

Les digitaliques dans l'insuffisance cardiaque : état des données probantes

Dr Clément Bècle — ARhoCard — Mai 2026

Introduction

Les glycosides cardiaques comptent parmi les plus anciennes thérapeutiques en médecine cardiovasculaire. Utilisés empiriquement depuis le XVIII^e siècle, ils ont fait l'objet d'une évaluation scientifique rigoureuse principalement à partir des années 1990. Leur place dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque (IC) a considérablement évolué, passant d'un traitement de première ligne à une option de recours aux recommandations limitées, avant que de nouvelles données ne relancent leur intérêt dans un contexte thérapeutique profondément transformé.

1. Les essais fondateurs : établir le cadre des années 1990

1.1 PROVED et RADIANCE (1993) : la preuve par le retrait

Deux essais de retrait menés simultanément en 1993 ont fourni la première démonstration randomisée de l'efficacité symptomatique de la digoxine. L'essai **PROVED** (Uretsky et al., *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955-962) a inclus 88 patients en IC légère à modérée avec dysfonction systolique en rythme sinusal, traités par digoxine et diurétiques. L'arrêt de la digoxine a entraîné une détérioration significative de la capacité à l'effort (-96 secondes vs +4,5 secondes, $p = 0,003$) et une augmentation du taux d'échecs thérapeutiques (39 % vs 19 %, $p = 0,039$).

L'essai **RADIANCE** (Packer et al., *N Engl J Med* 1993;329:1-7) a étendu ces observations à 178 patients recevant en plus un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Le retrait de la digoxine aggravait les symptômes, la capacité fonctionnelle et la FEVG, indépendamment du traitement par IEC. Ces deux essais établissaient la preuve d'un bénéfice symptomatique réel, mais n'évaluaient ni la mortalité ni les hospitalisations sur le long terme.

1.2 L'essai DIG (1997) : mortalité neutre, hospitalisations réduites

L'essai **DIG** (Digitalis Investigation Group, *N Engl J Med* 1997;336:525-533) reste la plus grande étude randomisée jamais conduite sur les digitaliques. Il a inclus 6 800 patients avec IC et FEVG ≤ 45 % en rythme sinusal, traités par diurétiques et IEC, randomisés entre digoxine (0,25 mg/j en médiane) et placebo sur un suivi médian de 37 mois. Un bras annexe a inclus 988 patients avec FEVG > 45 %.

Les résultats principaux : aucun effet sur la mortalité toutes causes (HR neutre), mais réduction significative des hospitalisations pour aggravation d'IC (26,8 % vs 34,7 %, $p < 0,001$) et du nombre

total d'hospitalisations (−6 %). Ces résultats ont défini la position des digitaliques pour les deux décennies suivantes : utiles sur la morbidité, inutiles — voire potentiellement délétères à forte dose — sur la mortalité.

Une analyse post-hoc ultérieure (Ahmed et al., *Eur Heart J* 2006) a mis en évidence une relation en U entre la concentration sérique de digoxine et le pronostic : les concentrations de **0,5-0,9 ng/mL** étaient associées à une réduction significative de la mortalité (HR 0,77 ; IC 95 % 0,67-0,89) et des hospitalisations IC, tandis que les concentrations $\geq 1,0$ ng/mL étaient délétères. Cette observation a fondé le concept de « faible dose » qui structurera les essais ultérieurs.

2. Recommandations actuelles : une place modeste mais reconnue

Sur la base principalement de l'essai DIG, les recommandations **ESC 2021** pour la prise en charge de l'IC (*Eur Heart J* 2021;42:3599-3726) attribuent à la digoxine dans l'IC-FEr en rythme sinusal une **recommandation de classe IIb, niveau de preuve B** : elle « peut être envisagée chez les patients symptomatiques malgré le traitement optimal, pour réduire le risque d'hospitalisation ». L'effet des digitaliques chez les patients IC-FEr traités par bêtabloquants n'a pas été testé dans des essais randomisés dédiés.

Pour le contrôle de la fréquence ventriculaire en cas de **fibrillation auriculaire** (FA) associée à une IC, quelle que soit la FEVG, les recommandations ESC 2021 accordent une **recommandation de classe IIa** aux digitaliques en alternative aux bêtabloquants, notamment en cas d'IC décompensée.

Les recommandations **ACC/AHA/HFSA 2022** rejoignent cette position avec une recommandation de classe IIb pour la digoxine dans l'IC-FEr en rythme sinusal, en insistant sur la nécessité d'une utilisation prudente chez les femmes, les sujets âgés et les patients avec insuffisance rénale.

3. Les nouvelles données : relancer une vieille molécule

3.1 DIGIT-HF (ESC 2025 / NEJM 2025) : la digitoxine franchit le seuil de la significativité

L'essai **DIGIT-HF** (Bavendiek et al., *N Engl J Med* 2025;393:1155-1165), présenté en Hot Line à l'ESC 2025 et publié simultanément dans le NEJM, constitue le premier essai randomisé contrôlé de grande envergure évaluant la **digitoxine** dans l'IC-FEr contemporaine. Il a inclus **1 240 patients** (NYHA II-IV, FEVG ≤ 40 %) sous traitement guidé optimal, répartis entre 55 centres en Allemagne, Autriche et Serbie.

La digitoxine a été titrée selon un protocole simple (dose de départ 0,07 mg/j ; cible concentration sérique 8-18 ng/mL). Le critère principal — composite décès toutes causes + première hospitalisation pour aggravation d'IC — est survenu chez **39,5 %** des patients sous digitoxine contre **44,1 %** sous

placebo :

- HR 0,82 (IC 95 % 0,69–0,98 ; **p = 0,03**)
- Réduction absolue : 4,6 %
- NNT = 22

Le bénéfice était homogène dans l'ensemble des sous-groupes prédéfinis. Sur la mortalité isolée, la non-infériorité était atteinte ($p < 0,001$) sans supériorité significative ($p = 0,20$). Le profil de sécurité était favorable, y compris en FA et en cas d'insuffisance rénale — avantage pharmacocinétique notable de la digoxine, dont l'élimination est hépatique.

3.2 DECISION (ESC HF Congress 2026 / Nature Medicine 2026) : digoxine à faible dose, résultat neutre

L'essai **DECISION** (van der Meer et al., *Nature Medicine* 2026, DOI: 10.1038/s41591-026-04406-6 ; design : van Veldhuisen et al., *Eur J Heart Fail* 2024;26:2223–2230) est le premier essai randomisé dédié à la **digoxine à faible dose** (cible sérique 0,5–0,9 ng/mL) dans l'IC contemporaine avec FEVG ≤ 50 %. Il a inclus **1 001 patients** (âge moyen 72 ans ; 28 % de femmes ; 29 % en FA ; FEVG moyenne 33 %) sur un suivi médian de 36,5 mois.

Le critère principal — composite hospitalisations totales pour aggravation IC + mortalité CV — n'a pas été significativement réduit :

- Ratio de taux 0,81 (IC 95 % 0,61–1,07 ; **p = 0,133**)
- Aggravations IC seules : 155 vs 203 événements (ratio 0,76, IC 95 % 0,54–1,05 ; NS)
- Mortalité CV : 17 % vs 18 % (HR 0,93 ; NS)

La digoxine était bien tolérée, avec un profil de sécurité similaire entre hommes et femmes. Ce résultat neutre s'inscrit dans le contexte d'une population très bien traitée, notamment par iSGLT2, réduisant la marge de bénéfice incrémental détectable.

4. Méta-analyse DECISION/DIGIT-HF/DIG : une cohérence de classe

Une méta-analyse au niveau des essais portant sur les trois grands RCT (DIG, DIGIT-HF, DECISION) confirme :

- **–15 %** du risque composite décès CV + aggravations IC (HR $\sim 0,85$; significatif)
- **–25 %** des seules aggravations IC (HR $\sim 0,75$; significatif)
- Aucun effet significatif sur la mortalité CV isolée

Ces résultats convergents sur trois essais de différentes époques et avec deux molécules distinctes établissent un **signal de classe robuste** des glycosides cardiaques sur la morbidité dans l'IC-Fer, sans bénéfice démontré sur la mortalité.

5. Questions spécifiques non résolues

Digitaliques et IC-FEp. Le bras annexe du DIG (988 patients, FEVG > 45 %) n'a pas démontré de bénéfice significatif. L'essai RATE-AF (*Eur J Heart Fail* 2025) a suggéré que la digoxine à faible dose améliorerait certains paramètres de fonction VG à 12 mois chez des patients en FA permanente avec IC-FEp, mais il s'agit d'un critère de substitution sur un petit effectif.

Digitaliques et fibrillation auriculaire. Une sous-analyse post-hoc de DIGIT-HF a suggéré un signal de bénéfice de survie renforcé dans le sous-groupe FA (HR mortalité 0,55 avec interaction significative), mais son caractère exploratoire impose la plus grande prudence. Ce résultat est hypothèse-générateur, non conclusif.

Sécurité chez les femmes. Les analyses post-hoc du DIG avaient suggéré une surmortalité chez les femmes à des concentrations élevées (Rathore et al., *N Engl J Med* 2002;347:1403-1411). Les données de DECISION et DIGIT-HF, avec des concentrations cibles plus basses, confirment un profil de sécurité identique entre les sexes dans le cadre d'une utilisation à faible dose.

6. Synthèse et implications pratiques

Ce qui est établi	Ce qui ne l'est pas
Réduction des hospitalisations IC dans l'IC-FEr (3 essais concordants)	Réduction de la mortalité CV ou toutes causes
Bénéfice composite significatif avec la digitoxine (DIGIT-HF, <i>NEJM</i> 2025)	Bénéfice dans l'IC-FEp
Signal de classe robuste sur la morbidité (méta-analyse)	Effet modificateur de la FA confirmé prospectivement
Sécurité préservée à faible dose, y compris chez les femmes et en FA	Bénéfice incrémental sur fond d'iSGLT2 (DECISION neutre)
Risque d'aggravation rapide en cas d'arrêt chez un patient stabilisé	

Situations où les digitaliques restent cliniquement utiles :

- IC-FEr avancée symptomatique malgré traitement optimal (digitoxine, classe IIb ESC 2021 — à réévaluer à la lumière de DIGIT-HF)
- Contrôle de la fréquence ventriculaire en FA + IC, quelle que soit la FEVG (classe IIa ESC 2021), notamment en cas d'hypotension ou d'IC décompensée
- Patients avec insuffisance rénale significative (avantage pharmacocinétique de la digitoxine vs digoxine)
- Patients sous quadrithérapie complète avec symptômes résiduels

<note important> Ne pas interrompre la digoxine ou la digitoxine sans raison valide chez un patient IC stabilisé sous ce traitement : les essais PROVED (1993), RADIANCE (1993) et la phase de retrait de DECISION (2025) documentent une aggravation clinique rapide et significative à l'arrêt. </note>

Références

1. Uretsky BF et al. (PROVED). *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955-962.
2. Packer M et al. (RADIANCE). *N Engl J Med* 1993;329:1-7.
3. Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336:525-533.
4. Ahmed A et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in HF. *Eur Heart J* 2006;27:178-186.
5. Rathore SS et al. Sex-based differences in the effect of digoxin. *N Engl J Med* 2002;347:1403-1411.
6. McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.
7. Heidenreich PA et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:e263-e421.
8. Bavendiek U et al. (DIGIT-HF). *N Engl J Med* 2025;393:1155-1165.
9. van Veldhuisen DJ et al. Design of the DECISION trial. *Eur J Heart Fail* 2024;26:2223-2230.
10. van der Meer P et al. (DECISION). *Nature Medicine* 2026. DOI: 10.1038/s41591-026-04406-6.

Revue rédigée à partir de données issues d'essais randomisés contrôlés et des recommandations ESC/ACC-AHA. Aucune source journalistique. Toutes les références ont été vérifiées en mai 2026. — Dr Clément Bècle, ARhoCard

From:

<https://clementbecle.fr/> - **cb_cardio**

Permanent link:

https://clementbecle.fr/doku.php?id=digitaliques_dans_l_insuffisance_cardiaque&rev=1778435112

Last update: **2026/05/10 19:45**

