

Prévention des AVC en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire

Excellentes expériences cliniques avec le dabigatran (Pradaxa®)

Lors de la réunion de la SPAF Academy, sponsorisée par Boehringer Ingelheim, à Vienne le 18.1.2013, les moyens d'éviter l'AVC avec le dabigatran (Pradaxa®) en cas de fibrillation auriculaire et l'importance d'une prophylaxie efficace ont été au cœur des exposés. Des experts du domaine de la neurologie, de la cardiologie et de l'hématologie ont évalué les stratégies possibles visant à répondre aux besoins cliniques encore non couverts dans la prévention des AVC en cas de fibrillation auriculaire.

L'AVC est la principale complication en cas de fibrillation auriculaire. La fibrillation auriculaire multiplie par cinq le risque pour l'ensemble des types d'AVC et est responsable de près d'un tiers de tous les AVC, selon le Prof. Dr. med. H.C. Diener, neurologue à Essen, dans son introduction consacrée à l'importance de l'AVC ischémique en cas de fibrillation auriculaire. Les patients présentant une fibrillation auriculaire ont davantage tendance à subir des AVC ischémiques. La warfarine (ou Marcoumar) n'est utilisée que chez la moitié des patients éligibles, 90% des patients ne sont pas traités adéquatement.

9 AVC sur 10 en cas de fibrillation auriculaire sont ischémiques

La plupart des AVC associés à une fibrillation auriculaire sont des AVC ischémiques (92%) (1). La durée de survie après un AVC ischémique est moins élevée en cas de fibrillation auriculaire que pour les AVC sans fibrillation auriculaire (2), la mortalité est de 20 contre 10%. Le risque de mortalité accru après un AVC ischémique en cas de fibrillation auriculaire persiste pendant une durée pouvant atteindre 8 ans. Le traitement revêt donc une grande importance. L'anticoagulation par antagonistes de la vitamine K (AVK) est considérée comme une prophylaxie efficace. Les limitations des antithrombotiques traditionnels empêchent cependant une prévention efficace des AVC. L'hémorragie intracrânienne (HIC) est la complication la plus crainte dans le cadre du traitement anticoagulant traditionnel. Les anticoagulants traditionnels accroissent le risque d'HIC. L'aspirine seule accroît le risque

de 40%, la warfarine d'environ 200% (INR 2.0-3.0; augmentations jusqu'à 0,30,6%/an). La plupart des AVC se produisent chez des patients dont l'anticoagulation est suboptimale.

Les deux principaux objectifs d'un traitement anticoagulant en cas de fibrillation auriculaire sont :

- d'éviter l'AVC ischémique et
- de minimiser le risque d'hémorragie intracrânienne.

Le choix du traitement doit être adapté au patient, sur la base des facteurs de risque de thromboembolie et des facteurs de risque d'hémorragie.

Compte tenu de l'importance de l'anticoagulation en cas de fibrillation auriculaire et des inconvénients de la prophylaxie des AVC avec les antagonistes de la vitamine K, de nouveaux anticoagulants oraux (NACO) et de nouveaux outils d'évaluation du risque d'AVC en cas de fibrillation auriculaire ont été mis au point, selon le Pr Kurt Huber, de Vienne.

Efficacité et sécurité des anticoagulants traditionnels

L'intervenant a tout d'abord rappelé l'efficacité de la warfarine à l'aide d'une méta-analyse portant sur 6 études, la warfarine ayant toujours fait mieux, en termes de réduction des risques d'AVC, que le placebo (3). L'aspirine, en revanche, n'a pas entraîné de diminution significative.

Les anticoagulants traditionnels affichent une série de limitations. L'aspirine est pratique mais n'octroie qu'une protection limitée chez

les patients à haut risque. Les antagonistes de la vitamine K (AVK) ont une plus grande efficacité, mais sont difficiles d'application (fenêtre thérapeutique étroite, pharmacodynamique/pharmacocinétique variable et imprévisible, nombreuses d'interactions médicamenteuses alimentaires). Les anticoagulants traditionnels ont besoin d'une surveillance régulière de l'anticoagulation et d'ajustements posologiques en conséquence. L'action met du temps à se faire sentir et à s'arrêter. Bon nombre de patients ne bénéficient malheureusement toujours pas d'une prophylaxie des AVC efficace. Ce qui a conduit à chercher de nouveaux anticoagulants.

Nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

Les exigences posées aux nouveaux anticoagulants sont les suivantes: au moins aussi efficaces que la warfarine, large fenêtre thérapeutique, faible incidence d'effets indésirables graves, doses fixes orales, pas de nécessité d'une surveillance de routine, faible potentiel d'interactions alimentaires ou médicamenteuses, début et fin d'effet rapide ainsi qu'un rapport coût-efficacité favorable, selon le Pr Huber. Les cibles des nouveaux médicaments dans la cascade de coagulation sont l'inhibition directe de la thrombine (dabigatran) et l'inhibition directe du facteur Xa.

Dabigatran

Le dabigatran (Pradaxa®) dispose de plus d'un million d'années-patients et donc d'une grande expérience dans le domaine des NACO. Le dabigatran est le seul à réduire le risque d'AVC ischémique en comparaison avec la warfarine (4). Le dabigatran etexilate est un promédicament converti en dabigatran, inhibiteur de la thrombine puissant et réversible. Il inhibe la thrombine aussi bien dans le caillot que la thrombine libre. La biodisponibilité est de 6,5%. Le pic de concentration plasmatique chez les personnes en bonne santé est atteint en 2 heures. La demi-vie est de 12 à 17 heures, env. 85% sont éliminés par la voie rénale. Le dabigatran a été testé lors de l'étude de phase III RELY par rapport à la warfarine.

Excellentes données de longue durée avec le dabigatran dans RELY-ABLE

Dans l'étude RELY, le dabigatran 2x150 mg/jour a été supérieur à la warfarine en termes de prévention d'AVC et d'embolies systémiques (4). Chez les patients qui ont poursuivi le traitement par dabigatran après RELY (RELY-ABLE), le taux d'AVC et d'hémorragies graves est demeuré faible (5). Aussi bien la posologie de 2x150 mg/jour que de 2x110 mg/jour ont affiché un taux d'AVC ischémiques très bas tout au long des 4 ans. Il n'y a pas eu de nouveaux signaux de sécurité pendant la période d'étude prolongée. Les résultats de RELY-ABLE présentent un niveau de cohérence élevé par rapport à ceux observés dans RE-LY. Les deux posologies ont affiché une même mortalité.

SPAF Academy – une «révolution pédagogique»

La SPAF Academy a été développée et financée par Boehringer Ingelheim pour les professions de santé qui s'intéressent ou s'engagent dans la prévention des AVC en cas de fibrillation auriculaire (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, SPAF).

La SPAF Academy est encadrée par un comité de direction indépendant, la faculté de la SPAF Academy, avec des experts généralistes, cardiologues et hématologues.

L'objectif primaire de la SPAF Academy est de diminuer la fréquence et la gravité des AVC liés à la fibrillation auriculaire.

Au regard des défis d'un environnement soumis à des mutations rapides au sein du système de santé national, la SPAF Academy souhaite essayer d'établir des ressources d'enseignement et proposer des forums consacrés aux approches de management les plus récentes ainsi que promouvoir des solutions pertinentes et innovantes d'amélioration des soins apportés aux patients.

Lignes directrices de l'ESC 2012

Les NACO offrent un meilleur effet, une meilleure sécurité et un confort plus élevé que l'anticoagulation orale par les AVK. Les lignes directrices de l'ESC 2012 recommandent, pour l'indication d'une anticoagulation orale, l'utilisation d'un NACO, en envisageant soit un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran), soit un inhibiteur du facteur Xa à la place d'un AVK adapté (INR 2-3) chez les patients présentant une fibrillation auriculaire (6).

Différentes perspectives cliniques

Pour finir, l'utilisation du dabigatran a été discutée par différents experts professionnels, du point de vue des disciplines correspondantes, à l'aide de problématiques interactives.

Le point de vue du cardiologue

C'est le Prof. Dr. med. Paul Dorian, de Toronto (Canada), qui s'est exprimé au sujet de la posologie recommandée de dabigatran. La dose recommandée est de 150 mg deux fois par jour. Chez les patients âgés (> 80 ans), la dose doit être ramenée à deux fois 110 mg par jour. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine de <30 ml/min, il est contre-indiqué.

Le dabigatran dispose déjà de plus de 4,3 ans d'expérience pratique et dans le monde entier, plus d'un million d'années-patients ont déjà été traitées. Les données à long terme de l'étude RELY-ABLE ont été confirmées par l'efficacité et la sécurité du dabigatran mises en évidence dans RELY.

Du point de vue cardiologique, les conclusions sont les suivantes: l'aspirine n'est pas suffisamment efficace et ne doit être mis en œuvre, en cas de FA, que dans des cas exceptionnels motivés. L'utilisation des NACO est recommandée par les lignes directrices comme traitement de préférence par rapport aux AVK. Le dabigatran est mentionné, dans les lignes directrices de l'ESC, avec une efficacité supérieure aux AVK. Le dabigatran dispose de données à long terme faisant ressortir une réduction du risque significative pour les AVC ischémiques et hémorragiques par rapport aux AVK. Types de patients typiques pour les NACO: FA nouvellement diagnostiquée, patient sous aspirine ou mal stabilisé ou sous AVK.

Le point de vue du neurologue

Les AVC cardio-emboliques sont des AVC graves entraînant une mortalité élevée et un taux élevé de handicap durable, a expliqué le Prof. Dr. med. H.C. Diener. L'AVC ischémique est, avec env. 92 %, l'AVC le plus fréquent en cas de fibrillation auriculaire (FA), et l'éviter est l'objectif thérapeutique de l'anticoagulation. Bon nombre de patients souffrant de FA ne sont toujours pas anticoagulés, ou ne reçoivent que de l'aspirine. Malheureusement, les neurologues en voient régulièrement les répercussions fatales. Même sous une anticoagulation optimale avec un AVK stabilisé au mieux, env. 64 % des AVC peuvent être évités.

L'intervenant attire l'attention sur des besoins d'amélioration urgentement nécessaires

pour l'anticoagulation orale. Seulement 60 % environ de tous les patients prenant des AVK se trouvent dans la fenêtre d'INR thérapeutique. Un grand nombre est insuffisamment anticoagulé et s'expose donc à un risque d'AVC en très forte augmentation. Un des motifs pour lesquels les AVK sont bien souvent mis en œuvre de façon sous-thérapeutique en cas de FA réside selon lui dans le fait que l'AVC ischémique est considéré comme une fatalité, tandis que l'hémorragie cérébrale due à une anticoagulation orale est considérée comme iatrogène.

Les NACO sont non seulement plus efficaces, ils entraînent également moins d'hémorragies. Les patients qui ont subi un AIT ou un AVC sous thérapie par AVK primaire sont alors fréquemment soignés par les nouveaux anticoagulants oraux (NACO). Seul le dabigatran abaisse le risque d'AVC ischémique de manière significative par rapport à un AVK bien stabilisé (4).

Le point de vue de l'hématologue

Les sujets de préoccupation de l'hématologue intègrent la mesurabilité du niveau de dabigatran, l'in-existence d'un antidote et le problème de l'interruption du traitement, selon le Prof. Dr. med. John W. Eikelboom, de Hamilton (Canada). Les valeurs d'anticoagulation du dabigatran peuvent être déterminées avec des méthodes de laboratoire simples d'application très large. La planification d'une interruption élective peut être déterminée en calculant la clairance de la créatinine et en évaluant la demi-vie (pour CrCl >80 ml/min.: 2 jours avant, CrCl entre 30 et 50 ml/min. 4 jours avant l'intervention, en cas de risque opératoire élevé). En cas d'hémorragie engageant le pronostic vital, concentré de complexe prothrombinique, facteur VII recombinant, hémodialyse et filtrage au charbon sont des mesures à envisager.

Conclusion

L'AVC ischémique est la principale complication en cas de fibrillation auriculaire. L'anticoagulation est la prophylaxie la plus efficace.

Le dabigatran 150 mg 2x/jour est le seul anticoagulant oral ayant montré une réduction significative du risque d'AVC ischémique et hémorragique par rapport à la warfarine.

Efficacité et sécurité à long terme

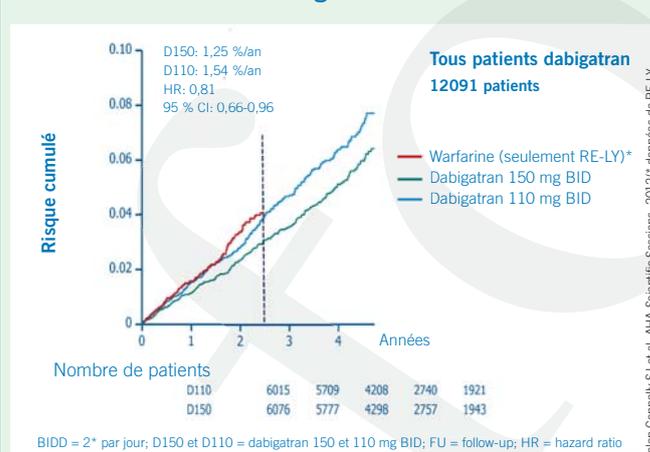


Fig. 1a: RELY et RELY-ABLE, AVC et risque embolique

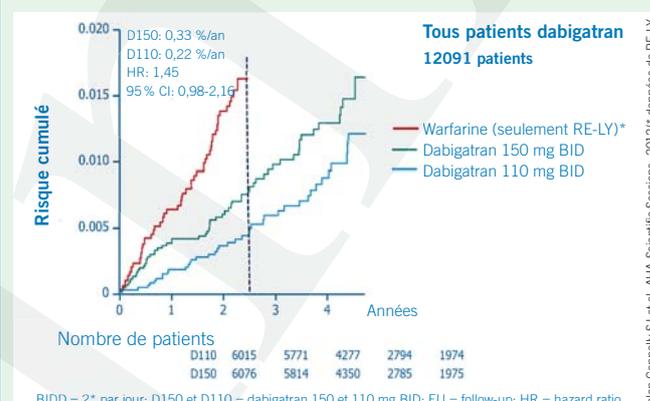


Fig. 2b: RELY et RELY-ABLE, risque toujours inférieur d'hémorragies intracrâniennes avec les deux doses

Références:

- Andersen KK et al. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke* 2009;40:2068-72
- Lin HJ et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760-4
- Hart RG et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67
- Connolly SJ et al Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2010;363:1875-6
- Connolly SJ, et al. Randomized Comparison of the Effects of Two Doses of Dabigatran Etexilate on Clinical Outcomes Over 4.3 Years: Results of the RELY-ABLE Double-blind Randomized Trial. CS.04. Clinical Science: Special Reports: Valvular Heart Disease, PAD, Atrial Fibrillation: International Perspectives. Presented on 7 November 2012 at the American Heart Association Scientific Sessions 2012
- Camm AJ et al 2012 update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47

IMPRESSUM

Rédaction du rapport: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Source: SPAF Academy, 18 janvier 2013, Vienne

Rédaction: Christian Heid

Avec le soutien de Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH, Dufourstrasse 54, 4002 Bâle

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach