ ARA2/ Sacubitril-valsartan	59 (45,1)	49 (43)	6 (60)	0,324
- Antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes	13 (10,7)	12 (11)	1 (10)	0,944
- IsGLT2	6 (4,8)	6 (5)	0 (0)	0,455
- Cordarone	10 (8,2)	9 (8)	1 (10)	0,829
- IPP	44 (36,1)	40 (36)	4 (40)	0,788

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population globale, du groupe non traité par digoxine et du groupe traité par digoxine

## 2) Diagnostic, constantes et biologie

Le diagnostic le plus fréquemment retenu à l'entrée (tableau 2) était l'infarctus du myocarde (40% des cas) avec une majorité d'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (78% des cas versus 22%). Les diagnostics à l'entrée dans le service ne différaient pas entre les 2 groupes en dehors de la fibrillation atriale qui était présente chez 70% des patients du groupe digoxine contre 33,9% dans le groupe non traité par digoxine ( $p = 0,016$ ). A noter que 5% des patients présentaient une découverte d'embolie pulmonaire sans critère de gravité à l'entrée.

Les constantes initiales étaient similaires entre les 2 groupes avec une médiane de fréquence cardiaque à 100 bpm, une fréquence respiratoire à 23 cycles/minutes et une PAM à 76 mmHg et une PAD à 64 mmHg. Seule la PAS était significativement différente entre les 2 groupes (101 mmHg dans le groupe traitement standard contre 114 mmHg dans le groupe digoxine,  $p = 0,016$ ).

Dans 68% des cas, les patients étaient transférés d'un autre centre hospitalier avec une médiane de durée d'hospitalisation préalable de 2 jours.

	Population globale (N= 122)	Patients non traités par digoxine (N= 112)	Patients traités par digoxine (N= 10)	<i>p</i>
Constantes à l'entrée, médiane :				
Fréquence cardiaque, bpm	100 [78 ; 122]	99,5 [77 ; 120]	118 [100 ; 138]	0,066
Fréquence respiratoire, cycles/min	23 [20 ; 27]	23 [20 ; 27]	22 [19 ; 24]	0,346
PAS, mmHg	101 [90 ; 117]	101 [89 ; 116]	114 [99 ; 128]	<b>0,016</b>
PAD, mmHg	64 [52 ; 75]	63 [51 ; 73]	77 [64 ; 81]	0,099
PAM, mmHg	76 [62 ; 85]	76 [62 ; 84]	83 [76 ; 93]	0,094
Signes cliniques, N (%) :				
Hypoperfusion périphérique	85 (69,7)	76 (67,8)	9 (90)	0,146
Diagnostics à l'entrée, N (%) :				
Infarctus du myocarde	50 (40,2)	45 (40)	4 (40)	0,991
- STEMI	39 (78)	37 (80,4)	2 (50)	0,433
- NSTEMI	11 (22)	9 (19,6)	2 (50)	0,616
Tachycardie ventriculaire	22 (18)	21 (18,7)	1 (10)	0,492
BAV complet	10 (8,2)	10 (8,9)	0 (0)	0,326
Sepsis	32 (26,2)	31 (27,6)	1 (10)	0,225
Arrêt cardiaque	16 (13,1)	16 (14,2)	0 (0)	0,202
Fibrillation atriale	45 (36,9)	38 (33,9)	7 (70)	<b>0,024</b>
Embolie pulmonaire non grave	5 (4,1)	5 (4,5)	0 (0)	0,497
Mode d'entrée, N (%) :				
Inaugurale	39 (32%)	35 (31,3)	4 (40)	0,570
Transfert d'un centre secondaire	83 (68%)	77 (68,7)	6 (60)	0,571
Durée d'hospitalisation précédente	2 [1 ; 4]	2 [1 ; 4]	4 [1 ; 15,75]	0,440

Tableau 2 : Résumé des constantes à l'entrée dans le service, des signes cliniques, des diagnostics retenus et du mode d'entrée des patients.

Le tableau 3 résume les données biologiques recueillis à l'entrée dans le service. Nous avons également recueilli les valeurs les plus péjoratives au cours de l'hospitalisation pour chaque donnée biologique.

	Population globale (N= 122)	Patients non traités par digoxine (N= 112)	Patients traités par digoxine (N= 10)	<i>p</i>
<b>Bilan biologique à l'entrée, médianes :</b>				
Troponines ng/L	202 [65 ; 1474]	211 [65 ; 1526]	127 [75 ; 685]	0,107
NT-pro-BNP ng/L	8709 [3772 ; 15697]	8145 [3662 ; 14692]	12735 [3910 ; 19607]	0,791
Creatinine mg/L	13,5 [10 ; 20]	14 [10 ; 31,7]	11,5 [8,75 ; 16,5]	0,351
ASAT UI/L	74 [35 ; 325]	76 [35 ; 327]	72,5 [53 ; 380]	0,546
ALAT UI/L	55 [25 ; 110]	54 [22,3 ; 101]	58 [30,7 ; 272]	0,525
Bilirubine mg/L	9 [5 ; 13]	9 [5 ; 13]	12,5 [9,3 ; 22]	0,320
TP %	73 [57 ; 86]	73 [57 ; 86]	64 [18,5 ; 79]	0,247
Hémoglobine g/dl	12,6 [11 ; 14,6]	12,7 [11 ; 14,5]	11,8 [9,1 ; 14,8]	0,495
CRP mg/L	23 [7 ; 73]	22 [6 ; 70]	62 [12,3 ; 94]	0,482
pH	7,41 [7,34 ; 7,46]	7,41 [7,34 ; 7,46]	7,44 [7,33 ; 7,49]	0,426
Lactate mg/L	205 [131 ; 337]	206 [130 ; 340]	189 [132 ; 293]	0,197
ScVO <sub>2</sub> %	60 [60 ; 70]	60 [52 ; 70]	54 [45 ; 77]	0,618
Gap PCO <sub>2</sub>	8 [6 ; 10]	8 [6 ; 10]	8 [5,7 ; 11]	0,846
<b>Valeurs biologiques les plus péjoratives au cours de l'hospitalisation des patients, médianes :</b>				
Troponines ng/L	710 [105 ; 4519]	945 [109 ; 4625]	172 [92 ; 1443]	0,152
NT-pro-BNP ng/L	9635 [4862 ; 19077]	9425 [5066 ; 17316]	14026 [3910 ; 28496]	0,946
Créatinine mg/L	18 [13 ; 29]	18,5 [14 ; 30,7]	13,5 [12 ; 20,3]	<b>0,034</b>
ASAT UI/L	228 [57 ; 745]	243 [57 ; 723]	82 [41 ; 1200]	0,742
ALAT UI/L	88 [42 ; 379]	89 [42 ; 358]	62,5 [40 ; 1039]	0,593
Bilirubine mg/L	12,5 [8 ; 22]	12 [7,3 ; 21,3]	14,5 [8,75 ; 24,3]	0,438
TP %	59 [42 ; 76]	58 [43 ; 77]	59 [18,5 ; 65,7]	0,321
Hémoglobine g/dl	10,1 [8 ; 12,5]	10,1 [8 ; 12,5]	10 [8,2 ; 12,7]	0,717
CRP mg/L	102 [55 ; 178]	105 [51 ; 179]	96 [76 ; 148]	0,635
pH	7,35 [7,28 ; 7,43]	7,35 [7,28 ; 7,44]	7,37 [7,28 ; 7,40]	0,747
Lactate mg/L	349 [240 ; 623]	357 [240 ; 669]	348 [243 ; 434]	<b>0,013</b>
ScVO <sub>2</sub> %	50 [42 ; 57]	51 [42 ; 57]	44 [35 ; 50]	<b>0,027</b>
Gap PCO <sub>2</sub>	11 [8,75 ; 13]	10,5 [8,25 ; 13]	13 [9,5 ; 14,3]	0,160

Tableau 3 : Médiane des principales valeurs biologiques recueillies à l'entrée des patients dans le service et plus mauvaise valeur pour chaque donnée biologique au cours de l'hospitalisation.

Seules les valeurs les plus péjoratives de créatinine, d'acide lactique et de ScVO<sub>2</sub> au cours de l'hospitalisation différaient entre les 2 groupes avec une médiane de ScVO<sub>2</sub> de 44% dans le groupe digoxine versus 51% dans le groupe non traité par digoxine ( $p = 0,027$ ), une médiane de créatinine de 18,5 mg/L et de lactate de 357 mg/L dans le groupe non traité par digoxine versus 13,5 ( $p = 0,034$ ) et 348 ( $p = 0,013$ ) respectivement dans le groupe digoxine.

Par ailleurs, les patients présentaient des signes de gravité à l'entrée avec en sus de la défaillance cardiaque, une défaillance rénale avec une augmentation de la créatinine à 13,5 mg/L et une défaillance hépatique. Il existait également une activation neuro-hormonale importante avec des NT-pro-BNP à 8709 ng/L.

### 3) Paramètres échographiques

Les caractéristiques échocardiographiques de nos patients sont représentées dans le tableau 4. Il existe des différences significatives entre nos deux groupes concernant la FEVG, le diamètre télédiastolique du ventricule gauche ainsi que l'ITV sous aortique. En effet la médiane des FEVG du groupe des patients traités par digoxine était de 14,5% et était statistiquement inférieure à celle du groupe non traité par digoxine qui était de 25% ( $p = 0,007$ ). De même l'ITV sous aortique était de 8,2 cm dans le groupe non traité par digoxine contre 6,5 cm dans le groupe intervention ( $p = 0,014$ ). Par ailleurs le diamètre télédiastolique du VG était de 63 mm dans le groupe digoxine et de 56 mm dans le groupe contrôle ( $p = 0,045$ ).

On note par ailleurs une altération de l'index cardiaque à 1,7 L/min/m<sup>2</sup> dans notre population et une élévation des résistances vasculaires systémiques à 2976 dynes.s/m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup> (norme entre 1200 à 2500 dynes.s/m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup> (41)), sans différence entre les deux groupes.

	Population globale (N= 122)	Patients non traités par digoxine (N= 112)	Patients traités par digoxine (N= 10)	<i>p</i>
FEVG, %	25 [15 ; 40]	25 [15 ; 40]	14,5 [11,5 ; 15,5]	<b>0,007</b>
Diamètre télédiastolique du VG, mm	57 [50 ; 62]	56 [49 ; 62]	63 [59 ; 65]	<b>0,045</b>
ITV sous aortique, cm	8 [6 ; 10]	8,2 [6 ; 11]	6,5 [4,7 ; 8,2]	<b>0,014</b>
Rapport E/E'	11 [8 ; 15]	12 [8 ; 15]	12 [10 ; 15]	0,853
Oreillette gauche :				
- en cm <sup>2</sup>	25 [20 ; 32]	24 [20 ; 31]	38 [23 ; 40]	0,113
- en ml/m <sup>2</sup>	49 [36 ; 63]	48 [35 ; 62]	86 [44 ; 97]	0,517
TAPSE, mm	14 [11 ; 18]	14 [11 ; 18]	13,5 [12 ; 17]	0,597
Onde S tricuspide, cm/s	8 [6 ; 10]	8 [6 ; 10]	8 [6,7 ; 10]	0,981
PAPs, mmHg	47 [40 ; 60]	48 [40 ; 62]	41 [37 ; 57]	0,363
POD, mmHg	15 [10 ; 15]	15 [10 ; 15]	15 [10 ; 20]	0,523
Valvulopathie mitrale:				
- Stade 1	62 (50,8)	58 (51)	4 (40)	0,645
- Stade 2	29 (23,8)	24 (21,4)	5 (50)	0,471
- Stade 3	7 (5,7)	6 (5,3)	1 (10)	0,492
- Stade 4	24 (19,7)	24 (21,4)	0 (0)	<b>0,017</b>
Valvulopathie aortique:				
- Stade 1	95 (77,9)	88 (78)	7 (70)	0,746
- Stade 2	9 (7,4)	7 (6,3)	2 (20)	0,440
- Stade 3	2 (1,6)	2 (1,7)	0 (0)	0,535
- Stade 4	16 (13,1)	15 (13,4)	1 (10)	0,587
Index cardiaque L/min/m <sup>2</sup>	1,7 [1,3 ; 2,3]	1,7 [1,3 ; 2,3]	1,4 [1,25 ; 2,1]	0,401
Résistances vasculaires périphérique Dynes-s-m <sup>2</sup> .cm <sup>-5</sup>	2976 [1840 ; 3836]	2932 [1854 ; 3824]	3040 [1708 ; 4464]	0,805

Tableau 4 : Caractéristiques échocardiographiques réalisées à l'entrée du service. Les valvulopathies mitrales regroupent uniquement les insuffisances mitrales, Stade 1 : VR < 30ml, Stade 2 : VR entre 30 et 44ml, Stade 3 : VR entre 44 et 60 ml, Stade 4 : VR > 60 ml. Les valvulopathies aortiques regroupent les insuffisances aortiques et rétrécissement aortiques, Stade 1 : VR <30 ml, Stade 2 : VR entre 30 et 44 ml, Stade 3 : VR entre 44 et 60 ml ou surface aortique entre 1 et 1,5 cm<sup>2</sup>, Stade 4 : VR > 60 ml ou surface aortique < 1 cm<sup>2</sup>.



#### 4) Prise en charge thérapeutique

	Population globale (N= 122)	Patients non traités par digoxine (N= 112)	Patients traités par digoxine (N= 10)	<i>p</i>
Ventilation invasive ou non :				
- Nombre, N (%)	62 (50,8)	56 (50)	6 (60)	0,546
- Durée, jours	4 [1,75 ; 8,25]	4 [2 ; 10,2]	3,5 [1 ; 5,25]	0,050
Épuration extra-rénale :				
- Nombre, N (%)	23 (18,8)	23 (20,5)	0 (0)	<b>0,024</b>
- Durée, jours	4 [3 ; 7]	4 [3 ; 7]	0	0,113
Coronarographie, N (%)	60 (49,2)	54 (48)	6 (60)	0,477
Succès d'angioplastie, N (%)	30 (50)	30 (55)	0 (0)	0,061
Cathétérisme cardiaque droit, N (%)	24 (19,7)	21 (18,7)	3 (30)	0,393
Patients ayant reçu des amines, N (%)				
- Dobutamine	121 (99,2)	111 (99,1)	10 (100)	0,417
- Noradrénaline	92 (75,4)	86 (76)	6 (60)	0,240
- Adrénaline	10 (8,2)	10 (8,9)	0 (0)	0,326
Durée des amines, en jours				
- Dobutamine	5 [3 ; 9]	5 [4 ; 9]	7,50 [4,75 ; 10,5]	0,577
- Noradrénaline	3 [2 ; 6]	3 [2 ; 6]	3 [2 ; 4,75]	0,072
- Adrénaline	1 [1 ; 1]	1 [1 ; 1]	0	0,326
Lévosimendan, N (%)	12 (9,3)	10 (8,9)	2 (20)	0,262
BPCIA :				
- Nombre, N (%)	5 (4)	5 (4,5)	0 (0)	0,497
- Durée, jours	6 [2,5 ; 14]	6 [2,5 ; 14]	0	0,104
ECMO :				
- Nombre, N (%)	16 (13,1)	15 (13,4)	1 (10)	0,762
- Durée, jours	7 [2,75 ; 13,7]	7 [2 ; 14]	5 [5 ; 5]	0,673
Impella, N (%)	4 (3,2)	4 (3,5)	0 (0)	0,545
Réanimation cardiopulmonaire, N (%)	37 (30,3)	37 (33)	0 (0)	<b>0,030</b>

Tableau 5 : Prise en charge appliquée à chaque groupe.

La prise en charge (tableau 5) en dehors de l'administration d'un traitement par digoxine dans nos deux groupes n'a pas été statistiquement différente en dehors du recours à l'épuration extra-rénale ( $p = 0,024$ ). Aucun patient n'a eu recours à la mise en route d'une épuration extra rénale

dans le groupe digoxine étant donné que cela représente une contre-indication à l'administration de ce médicament. Nous avons eu recours à cette technique chez 23 patients dans le groupe contrôle. La médiane de défaillance respiratoire nécessitant une ventilation invasive ou non est de 4 jours, de même pour l'épuration extrarénale. On peut noter que 62 patients soit 50% du groupe contrôle et 60% des patients dans le groupe digoxine ( $p = 0,546$ ) ont eu recours à une assistance ventilatoire.

Près de la moitié des patients avaient nécessité une coronarographie au cours de leur hospitalisation et les succès d'angioplastie se chiffraient à 50%. Ainsi la moitié des coronarographies réalisées ne retrouvaient pas de lésions coronaires significatives ou pas de lésions coronaires accessibles à un traitement percutané. Il existait également des échecs de revascularisation. Un cathétérisme cardiaque droit a été réalisé chez de 18,7% des patients du groupe traitement standard et 30% du groupe digoxine ( $p = 0,393$ ). 16 patients ont été assistés par ECMO, 15 dans le groupe contrôle et 1 dans le groupe digoxine avec une médiane d'assistance de 7 jours ( $p = 0,762$ ). 5 patients ont été assistés par BCPIA dans le groupe contrôle alors que aucun patient n'a été assisté par cette technique dans le groupe digoxine (4,5% versus 0%,  $p = 0,497$ ).

Il existe cependant une différence significative en terme d'arrêt cardiaque étant donné que 33% des patients non traités par digoxine ont présenté un arrêt cardiaque au cours de l'hospitalisation alors qu'aucun n'est survenu dans le groupe digoxine ( $p = 0,03$ ).

121 patients ont nécessité un support par dobutamine et 92 par noradrénaline et 10 patients par adrénaline sans différence significative entre les 2 groupes ( $p = 0,417$ ,  $p = 0,24$ ,  $p = 0,326$  respectivement).

## 5) Les scores de gravité

Nous avons cherché à comparer l'état de gravité des patients selon deux scores fréquemment utilisés en Médecine Intensive. La mortalité prédite par le score SOFA a été découpée en 5 probabilités, inférieure à 10%, entre 15 et 20%, entre 40 à 50%, entre 50 et 60% et probabilité supérieure à 90% de décès. Seuls les patients ayant une probabilité entre 40 à 50% différaient entre les 2 groupes ( $p = 0,01$ ) (Tableau 5 et figure 11).

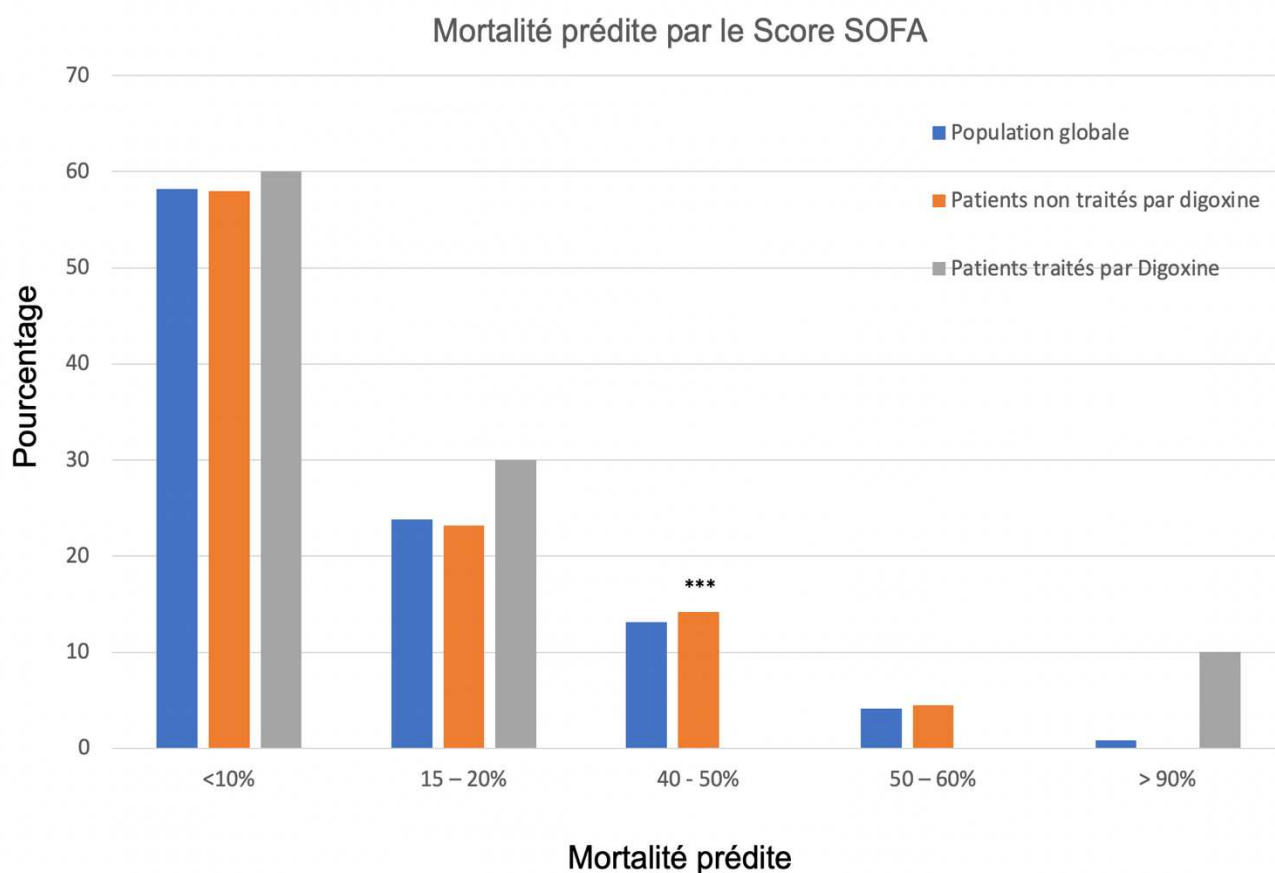


Fig. 11 : Probabilité de mortalité prédite en fonction du score SOFA dans la population globale, dans le groupe traitement standard et dans le groupe traité par Digoxine.

De même, il n'y avait pas de différence significative de mortalité prédite en fonction des groupes selon le score APACHE II (Tableau 5).

	Population globale (N= 122)	Patients non traités par digoxine (N= 112)	Patients traités par digoxine (N= 10)	<i>p</i>
Score SOFA				
Mortalité prédite :				
- <10%	71 (58,2)	64 (58)	6 (60)	0,873
- 15 – 20%	29 (23,8)	26 (23,2)	3 (30)	0,529
- 40 - 50%	16 (13,1)	16 (14,2)	0 (0)	<b>0,010</b>
- 50 – 60%	5 (4,1)	5 (4,5)	0 (0)	0,067
- > 90%	1 (0,8)	0 (0)	1 (10)	0,068
Score APACHE II	20 [14 ; 29]	20 [14 ; 29]	19 [13,7 ; 27]	0,907
Mortalité prédite %	35 [18 ; 67]	35 [18 ; 67]	32 [17 ; 61]	0,807

Tableau 5 : Mortalité prédite en fonction des scores APACHE II et SOFA.

## 6) Critères de jugement principal et secondaire

	Population globale (N= 122)	Patients non traités par digoxine (N= 112)	Patients traités par digoxine (N= 10)	<i>p</i>
Mortalité à J30, N (%)	36 (29,5)	35 (31)	1 (10)	0,160
Mortalité intra-hospitalière, N (%)	42 (34,4)	41 (36,6)	1 (10)	0,091
Assistance de longue durée à J30, N (%)	4 (3,3)	4 (3,5)	0 (0)	0,545
Transplantation J30, N (%)	2 (1,6)	2 (1,7)	0 (0)	0,671
BAV J30, N (%)	8 (6,6)	8 (7,1)	0 (0)	0,384
AVC J30, N (%)	3 (2,5)	3 (2,6)	0 (0)	0,602
Hémorragie J30, N (%)	38 (31,1)	37 (33)	1 (10)	0,113
Sepsis J30, N (%)	63 (51,6)	60 (53)	3 (30)	0,155
TV J30, N (%)	27 (22,1)	26 (23)	1 (10)	0,337
Durée d'hospitalisation en USI, jours	9 [5 ; 15]	9 [5 ; 14,75]	9,5 [7 ; 17,5]	0,891
Durée d'hospitalisation totale, jours	14 [8 ; 24]	14 [8 ; 24]	13,5 [7,75 ; 37,25]	0,875
Choc persistant à J30, N (%)	40 (32,8)	38 (33,9)	2 (20)	0,371

Tableau 6 : Critères de jugement principal et secondaire à J30.

Au sein du tableau 6, on retrouve le critère de jugement principal. On ne constatait pas de différence significative en terme de mortalité à 30 jours ( $p = 0,160$ ), ni en terme de mortalité hospitalière ( $p = 0,091$ ) Il existait en revanche une tendance qui se dessinait avec une mortalité de 31% dans le groupe traitement standard versus 10% dans le groupe digoxine. La figure 12 exprime cette différence de mortalité hospitalière en fonction du temps sous la forme d'une courbe de survie de Kaplan Meier, il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes avec  $p = 0,09$ .

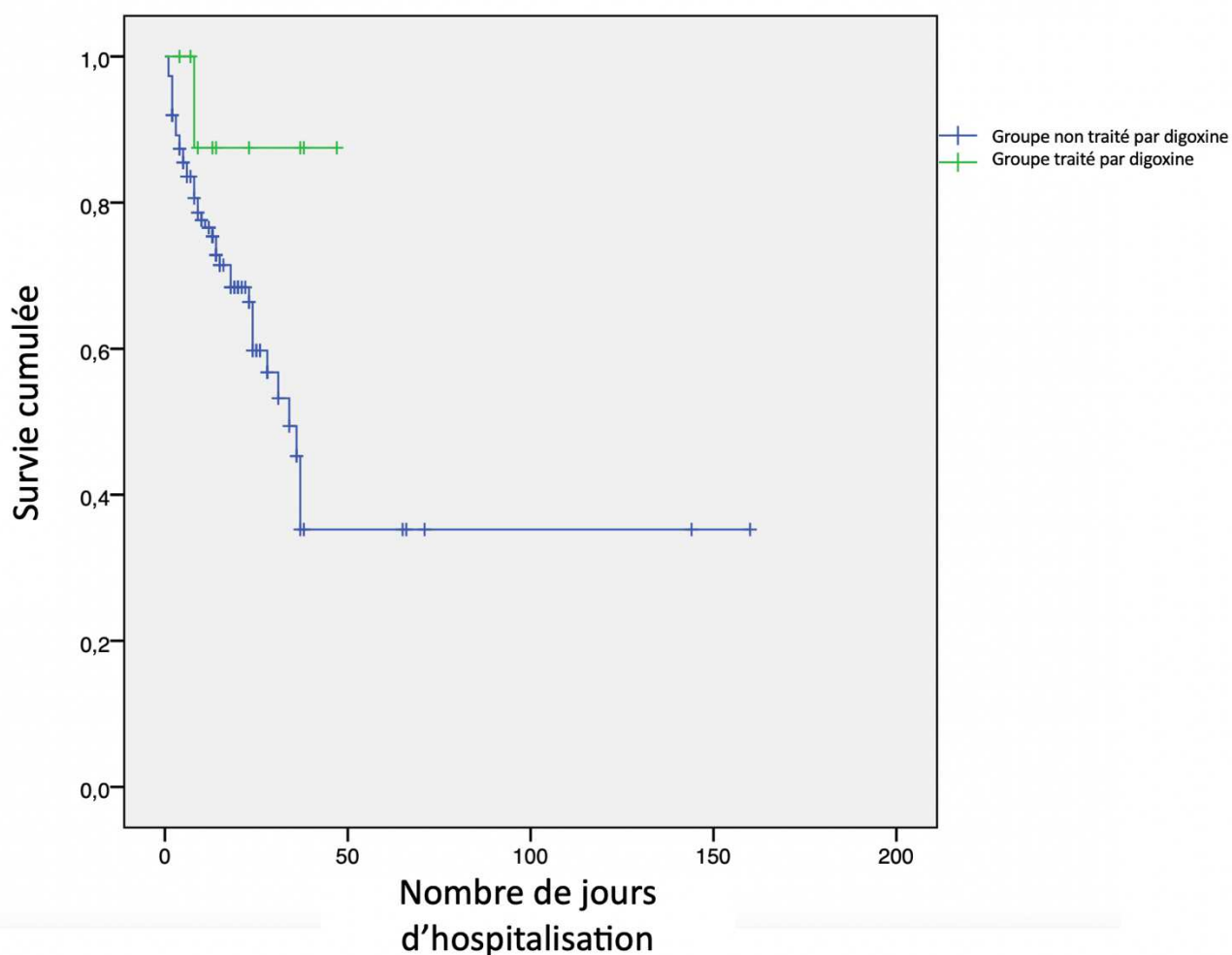


Fig. 12 : Courbe de Kaplan Meier pour toute cause de mortalité selon l'administration de digoxine (courbe rouge) ou non (courbe bleue).

Il n'y a pas non plus eu de différence significative en terme de survenue trouble du rythme (23% versus 10%,  $p = 0,337$ ) ni en terme de trouble de la conduction de haut degré (7,1% versus 0%,  $p = 0,384$ ) entre les deux groupes.

Nous n'avons pas non plus observé de différence significative concernant les complications (figure 13) au cours de l'hospitalisation qu'elles soient septiques (53% versus 30%,  $p = 0,155$ ), hémorragiques (33% versus 10%,  $p = 0,113$ ), ou vasculaires (2,6% d'AVC versus 0%,  $p = 0,602$ ).

La médiane de durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs était de 9 jours et la médiane de durée d'hospitalisation totale était de 14 jours sans différence significative entre les 2 groupes ( $p = 0,891$  et  $p = 0,875$ , respectivement).

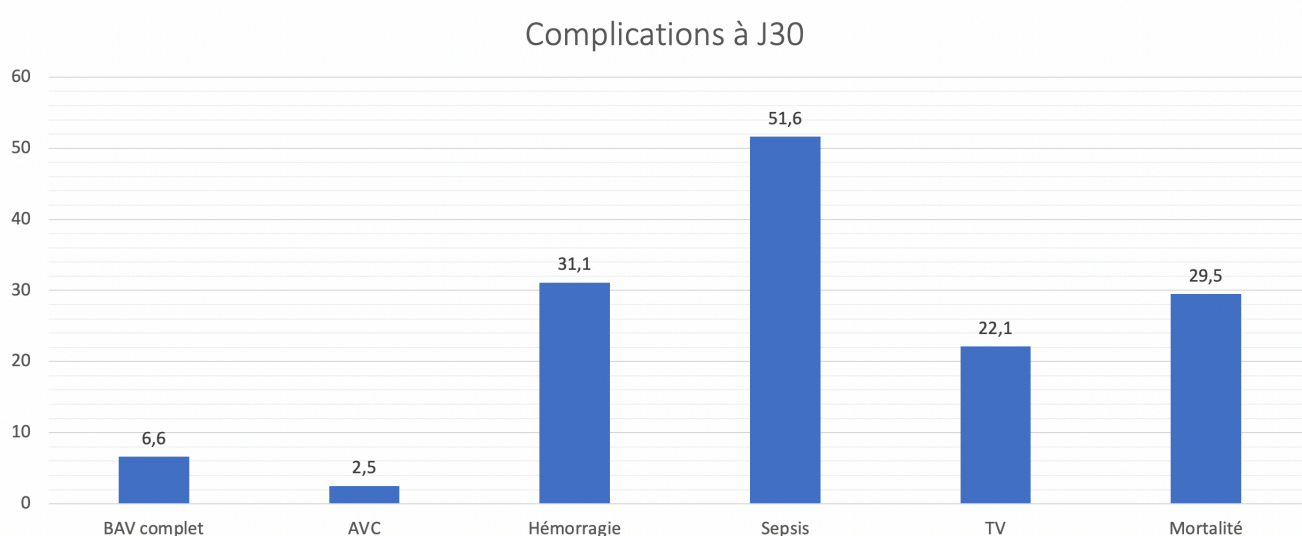


Fig. 13 : Complications survenues à J30

## 7) Analyses en sous-groupe

Dans le groupe des patients traités par digoxine, nous avons également réalisé des analyses en sous-groupe pour comparer la ScVO<sub>2</sub>, le taux de Nt-pro-BNP et la fréquence cardiaque entre l'introduction du traitement et le 5<sup>e</sup> jour du traitement (figure 14). Le délai médian d'introduction de la digoxine était de 4 jours [2,5 ; 6] et le dosage médian de digoxine entre J4 et J6 était de 0,6 ng/ml [0,5 ; 0,745].

On retrouve entre l'introduction et le 5<sup>e</sup> jour une augmentation significative de la ScVO<sub>2</sub> qui était de 45% [38 ; 57] à l'introduction et de 58% [53 ; 64] au 5<sup>e</sup> jour ( $p = 0,009$ ). De même on retrouve une diminution significative de l'activation neuro-hormonale avec des NT-pro-BNP à 12 945 ng/L à J0 et 3040 ng/L à J5 ( $p = 0,047$ ) et également une diminution de la fréquence cardiaque passant de 136 bpm à J0 à 108 bpm à J5 ( $p=0,032$ ).

Dans 70% des cas, la digoxine a été introduite pour aider aux sevrages de la dobutamine et dans 30% des cas elle a été introduite pour aider à l'introduction des traitements de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (en particulier les bêtabloquants) et a été stoppée avant la sortie du patient d'hospitalisation.

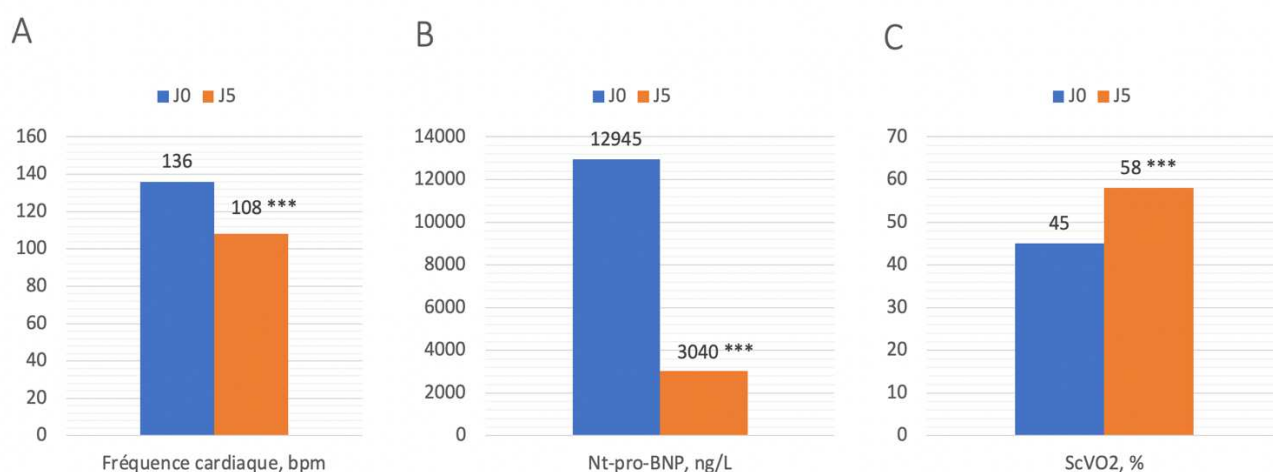


Fig. 14 : Effets de la Digoxine sur l'évolution de la fréquence cardiaque, de la ScVO<sub>2</sub> et du taux de Nt-pro-BNP entre J0 et J5.

Nous avons également analysé les médianes des taux d'hémoglobine, de pression partielle artérielle en oxygène artérielle (PaO<sub>2</sub>) ainsi que la dose de dobutamine reçue au moment de ces mesures (figure 15).

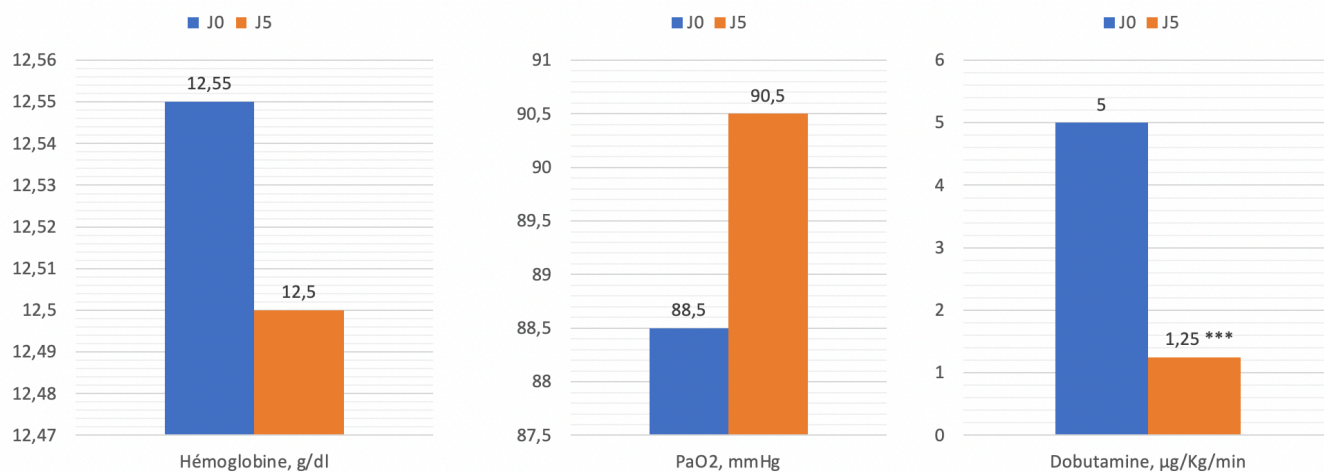


Fig. 15 : Mesures du taux d'hémoglobine, de pression partielle artérielle en oxygène et dose de dobutamine à J0 et J5 de l'introduction de digoxine.

Les taux d'hémoglobine (12,55 g/dl versus 12,5 g/dl,  $p = 0,925$ ) et de PaO<sub>2</sub> (88,50 mmHg versus 90,50 mmHg,  $p = 0,588$ ) ne différaient pas de manière significative entre nos deux groupes entre J0 et J5 de l'introduction de digoxine.

Cependant on observe une dose de dobutamine significativement inférieure au 5<sup>e</sup> jour de l'introduction de digoxine (5 µg/kg/min versus 1,25 µg/kg/min,  $p = 0,042$ ).



## Discussion

Même s'il existait une tendance en terme de mortalité hospitalière en faveur d'un traitement par digoxine dans la prise en charge du C.C., celle-ci n'était pas significative.

La mortalité du C.C reste à l'heure actuelle inacceptable, autour de 40 à 50% à un mois. Toute thérapeutique pouvant influencer le pronostic est donc d'intérêt majeur. Nous avons observé une mortalité globale intra-hospitalière de 34,4%, 36,6% dans le groupe standard et 10% dans le groupe digoxine ( $p=0,091$ ). Il est intéressant d'observer que les scores usuels utilisés en réanimation (APACHE II, SOFA) n'étaient pas discriminants pour prédire la mortalité chez nos patients cardiaques. En effet ces scores ont été créés afin évaluer la morbidité et la mortalité des patients admis pour la prise en charge de chocs septiques (42). Ils n'ont pas été évalués pour prédire la mortalité des C.C., et des facteurs pronostics importants comme le taux d'acide urique, de NT-pro-BNP ou la FEVG ne sont pas pris en compte (43).

L'utilisation de la digoxine dans l'insuffisance cardiaque sévère est supportée par ses potentiels effets hémodynamiques et l'amélioration des performances cardiaques. En effet, il a été démontré que la digoxine peut avoir un effet inotrope positif, cependant les études qui soutiennent ce propos ont utilisé des indices de contractilité ventriculaire comme une mesure directe de la force de contraction cardiaque chez des cœurs humains exposés à la digoxine (44). Cependant une différence majeure existe entre des indices de contractilité ventriculaire qui sont améliorés par la digoxine et les « réelles » performances cardiaques globales exprimées par les pressions de remplissage VG ou encore le débit cardiaque, pour lesquels les effets de la digoxine sont beaucoup plus discutés voire même incertains. Dans une étude menée par Cohn et al., l'administration de digoxine chez des patients insuffisants cardiaques chroniques sévères (stade III à IV de la NYHA) n'entraînait aucune amélioration réellement prévisible des performances cardiaques contrairement à ce qui a été auparavant décrit sur des indices isolés de contractilité

ventriculaire. L'effet inotrope de la digoxine ne peut donc pas se traduire par une amélioration systématique et prédictible des performances cardiaques en raison des différents mécanismes d'adaptation qui sont mis en place selon le niveau de gravité de l'insuffisance cardiaque, notamment des niveaux de résistances vasculaires systémiques mais également en fonction des médicaments vasopresseurs prescrits simultanément (37).

Les effets sur les performances cardiaques de la digoxine ont également été comparés à ceux de la dobutamine sur une série de patients victimes d'une décompensation cardiaque sévère compliquant un infarctus du myocarde. Les auteurs mettaient en avant les effets intéressants de la dobutamine au détriment de la digoxine : amélioration du débit cardiaque de 33%, diminution franche de la PAPO et des RVS. Par comparaison, la digoxine augmentait le débit cardiaque de seulement 9% et ne modifiait ni la PAPO, ni les RVS (45). L'évaluation de la réponse à la digoxine nécessite également de considérer ses actions au niveau des artérioles et des veinules. L'effet vasoconstricteur de la digoxine varie en fonction du temps mais également en fonction du niveau initial des RVS. Ainsi, des RVS basses induiront un effet vasoconstricteur du médicament alors que des RVS élevées entraîneront un effet plutôt vasodilatateur de la digoxine. Cette variation de réponse en fonction des RVS explique en partie les variations de réponses à la digoxine en fonction du niveau de gravité de l'insuffisance cardiaque et du degré de vasoconstriction périphérique (46). Dans notre étude, les RVS sont élevées dans les deux groupes avec une médiane de 2976 dynes-s-m<sup>2</sup>.cm<sup>-5</sup>. Cependant, il n'y a pas eu pour autant d'augmentation des effets indésirables dans le groupe digoxine.

Par ailleurs l'effet de la digoxine semble également varier en fonction de l'étiologie sous-jacente. Dans l'étude DIG publiée en 1997, les auteurs ont randomisé plus de 7000 patients entre un groupe digoxine et un groupe placebo et les ont suivis pendant 37 mois. Il existait une réduction du risque de décès et d'hospitalisation due à une dégradation de la fonction cardiaque de 10% dans le groupe cardiopathie non ischémique contre seulement 6% dans le groupe

cardiopathie ischémique (47). Cette différence peut être expliquée par un effet pro-arythmogène de la digoxine dans cette population.

Dans notre étude, nous n'avons pas réalisé de mesure directe du débit cardiaque mais estimé la variation de ce débit à partir de la ScVO<sub>2</sub>. Pour cela, nous avons vérifié qu'il n'y avait pas de modification significative du taux d'hémoglobine et de la pression partielle artérielle en oxygène afin que la ScVO<sub>2</sub> dépende alors des seules modifications du débit cardiaque. Dans notre étude, nous montrons que le taux de ScVO<sub>2</sub> est significativement plus élevé au 5<sup>ème</sup> jour de l'introduction de digoxine. Le niveau de variation du débit cardiaque chez nos patients est difficile à établir de façon certaine, mais il est probable que celui-ci ait augmenté de manière significative alors même que la dose de dobutamine est inférieure ( $p = 0,042$ ). La diminution des posologies de dobutamine alors même que la ScVO<sub>2</sub> s'améliore est un signal en faveur d'une aide de la digoxine dans le sevrage des drogues inotropes positives et constitue une piste intéressante.

Un autre fait important à soulever est une diminution significative du NT-pro-BNP au 5<sup>ème</sup> jour après introduction de la digoxine. Les peptides natriurétiques sont reconnus comme biomarqueurs quantitatifs de la sévérité de la cardiopathie sous-jacente (48). Leur concentration après traitement ont une forte valeur pronostique (49). L'effet bénéfique de la digoxine dans le cadre de l'insuffisance cardiaque est souvent attribué à l'atténuation des systèmes neuro-hormonaux et notamment sympathique (50). Cependant cette diminution des NT-pro-BNP est toujours à nuancer par le fait que la déplétion hydrosodée effectuée, tout comme l'introduction précoce d'IEC, d'ARAII ou de glifozines ont pu être responsable de cette amélioration biologique. Il aurait été intéressant de comparer cette diminution avec l'évolution du groupe traitement standard en tenant compte des médicaments co-administrés.

Dans la plupart des études de mortalité concernant l'emploi des digitaliques, la FEVG était modérément altérée (inférieure à 45%) alors que dans notre population la FEVG était au contraire

très basse (médiane à 14%) et avec une fréquence cardiaque élevée à l'entrée. On observe alors des résultats proches de l'étude DIG qui retrouvait une diminution de la mortalité et des hospitalisations qui semblait plus importante chez les patients insuffisants cardiaques les plus graves (47). Il existait en effet une réduction de risque de 30% (IC 95% : 0,61 à 0,79) pour les patients stade III à IV de la NYHA contre 22% (IC 95% : 0,7 à 0,87) pour les patients stade I ou II et une réduction de risque de 32% (IC 95% : 0,6 à 0,77) pour les patients ayant une FEVG inférieure à 25% contre 20% (IC 95% : 0,72 à 0,89) pour les patients ayant une FEVG entre 25 et 45%.

En dehors de l'AOMI et de la FA qui étaient plus présentes dans le groupe digoxine (30% versus 9%,  $p = 0,039$  et 60% versus 21%,  $p = 0,007$ ), nous n'avons pas montré de différence significative entre nos populations. Il existait cependant des différences (non significatives) qui tendent à montrer que le groupe digoxine était plus grave sur certains points. En effet, un antécédent de cardiopathie connue était noté pour plus de 80% des patients dans le groupe digoxine versus 57% dans le groupe contrôle, or il est admis que la mortalité associée à une décompensation d'une cardiopathie connue est supérieure à celle constatée lors d'une décompensation cardiaque inaugurale (51). De même les patients du groupe digoxine présentaient une FEVG plus altérée, une oreillette gauche plus dilatée ainsi qu'un diamètre télédiastolique du VG plus important témoignant d'une cardiopathie sous-jacente probablement plus évoluée et d'un pronostic plus sombre en apparence (52).

A la lumière de ces constatations, on peut émettre l'hypothèse que les patients à qui nous avons administré de la digoxine présentaient une insuffisance cardiaque plus avancée. La réalisation de 30% de cathétérisme cardiaque droit chez les patients ayant reçu le traitement en question contre 18,7% des patients du groupe standard nous évoque le fait que les patients traités étaient plus graves. La persistance de l'état de choc à J30 d'un tiers de la population globale malgré les mesures mises en œuvre ainsi que le faible taux de patients ayant eu recours à une

stratégie lourde d'insuffisance cardiaque semblaient évoquer le fait d'être en présence de patients atteints d'insuffisance cardiaque réfractaire potentiellement dépassées pour lesquelles le traitement par digoxine serait l'ultime alternative thérapeutique. Ceci peut donc créer un biais de confusion liée à l'indication même du traitement par digoxine, en masquant un effet potentiel chez des patients moins graves. Pour autant, on constatait dans le groupe traité par digoxine un nombre plus faible de chocs réfractaires (20% dans le groupe digoxine versus 33,9% dans le groupe contrôle,  $p = 0,371$ ) ce qui peut nous faire évoquer un intérêt potentiel notamment dans le sevrage des drogues vasoactives.

Une autre problématique est celle de la gestion de la tachycardie supra-ventriculaire dans le cadre du C.C.. En effet, après un effet bénéfique visant une restauration d'un débit cardiaque adéquat devant une altération du VES, la tachycardie supra-ventriculaire devient délétère avec une perte de la systole atriale et de la diastole ventriculaire, une élévation des pressions de remplissage VG ce qui conduit à une chute de la pression artérielle et du débit cardiaque. Le but de notre prise en charge est de restaurer une cadence ventriculaire adéquate afin de normaliser la contractilité cardiaque. La question se pose alors de la stratégie thérapeutique à conduire devant un choc cardiogénique traité de manière standard avec une fréquence cardiaque rapide inadapté, dont on peut préjuger si celle-ci est devenue délétère pour le patient. Les options thérapeutiques sont maigres en cas de contre-indication aux stratégies de contrôle du rythme ou de la fréquence cardiaque, notamment en cas d'instabilité hémodynamique par exemple. L'intérêt de la digoxine comme un thérapeutique chronotrope négative permettrait d'obtenir une cadence ventriculaire adéquate. Aucune étude robuste n'est venue assoir l'intérêt de la digoxine dans cette indication précise.

Une limite majeure des digitaliques reste leur fenêtre thérapeutique étroite et la survenue potentielle de complications graves. Une sous-analyse de l'essai DIG nous apprend que des taux supérieur à 1,2 ng/ml étaient associés à un excès d'évènements indésirables et de décès (53).

L'étude ATRIA-CVNR a regardé l'association entre l'introduction de digoxine chez des patients nouvellement diagnostiqués en FA et le risque d'hospitalisation et de décès. La mortalité à 6 mois était 4 fois supérieure dans le groupe digoxine. Parmi les patients, 30% n'avait jamais eu de dosage de la digoxinémie. Cette absence de surveillance était associée à un excès de mortalité avec une digoxinémie significativement plus élevée chez les patients décédés (1,151 vs 0,935 ng/ml,  $p < 0,001$ ) (54). Dans notre étude, la digoxinémie médiane à J5 était de 0,6 ng/ml et il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant les effets indésirables potentiellement imputables au traitement, comme les troubles de la conduction ou les troubles du rythme ventriculaire.

Enfin, au décours du C.C. ou d'un épisode d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, l'introduction précoce des traitements de l'insuffisance cardiaque, en conditions optimales de volémie et d'hémodynamique, a un impact pronostique absolument capital. La mise en route d'un traitement bêtabloquant, malgré ces bénéfices indiscutables, peut s'accompagner d'une aggravation transitoire de l'IC voire la résurgence d'un état de C.C.. La digoxine, du fait de ses effets hémodynamiques même modestes, pourrait ici se dessiner une place en pont vers l'introduction et à la meilleure tolérance des bêtabloquants mais ceci nécessite des études complémentaires.

Notre étude est la première à s'intéresser aux bénéfices potentiels des digitaliques dans la prise en charge du C.C.. Cependant, elle comporte un certain nombre de biais majeurs. Tout d'abord, son caractère observationnel, monocentrique et rétrospectif conduit à des biais inhérents à ce type d'étude. Le recueil des données est parfois complexe et peut parfois être imprécis. Il peut également exister des données manquantes, ayant pu influencer les analyses finales. Le faible nombre de patients inclus et la disparité importante entre les groupes est également à prendre en compte dans les analyses et constitue la principale limite. Enfin, il n'est pas exclu que les conclusions soient différentes dans une population plus importante, moins sévère, ou encore plus ciblée notamment en terme de phénotype ou d'étiologie.

## Conclusion

Notre étude n'a pas mis en évidence de manière significative une diminution de la mortalité à court terme chez les patients ayant reçu un traitement par digoxine en sus du traitement usuel au cours d'un état de C.C.. L'emploi de cette molécule à des dosages faibles (et sous surveillance) chez nos patients n'a pas entraîné de complication particulière. Des signaux intéressants comme un potentiel impact au cours du sevrage de la dobutamine, l'atténuation de l'activation neuro-hormonale des patients traités ou encore une aide à l'introduction des thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque nécessitent des études adéquates de plus grande envergure afin de déterminer le rôle des digitaliques dans ce type de population au pronostic encore effroyable à l'heure actuelle.



## Références

1. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med.* juin 2018;44(6):760-73.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 21 sept 2021;42(36):3599-726.
3. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* oct 2017;19(10):1242-54.
4. Furer A, Wessler J, Burkhoff D. Hemodynamics of Cardiogenic Shock. *Interv Cardiol Clin.* juill 2017;6(3):359-71.
5. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* juin 2009;28(6):535-41.
6. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1315-41.

7. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1 juill 2019;94(1):29-37.
8. Shah M, Patnaik S, Patel B, Ram P, Garg L, Agarwal M, et al. Trends in mechanical circulatory support use and hospital mortality among patients with acute myocardial infarction and non-infarction related cardiogenic shock in the United States. *Clin Res Cardiol.* avr 2018;107(4):287-303.
9. Berg DD, Bohula EA, van Diepen S, Katz JN, Alviar CL, Baird-Zars VM, et al. Epidemiology of Shock in Contemporary Cardiac Intensive Care Units: Data From the Critical Care Cardiology Trials Network Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* mars 2019;12(3):e005618.
10. Delmas C, Roubille F, Lamblin N, Bonello L, Leurent G, Levy B, et al. Baseline characteristics, management, and predictors of early mortality in cardiogenic shock: insights from the FRENSHOCK registry. *ESC Heart Fail.* 31 déc 2021;9(1):408-19.
11. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic Shock: Current Concepts and Improving Outcomes. *Circulation.* 5 févr 2008;117(5):686-97.
12. La relation pression-volume – Echocardioblog [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://echocardioblog.com/2016/07/la-relation-pression-volume/>
13. Di Rienzo M, Parati G, Radaelli A, Castiglioni P. Baroreflex contribution to blood pressure

and heart rate oscillations: time scales, time-variant characteristics and nonlinearities. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci.* 13 avr 2009;367(1892):1301-18.

14. Prondzinsky R, Unverzagt S, Lemm H, Wegener NA, Schlitt A, Heinroth KM, et al. Interleukin-6, -7, -8 and -10 predict outcome in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* mai 2012;101(5):375-84.

15. Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, Anker SD. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol.* déc 1999;72(1):3-10.

16. Zhang C, Xu X, Potter BJ, Wang W, Kuo L, Michael L, et al. TNF-alpha contributes to endothelial dysfunction in ischemia/reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mars 2006;26(3):475-80.

17. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 17 oct 2017 [cité 8 juin 2022];136(16). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000525>

18. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 4 oct 2012;367(14):1287-96.

19. Levy B, Bastien O, Bendjelid K, Cariou A, Chouihed T, Combes A, et al. Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. *Ann Intensive Care.* 1 juill 2015;5:17.

20. Pilarczyk K, Werdan K, Russ M, Thiele H, Michels G, Boeken U, et al. The German-Austrian S3 Guideline « Cardiogenic Shock Due to Myocardial Infarction: Diagnosis, Monitoring, and Treatment ». *Thorac Cardiovasc Surg.* déc 2021;69(8):684-92.
21. Møller MH, Claudius C, Junttila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, et al. Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand.* nov 2016;60(10):1347-66.
22. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure: The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2 mai 2007;297(17):1883.
23. Cholley B, Caruba T, Grosjean S, Amour J, Ouattara A, Villacorta J, et al. Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass. *JAMA.* 8 août 2017;318(6):548-56.
24. Katz JN, Stebbins AL, Alexander JH, Reynolds HR, Pieper KS, Ruzyllo W, et al. Predictors of 30-day mortality in patients with refractory cardiogenic shock following acute myocardial infarction despite a patent infarct artery. *Am Heart J.* oct 2009;158(4):680-7.
25. Levy B, Buzon J, Kimmoun A. Inotropes and vasopressors use in cardiogenic shock: when, which and how much? *Curr Opin Crit Care.* août 2019;25(4):384-90.
26. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J.* 21 août

2019;40(32):2671-83.

27. Iisalo E. Clinical Pharmacokinetics of Digoxin: Clin Pharmacokinet. 1977;2(1):1-16.
28. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: Pharmacology and toxicology—A review. Environ Toxicol Pharmacol. oct 2020;79:103400.
29. Kirilmaz B, Saygi S, Gungor H, Onsel Turk U, Alioğlu E, Akyuz S, et al. Digoxin intoxication: An old enemy in modern era. J Geriatr Cardiol JGC. sept 2012;9(3):237-42.
30. Bensakhria A. Chapitre 7 | Digitaliques. :5.
31. 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. 1 janv 2019;123(1):69-74.
32. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA. 19 févr 2003;289(7):871-8.
33. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 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. 1 févr 2021;42(5):373-498.
34. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. Eur Heart J. 21 juill 2015;36(28):1831-8.

35. 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(3):e0193924.
36. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 20 févr 1997;336(8):525-33.
37. Cohn K, Selzer A, Kersh ES, Karpman LS, Goldschlager N. Variability of hemodynamic responses to acute digitalization in chronic cardiac failure due to cardiomyopathy and coronary artery disease. *Am J Cardiol*. avr 1975;35(4):461-8.
38. Gheorghide M, St. Clair J, St. Clair C, Beller GA. Hemodynamic effects of intravenous digoxin in patients with severe heart failure initially treated with diuretics and vasodilators. *J Am Coll Cardiol*. 1 avr 1987;9(4):849-57.
39. Lévy B, Bastien O, Bendjelid K, Cariou A, Chouihed T, Combes A, et al. Prise en charge du choc cardiogénique chez l'adulte. *Réanimation*. sept 2014;23(5):548-57.
40. Schulman S, Kearon C, Scientific the SOCOAOT, Thrombosis SC of the ISO, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4.
41. Mukai A, Suehiro K, Kimura A, Tanaka K, Yamada T, Mori T, et al. Effect of Systemic Vascular Resistance on the Reliability of Noninvasive Hemodynamic Monitoring in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. juin 2021;35(6):1782-91.

42. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 27 nov 2019;23:374.
43. Okazaki H, Shirakabe A, Hata N, Yamamoto M, Kobayashi N, Shinada T, et al. New scoring system (APACHE-HF) for predicting adverse outcomes in patients with acute heart failure: Evaluation of the APACHE II and Modified APACHE II scoring systems. *J Cardiol*. 1 déc 2014;64(6):441-9.
44. Braunwald E, Bloodwell RD, Goldberg LI, Morrow AG. STUDIES ON DIGITALIS. IV. OBSERVATIONS IN MAN ON THE EFFECTS OF DIGITALIS PREPARATIONS ON THE CONTRACTILITY OF THE NON-FAILING HEART AND ON TOTAL VASCULAR RESISTANCE. *J Clin Invest*. janv 1961;40(1):52-9.
45. Goldstein RA, Passamani ER, Roberts R. A Comparison of Digoxin and Dobutamine in Patients with Acute Infarction and Cardiac Failure. *N Engl J Med*. 9 oct 1980;303(15):846-50.
46. Cohn JN, Tristani FE, Khatri IM. Cardiac and peripheral vascular effects of digitalis in clinical cardiogenic shock. *Am Heart J*. sept 1969;78(3):318-30.
47. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 20 févr 1997;336(8):525-33.
48. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31.
49. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, Reyes EM, Shaw LK, O'Connor CM, et al. Admission, Discharge, or Change in BNP and Long-term Outcomes: Data from OPTIMIZE-HF Linked to

Medicare Claims. *Circ Heart Fail.* sept 2011;4(5):628-36.

50. Spencer AP. Digoxin in heart failure. *Crit Care Nurs Clin North Am.* déc 2003;15(4):447-52.

51. Younis A, Mulla W, Goldkorn R, Klempfner R, Peled Y, Arad M, et al. Differences in Mortality of New-Onset (De-Novo) Acute Heart Failure Versus Acute Decompensated Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol.* 15 août 2019;124(4):554-9.

52. Ye Q, Zhang J, Ma L. Predictors of all-cause 1-year mortality in myocardial infarction patients. *Medicine (Baltimore).* 17 juill 2020;99(29):e21288.

53. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2 août 2005;46(3):497-504.

54. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, et al. Digoxin and Risk of Death in Adults with Atrial Fibrillation: The ATRIA-CVRN Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* févr 2015;8(1):49-58.



**AUTEUR : Nom : COOREVITS**

**Prénom : Yoann**

**Date de soutenance : Jeudi 29 septembre 2022**

**Titre de la thèse : Impact d'un traitement par digoxine au cours du choc cardiogénique : étude rétrospective monocentrique**

**Thèse - Médecine - Lille « 2022 »**

**Cadre de classement : Cardiologie**

**DES + FST/option : Médecine cardio-vasculaire**

**Mots-clés : Choc cardiogénique, digoxine, mortalité**

**Introduction :** Le choc cardiogénique est une pathologie fréquente et sa mortalité reste à l'heure actuelle élevée. La digoxine a longtemps été utilisée auparavant dans l'insuffisance cardiaque pour ses propriétés inotropes positives et chronotropes négatives. Notre étude a pour but d'explorer son intérêt dans la prise en charge des patients en choc cardiogénique et réfractaires aux thérapeutiques usuelles.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une rétrospective monocentrique, incluant l'ensemble des patients admis dans le service des Urgences et Soins Intensifs cardiologiques du CHRU de Lille du 1<sup>er</sup> juin au 31 décembre 2021. Nous avons comparé les caractéristiques des patients ainsi que la mortalité à J30 et hospitalière selon le statut traitement par digoxine ou traitement standard. Les données hémodynamiques rapportées dans le groupe digoxine ont également été analysées entre le premier et le 5<sup>e</sup> jour de l'introduction du traitement.

**Résultats :** 122 patients ont été analysés et répartis en deux groupes. Il y avait plus de fibrillation atriale dans le groupe digoxine par rapport au groupe contrôle (70% versus 33,9%,  $p = 0,024$ ). Les données échocardiographiques mettaient en avant une cardiopathie sous-jacente plus avancée dans le groupe digoxine avec une FEVG fortement altérée (14,5% versus 25%,  $p = 0,007$ ), un diamètre télédiastolique du VG plus élevé (63 mm versus 56 mm,  $p = 0,045$ ), ainsi qu'une oreillette gauche plus dilatée (38 cm<sup>2</sup> versus 24 cm<sup>2</sup>,  $p = 0,113$ ). La mortalité à 30 jours n'était pas significativement différente entre nos groupes (10% dans le groupe digoxine versus 31% dans le groupe traitement standard,  $p = 0,160$ ), de même que la mortalité hospitalière (10% dans le groupe digoxine versus 26,6% dans le groupe contrôle,  $p = 0,091$ ). Par ailleurs on retrouvait une amélioration de la ScVO<sub>2</sub> passant de 45% à 58% au 5<sup>e</sup> jour de l'introduction ( $p = 0,009$ ) alors même que le taux d'hémoglobine et la pression partielle artérielle en oxygène étaient stables. On notait également une diminution de l'activation neuro-hormonale, les NT-pro-BNP diminuant de 12945 ng/L au premier jour à 3040 ng/L au 5<sup>e</sup> jour de l'introduction de digoxine ( $p = 0,047$ ).

**Discussion :** Il existait une tendance en terme de mortalité hospitalière en faveur d'un traitement par digoxine mais sans différence significative ( $p = 0,091$ ). Nous avons introduit un traitement par digoxine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque avancée. Nous avons observé une amélioration hémodynamique et une atténuation de l'activation neuro-hormonale. Ces constatations nous font évoquer la possibilité d'une place pour la digoxine dans l'aide au sevrage des drogues inotropes positives ainsi que dans l'aide à l'introduction des traitements de l'insuffisance cardiaque et notamment des bêtabloquants. Des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer le rôle de la digoxine dans la prise en charge de cette population de patients insuffisants cardiaques sévères.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Nicolas LAMBLIN**

**Assesseurs : Pr Gilles LEMESLE, Dr Guillaume GANTOIS, Dr Basile VERDIER**

**Directeur de thèse : Dr Guillaume SCHURTZ**