



L'utilisation de digoxine augmente-t-elle la mortalité en cas de fibrillation auriculaire ou d'insuffisance cardiaque ?

Référence

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.

Analyse de

Marc Bogaert, Emeritus hoogleraar Farmacotherapie, UGent

Dans le traitement de la fibrillation auriculaire (FA) et de l'insuffisance cardiaque (IC), les guides de pratique clinique européens et américains accordent une place modeste à la digoxine au vu de la faiblesse des preuves de son utilité. En 2014, Minerva (1) a discuté 2 analyses post hoc de l'étude AFFIRM qui cherchaient à savoir dans quelle mesure la digoxine augmente la mortalité chez les patients atteints de FA : une analyse a montré une augmentation (2), l'autre non (3). Nous avons conclu qu'on ne pouvait pas encore répondre à la question de savoir si la digoxine augmentait la mortalité chez les patients atteints de FA (1).

L'intérêt pour ce sujet demeure intact. En 2015, 3 études d'observation et 4 synthèses méthodiques (principalement d'études d'observation) ont été publiées. Elles posent la question de savoir si la digoxine augmente la mortalité des patients atteints de FA ou d'insuffisance cardiaque. Dans les études non randomisées, les caractéristiques de base diffèrent souvent fortement entre les 2 groupes comparés (digoxine versus absence de digoxine). Une analyse de régression a été appliquée pour tenir compte du fait que ceux qui prennent de la digoxine sont principalement des patients âgés et des patients atteints d'insuffisance cardiaque grave. Pour ces caractéristiques de base importantes, comme pour d'autres, il a été également possible d'ajuster les analyses sur les scores de propension (4).

Une synthèse méthodique avec méta-analyses publiée en 2015 (5) a tenté d'examiner l'impact de la digoxine sur la mortalité de manière distincte pour les études d'observation qui avaient ou non été corrigées et qui avaient ou non utilisé la méthode de l'appariement sur les scores de propension. Les résultats des RCTs ont également été décrits séparément. Les études d'observation ont montré une augmentation de la mortalité, mais celle-ci était nettement moins importante dans les études qui avaient été corrigées et dans celles qui avaient utilisé la méthode de l'appariement par scores de propension (RR de 1,76 avec IC à 95% de 1,57 à 1,97 dans les études non corrigées (N = 33) ; de 1,61 avec IC à 95% de 1,31 à 1,97 dans les études corrigées (N = 8) et de 1,18 avec IC à 95% de 1,09 à 1,26 dans les études qui avaient utilisé la méthode de l'appariement sur les scores de propension (N = 6)). Les études randomisées n'ont montré aucune augmentation statistiquement significative de la mortalité. La synthèse méthodique d'Ouyang et al. publiée en 2015 (6) a, elle aussi, montré une augmentation moindre de la mortalité totale dans les études qui avaient utilisé la méthode de l'appariement sur les scores de propension. La synthèse méthodique de Bavishi et coll. également publiée en 2015 (7), portant sur 10 études d'observation, a montré une augmentation de la mortalité chez les patients qui avaient une FA avec une insuffisance cardiaque. La synthèse méthodique de Vamos et coll. (8) a pu montrer que l'augmentation de la mortalité était moins importante chez les patients avec une FA que chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Une récente étude prospective d'observation menée par Allen et coll. (9) auprès de patients ambulants ayant une FA, avec ou sans insuffisance cardiaque, n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative de la mortalité totale après 3 ans en cas de prise de digoxine depuis le début de l'étude. Une augmentation statistiquement significative de la mortalité totale et de la mortalité cardiovasculaire sous digoxine a cependant été constatée dans une récente étude de suivi monocentrique auprès de patients ayant une FA avec ou sans insuffisance cardiaque, le traitement par antagonistes de la vitamine K étant bien contrôlé par ailleurs (10), ainsi que dans une récente analyse rétrospective de l'étude ROCKET-AF (11), qui comparait le rivaroxaban et la warfarine chez des patients ayant une FA avec ou sans insuffisance cardiaque.

Conclusion

Les récentes études d'observation et synthèses méthodiques avec méta-analyses montrent le plus souvent une augmentation de la mortalité totale sous digoxine. Dans les études d'observation, le risque est d'autant plus faible que la correction tenant compte des facteurs de confusion est meilleure. Les RCTs n'ont, quant à elles, pas montré d'augmentation de la mortalité. Les preuves actuelles ne nous permettent donc pas de déconseiller formellement l'utilisation de la digoxine dans certains cas.

Tableau : Rapport de hasards (HR) et risque relatif (RR) pour la mortalité totale (avec IC à 95% pour les études d'observation et les synthèses méthodiques, publiées en 2015).

<i>Etudes d'observation</i>		
Allen	FA sans IC	HR = 1,22 (0,95-1,58)
	FA avec IC	HR = 1,04 (0,86-1,27)
Pastori	FA avec ou sans IC	HR = 2,22 (1,42-3,48)
Washman	FA avec ou sans IC	HR = 1,17 (1,04-1,32)
<i>Synthèses méthodiques</i>		
Bavishi	FA avec IC	RR = 1,15 (1,04-1,27)
Ouyang	FA avec ou sans IC	RR = 1,21 (1,12-1,30)
		RR = 1,17 (1,13-1,22)*
Vamos	FA	HR = 1,29 (1,21-1,39)
	IC	HR = 1,14 (1,06-1,22)
Ziff	FA avec ou sans IC	RR = 1,61 (1,31-1,97)
		RR = 1,18 (1,09-1,26)*

FA : fibrillation auriculaire ; IC : insuffisance cardiaque ; * : après appariement sur les scores de propension

Références

1. Bogaert MG. Fibrillation auriculaire et digoxine : mortalité augmentée? Minerva online 15/03/2014.
2. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study. Eur Heart J 2013;34:1481-8.
3. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. Eur Heart J 2013;34:1489-97.
4. Poelman T. Appariement sur les scores de propension. MinervaF 2013;12(8):103.
5. 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.
6. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, et al. Meta-analysis of digoxine use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2015;115:901-6.
7. Bavishi C, Rahman KA, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure. a meta-analysis. Int J Cardiol 2015;188:99-101.
8. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. Eur Heart J 2015;36:1831-8.
9. Allen LA, Fonarow GC, Dajuanicia NS, et al. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. J Am Coll Cardiol 2015;65:2691-8 with editorial Dardas TF and Levy WC. Digoxin: in the cross hairs again. J Am Coll Cardiol 2015;65:2699-701.
10. Pastori D, Farcomeni A, Bucci T, et al. Digoxin treatment is associated with increased total and cardiovascular mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. Int J Cardiol 2015;180:1-5.
11. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes : a retrospective analysis of the rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamine K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). Lancet 2015; 385:2363-70.