Revues générales

Quelle place pour l'ivabradine et la digoxine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ?

RÉSUMÉ : Dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, un des facteurs pronostiques importants à prendre en compte est la fréquence cardiaque. Pour la contrôler, le traitement recommandé de base est représenté par les bêtabloquants. Mais si elle persiste au-delà de 70 battements par minute, l'ivabradine a démontré un effet favorable sur la morbi-mortalité qui s'ajoute à celui des bêtabloquants, sans compter son intérêt dans l'étiologie ischémique.
La digoxine peut être envisagée en cas de fibrillation atriale mais aussi en rythme sinusal, même si les recommandations européennes la considèrent comme une thérapie de dernier recours. Il conviendra seulement de maintenir la digoxinémie ≤ 0,9 ng/mL.

Y. JUILLIÈRE
Cardiologie, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, CHRU Nancy-Brabois, VANDŒUVRE-LES-NANCY.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection réduite (IC-FER) s'est compliqué au fil du temps, du fait des nombreux résultats positifs des grands essais thérapeutiques concernant les grandes classes médicamenteuses ou les nouvelles technologies. Si les buts physiopathologiques sont d'éviter les apports hydrosodés trop importants, faciliter le travail cardiaque, augmenter la contractilité myocardique et éviter l'effort cardiaque excessif tout en traitant les facteurs responsables, le but principal du traitement reste la réduction de morbi-mortalité ainsi que la prévention des pathologies conduisant à l'IC ou de la survenue de l'IC lorsque ces pathologies existent.

Les recommandations thérapeutiques imposent la triple association diurétique, bêtabloquant et inhibiteur de l'enzyme de conversion à laquelle on associe, si les patients sont toujours symptomatiques avec une fraction d'éjection ≤ 35 %, la prescription d'un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes. Ensuite, en cas de persistance des symptômes, le schéma thérapeutique propose un choix entre trois possibilités : les nouveaux inhibiteurs mixtes des récepteurs à l'angiotensine 2 et de la néprilysine, la resynchronisation et l'ivabradine [1].

Importance du contrôle de la fréquence cardiaque

La prise en compte de la persistance d'une fréquence cardiaque élevée ≥ 70 bpm chez des patients en rythme sinusal est nécessaire dans la stratégie thérapeutique de l'IC-FER. L'étude SHIFT a bien démontré le rôle prédictif de mortalité de la fréquence cardiaque dans l'IC-FER avec une mortalité qui s'élève en fonction de l'accroissement de la valeur de fréquence cardiaque [2]. Si

Revues générales

on prend en compte le groupe placebo de l'étude BEAUTIFUL comparant placebo et ivabradine chez des patients coronariens avec dysfonction ventriculaire gauche, on constate que les patients avec une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm ont une morbi-mortalité significativement plus sévère que les patients avec une fréquence cardiaque < 70 bpm [3].

De même, dans l'IC aiguë, selon les données du registre français OFICA, la mortalité est dépendante de la valeur de fréquence cardiaque du patient à sa sortie de l'hôpital avec 40 % d'augmentation de mortalité à 1 an entre les patients sortant avec une fréquence cardiaque à 65 bpm et ceux sortant avec plus de 80 bpm (***fig. 1***). On retrouve des résultats similaires dans l'étude EVEREST avec, à partir d'une fréquence cardiaque de 70 bpm, un risque de mortalité globale progressivement incrémenté pour chaque augmentation de 5 bpm de fréquence cardiaque à 1 ou 4 semaines après la sortie de l'hôpital [4].

Les bêtabloquants ont un rôle incontestable dans le contrôle de la fréquence cardiaque. Toutefois, pour un même bêtabloquant, la posologie nécessaire pour un contrôle efficace est extrêmement variable en fonction des patients. Dans MERIT-HF [5], la baisse d'une fréquence cardiaque en dessous de 70 bpm pouvait être obtenue pour une posologie moyenne de 75 mg/j pour certains patients alors que d'autres nécessitaient une posologie moyenne de 192 mg/j. Ces différences de sensibilité à l'action bêtabloquante expliquent pourquoi certains patients en rythme sinusal continuent à présenter une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm malgré une posologie considérée comme optimale. La stratégie thérapeutique recommandée propose plusieurs solutions d'importance apparemment inégale.

Prescription d'ivabradine

Les recommandations européennes proposent l'utilisation de l'ivabradine chez les patients toujours symptomatiques malgré les 4 classes majeures recommandées et en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm. Cette recommandation est basée sur l'étude SHIFT [6] démontrant une réduction de morbi-mortalité extrêmement importante avec l'ivabradine en relation avec la réduction de la fréquence cardiaque obtenue dans le groupe traité. Ces données ont été validées par une étude *post-hoc* confirmant l'existence d'une efficacité croissante de l'ivabradine au fil du temps sur la réduction des hospitalisations de toutes causes [7].

Le ralentissement de la fréquence cardiaque par l'ivabradine est dû à un ralentissement de la pente de dépolarisation diastolique lente induite par le médicament en inhibant le canal If. Les effets de l'ivabradine diffèrent de ceux des bêtabloquants. Les bêtabloquants diminuent la fréquence cardiaque mais réduisent également le volume d'éjection, le débit cardiaque et la pression artérielle alors que l'ivabradine, malgré son action sur la fréquence cardiaque, augmente le volume d'éjection et n'a pas d'effet sur le débit cardiaque et la pression artérielle. Mais en associant les deux classes médicamenteuses, on constate un effet accru sur la réduction de fréquence cardiaque avec amélioration des symptômes, de la distance de marche de 6 minutes et de la fraction d'éjection.

C'est pourquoi les recommandations proposent d'utiliser l'ivabradine pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC ou de mortalité cardiovasculaire chez les patients qui demeurent symptomatiques avec une fraction d'éjection ≥ 35 %, en rythme sinusal, avec une fréquence cardiaque de repos ≥ 70 bpm malgré un traitement standard optimal. L'ivabradine est aussi recommandée chez les patients qui ne tolèrent pas, ou qui ont des contre-indications aux bêtabloquants.

De plus, l'étiologie principale dans l'IC-FER est la cardiopathie ischémique dans 40 à 45 % des cas. Or, l'ivabradine a montré son efficacité chez les patients coronariens stables avec dysfonction ventriculaire gauche systolique en termes de réduction des hospitalisations pour infarctus du myocarde ou

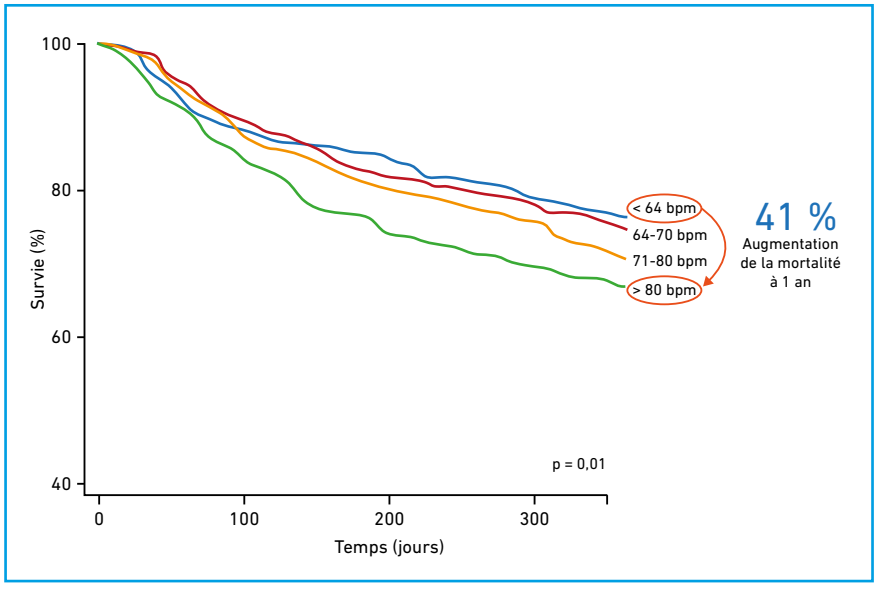

Fig. 1 : L'augmentation de la fréquence cardiaque à la sortie de l'hôpital après insuffisance cardiaque aiguë est un facteur prédictif indépendant de la mortalité à 1 an (selon Logeart D *et al.*, pour les investigateurs du registre OFICA. *Eur Heart J*, 2012;33 (abstr suppl) : 485).

angor instable avec une diminution du recours à une revascularisation coronarienne, même s'il existe un effet neutre sur les critères durs de morbi-mortalité. Cela a abouti à recommander l'ivabradine en tant que traitement anti-angineux chez les patients IC avec cardiopathie ischémique [1].

Prescription de digoxine

En matière de réduction de fréquence cardiaque, il existe aussi la possibilité d'utiliser la digoxine. Cependant, les recommandations européennes proposent cet usage en tout dernier recours, au même titre que la transplantation cardiaque ou l'assistance ventriculaire. Pourtant, elle est recommandée en cas de fibrillation atriale. Et depuis l'étude DIG [8], on sait que la digoxine diminue très largement la mortalité par IC et le critère mixte mortalité ou hospitalisations pour IC dans l'IC-FER en rythme sinusal, même s'il n'existe qu'un effet neutre sur la mortalité globale.

On peut noter une évolution curieuse des recommandations européennes concernant la digoxine dans l'IC au cours des 15 dernières années [9]. En 2001, la Société Européenne recommandait uniquement la digoxine en cas de fibrillation atriale. En 2005, en plus de son utilisation en fibrillation atriale, la digoxine était recommandée pour réduire les hospitalisations chez les patients en rythme sinusal (classe IIa, niveau d'évidence A). En 2008, la recommandation perdure avec toutefois un niveau d'évidence qui devient de grade B. En 2012, la digoxine figure toujours dans les recommandations européennes mais apparaît en tout dernier recours de la stratégie thérapeutique proposée. Ces dernières recommandations ont été maintenues pour 2016.

On peut se demander ce qui explique toutes ces variations de recommandations et de niveaux de preuve quand on sait qu'il n'y a eu aucune nouvelle étude avec la digoxine depuis 1997. Soit les recommandations considèrent l'étude DIG comme significativement intéressante à prendre en compte et le niveau de recommandation doit être celui de 2005 mais dès le début des années 2000, soit elles ne retiennent pas l'étude DIG et le niveau de recommandation doit être celui de 2016. Il faut bien reconnaître que toutes ces fluctuations constatées apparaissent largement infondées !

Ces recommandations peu favorables au produit expliquent pourquoi les taux de prescription de digoxine diminuent au fil des années, que ce soit chez les patients en fibrillation atriale ou chez les patients en rythme sinusal [10]. Pourtant, la digoxine a été utilisée comme traitement de base dans tous les grands essais qui ont mené à la démonstration de l'efficacité de tous les produits recommandés dans l'IC, qu'il s'agisse des bloqueurs du système rénine-angiotensine, des bêtabloquants ou même des produits technologiques (stimulateurs multisites ou défibrillateurs implantables) (***fig. 2***).

Depuis le début des années 1990, on sait très bien que les patients IC qui reçoivent de la digoxine et chez lesquels on l'arrête présentent une dégradation de leur état clinique et de leur capacité à l'effort [9]. De même, lors d'un traitement chronique par digoxine, la fraction d'éjection est discrètement augmentée chez les patients avec digoxinémie < 1,2 ng/L, mais elle s'effondre lorsqu'on arrête la digoxine avec aggravation de l'IC [9]. Il a bien été montré que l'efficacité de la digoxine s'exerce à des valeurs de digoxinémie très basses, entre 0,5 et 0,9 ng/mL, entraînant alors réduction de mortalité toutes causes, réduction des hospitalisations toutes causes et réduction des hospitalisations pour IC. Cette valeur seuil de 0,9 ng/mL est valable pour tous les patients, sachant que les femmes sont plus sensibles à la digoxinémie imposant de ne pas dépasser ce seuil de 0,9 ng/ml alors que, chez les hommes, celui-ci peut-être discrètement plus élevé allant jusqu'à 1,1 ng/mL [11].

Finalement, l'efficacité de la digoxine s'apparente étroitement à celle que l'on peut obtenir avec l'ivabradine en termes de réduction de morbi-mortalité si on compare les 2 grands essais SHIFT et DIG [12]. Toutefois, l'ivabradine présente l'avantage d'avoir été testée chez des patients recevant les drogues classiques recommandées, ce qui n'était pas le cas dans l'étude DIG, même si la digoxine représentait le traitement de base associé à tous les traitements recommandés lors des grands essais positifs.

CONSENSUS	92 %	CIBIS II	53 %	ELITE II	50 %	MADIT	58 %
V-HeFT-I	100 %	CIBIS III	33 %	Val-HeFT	67 %	MADIT-II	57 %
V-HeFTII	100 %	MERIT-HF	63 %	VALIANT	?? %	AVID	46 %
SOLVD T	66 %	US Carv Trial	91 %	CHARM-A	45 %	SCD-HeFT	63 %
SOLVD P	12 %	COPERNICUS	67 %	CHARM-I	58 %	COMPANION	?? %
SAVE	25 %	CAPRICORN	?? %	CHARM-P	28 %	CARE-HF	43 %
AIRE	12 %	SENIORS	39 %	I-Preserve	13 %	SHIFT	22 %
TRACE	26 %	BEST	93 %	RALES	75 %	A-HeFT	59 %
ATLAS	?? %	COMET	61 %	EPHESUS	?? %	GESICA	77 %
OVERTURE	59 %	RECOVER	55 %	EMPHASIS	27 %	CORONA	34 %
PEP-CHF	11 %	RENAISSANCE	83 %			ANDROMEDA	31 %
		V-HeFT-III	75 %			HF-Action	43 %
		PRAISE	99 %				

Fig. 2 : Pourcentage de prescription de la digoxine dans les études cliniques dans l'insuffisance cardiaque (pourcentage moyen : 55 %).

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La fréquence cardiaque est un facteur pronostique majeur dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.
- Les bêtabloquants constituent le traitement recommandé de base en association aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- L'ivabradine réduit la morbi-mortalité en cas de rythme sinusal et de fréquence cardiaque ≥ 70 bpm avec un rôle anti-angineux dans l'étiologie ischémique.
- La digoxine doit être considérée en cas de fibrillation atriale.
- La digoxine peut avoir un intérêt en rythme sinusal si on s'assure d'une digoxinémie ≤ 0,9 ng/mL.

Ces dernières années, de nombreuses méta-analyses ou analyses par score de propension ont cherché à confirmer ou infirmer le rôle de la digoxine dans l'IC en rythme sinusal. Certaines montrent que, quelle que soit la sévérité des patients, la prescription de digoxine est associée à une diminution de la survie. Ainsi, une méta-analyse très importante, regroupant tous les grands essais utilisant la digoxine chez des patients en fibrillation atriale ou en IC et rythme sinusal [13], retrouve une surmortalité en cas de prescription de digoxine. Toutefois, si on ne prend en compte que les patients en rythme sinusal avec IC, l'effet délétère sur la mortalité apparaît non significatif.

À l'opposé, certaines autres études montrent une réduction très nette de la mortalité chez des patients recevant de la digoxine [14]. L'ensemble de ces résultats discordants pourrait être lié à un effet différent de la digoxine chez les patients en IC ou en fibrillation atriale [15]. En IC, la digoxine diminue la fréquence cardiaque, a un effet neutre sur la mortalité mais réduit les hospitalisations. En présence d'une fibrillation atriale, la digoxine réduit aussi la fréquence cardiaque mais n'a pas d'effet démontré sur la mortalité ou les hospitalisations. Les différences d'effet pourraient s'expliquer par la différence des taux sériques nécessaires à atteindre pour obtenir l'effet recherché : une faible digoxinémie (0,5 à 0,9 ng/mL) pour obtenir un effet favorable dans l'IC mais un taux plus élevé (1,2 à 1,4 ng/mL) pour pouvoir contrôler le rythme en cas de fibrillation atriale [16]. La vraie question demeure : "Que faire pour les patients en IC avec fibrillation atriale ?" La digoxine baisse la fréquence cardiaque avec un effet probablement neutre sur la mortalité et sans effet démontré sur les hospitalisations du fait de variations importantes entre les digoxinémies.

Il convient enfin de savoir que l'utilisation conjointe d'ivabradine permet de réduire le risque de toxicité de la digoxine en matière d'arythmie ventriculaire, ce qui pourrait être un élément supplémentaire pour associer les 2 produits [17].

Conclusion

Il est important de contrôler la fréquence cardiaque dans l'IC-FER. Il ne faut donc pas hésiter à prescrire de l'ivabradine ou de la digoxine en association aux autres drogues recommandées s'il persiste des symptômes et si la fréquence cardiaque demeure ≥ 70 bpm. L'effet sera favorable sur la morbi-mortalité. Mais pour cela, il faut absolument suivre les recommandations pour n'utiliser l'ivabradine que lorsque la fréquence cardiaque est ≥ 70 bpm et viser une digoxinémie ≤ 0,9 ng/mL quand on prescrit la digoxine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
2. Böhm M, Swedberg K, Komajda M *et al.* on behalf of the SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010;376:886-894.
3. Fox K, Ford I, Steg, PG *et al.* on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with CAD and LV systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008;372:817-821.
4. Greene SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE *et al.* for the EVEREST Trial Investigators. The prognostic significance of heart rate in pts hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm: insights from the EVEREST trial. *JACC Heart Fail*, 2013;1:488-496.
5. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F *et al.* for the MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in pts with heart failure. Analysis of the experience in MERIT-HF. *J Am Coll Cardiol*, 2002;40:491-498.
6. Swedberg K, Komajda M, Böhm M *et al.* on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010;376:875-885.

7. Komajda M, Tavazzi L, Swedberg K *et al.* Chronic exposure to ivabradine reduces readmissions in the vulnerable phase after hospitalization for worsening systolic HF: a post-hoc analysis of SHIFT. *Eur J Heart Fail*, 2016;18:1182-1189.
8. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 1997;336:525-533.
9. Juilliere Y, Selton-Suty C. Digoxin therapy: a persisting interest despite contrary winds. *Arch Cardiovasc Dis*, 2010;103:281-284.
10. Patel N, Ju C, Macon C *et al.* Temporal trends of digoxin use in patients hospitalized with heart failure. Analysis from the American Heart Association Get With The Guidelines Heart Failure Registry. *JACC Heart Fail*, 2016;4:346-358.
11. Adams KF, Butler J, Patterson JH *et al.* Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the DIG trial. *Eur J Heart Fail*, 2016;18:1072-1081.
12. Castagno D, Petrie MC, Claggett B *et al.* Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. *Eur Heart J*, 2012;33:1137-1141.
13. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*, 2015;36:1831-1838.
14. Andrey JL, Romero S, Garcia-Egido L *et al.* Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract*, 2011;65:1250-1258.
15. Ziff OJ, Lane DA, Samra M *et al.* Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*, 2015;351:h4451 doi: 10.1136/bmj.h4451.
16. Maury P, Rollin A, Galinier M *et al.* Role of digoxin in controlling the ventricular rate during atrial fibrillation: a systematic review and a rethinking. *Res Rep Clin Cardiol*, 2014;5:93-101.
17. Frommeyer G, Weller J, Ellermann C *et al.* Ivabradine reduces digitalis-induced ventricular arrhythmias. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017;121:526-530.

L'auteur a déclaré avoir des relations professionnelles avec les compagnies industrielles suivantes : Abbott Vascular, Bayer, Boston Scientific, Saint-Jude Medical, et Novartis pour la participation à des boards sur l'insuffisance cardiaque ; Abbott Vascular, Amgen, Bayer, Bristol-Myers-Squibb, Boston Scientific, GSK, Medicines Company, MSD-Schering-Plough, Novartis, Roche Diagnostics, Sanofi-Aventis, Servier, Saint-Jude Medical pour la participation à des essais internationaux en tant que coordinateur national français et/ou des réunions en tant qu'orateur ou président de séance.

réalités
CARDIOLOGIQUES

Bulletin d'abonnement

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités Cardiologiques***

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €
Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)
Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : **Performances Médicales**
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Nom : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
Ville/Code postal : .....
E-mail : .....

Règlement
☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ Par carte bancaire n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)
Date d'expiration : |_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :