

Lignes directrices, pratique clinique et données vie réelle

Into the Heart of Stroke

Le traitement standard pour la prévention des AVC est constitué, depuis des décennies, par le traitement par antagonistes de la vitamine K (AVK). Par rapport à un placebo, l'AVK réduit le risque relatif de 64 % (1). Les données de l'étude RE-LY® sont désormais confirmées par des données vie réelle et les espoirs suscités par les résultats de l'étude RE-LY® semblent se confirmer dans la pratique quotidienne réelle. Ruff et al. ont montré, dans une méta-analyse, que les nouveaux anticoagulants oraux (NOAC) présentent de meilleurs résultats pour la prévention de l'AVC ischémique et hémorragique que le traitement standard (2).

Dans l'étude RE-LY, le dabigatran (150 mg) a réduit de façon significative le risque d'AVC et d'embolies systémiques de 34 %, de même que le risque d'AVC ischémique (24 %) (3-6). Par rapport aux AVK, tous les NOAC ont entraîné une réduction significative du risque d'hémorragies cérébrales; la posologie de dabigatran 150 mg de 59 % et la posologie de 110 mg de 70 %. Le risque d'hémorragies sévères est significatif pour le dabigatran à la posologie de 110 mg, pour la posologie de 150 mg, il est réduit de 7 % en raison du risque accru d'hémorragies gastro-intestinales.

A la question de savoir dans quels cas choisir les AVK ou les NOAC, le **PD Dr méd. Patrik Michel**, Lausanne, a répondu de la façon suivante: «La présence d'une fonction rénale limitée (clairance <30 ml/min.) ainsi que de comorbidités cardiologiques, telles que les fibrillations auriculaires (FA) valvulaires et les valvules cardiaques mécaniques, plaide clairement en faveur des AVK. Les NOAC doivent être privilégiés en cas de risque accru d'hémorragies cérébrales. En cas d'augmentation du risque d'AVC ischémique, il faut utiliser le dabigatran, car lui seul réduit significativement

ce risque. Les cas de polymédication avec risque d'interactions entre les médicaments et INR difficilement contrôlable plaident également en faveur de l'utilisation des NOAC.»

Les personnes présentant un score HAS-BLED accru sont soumises à un risque d'hémorragie cérébrale accru, mais tel est aussi le cas des patients sous inhibiteurs plaquetaires, des personnes qui chutent fréquemment, de celles qui montrent de fortes divergences cérébro-vasculaires dans la représentation radiologique ou des patients ayant déjà subi une hémorragie intracrânienne. Ces patients doivent être placés sous NOAC (éventuellement selon une posologie plus basse).

Les données vie réelle confirment l'efficacité et la sécurité du dabigatran

L'étude RELY-ABLE® (7), à laquelle 5851 personnes ont participé, représente le prolongement de l'étude RE-LY® (8) effectuée sur les patients sous dabigatran. Le suivi moyen se prolonge et passe ainsi de 2,3 à, maintenant, 4,6 ans et la prévention de l'AVC, des embolies systémiques et des hémorragies sévères par le dabigatran a

pu être confirmée. 150 mg BID se sont révélés plus efficaces que 110 mg BID. La dose supérieure de dabigatran, notamment, a présenté à cet égard un risque d'AVC ischémique plus faible mais un risque plus important d'hémorragie que la dose de 110 mg BID, ainsi qu'il a déjà été indiqué dans l'étude RE-LY®. «Grâce aux deux schémas posologiques, une marge de manœuvre thérapeutique que les AVK ne possèdent pas est disponible pour des situations particulières.»

Une analyse Mini-Sentinel post-marketing de la FDA datant de 2013 (N= environ 54000) a montré que non seulement le risque d'hémorragie intracrânienne, mais aussi le risque de saignements gastro-intestinaux (GI), était plus faible pour le dabigatran que pour la warfarine. Ces données ont incité la FDA à effectuer la déclaration suivante: «Il ne semble pas exister, depuis l'agrément, de risque d'hémorragie plus élevé avec le dabigatran qu'avec les AVK» (9).

L'analyse, effectuée par la FDA et publiée dans *Circulation*, des données de la caisse d'assurance-maladie américaine (Medicare) (N= environ 134000; >65 ans) relatives à la surveillance post-marketing du dabigatran (2010-12), confirme les avantages thérapeutiques de ce médicament. Par rapport aux AVK, le dabigatran réduit le risque d'AVC ischémique (de 20 %) et hémorragique (de 46 %), le risque d'infarctus du myocarde (IM) (de 8 %) et le risque de mortalité de 13 %. Le risque de saignement GI a, par contre, augmenté de 28 % (10).

Une étude de registre danoise sur l'«efficacité dans les conditions de la pratique» (N=env. 14300) a donné des résultats semblables. Le dabigatran (150 mg BID) a réduit également, par rapport aux AVK, le risque d'hémorragies intracrâniennes, d'IM et de mortalité. Le risque d'AVC a été comparable à celui qui était constaté sous AVK et il n'existe aucune évidence de saignements GI sévères ou d'IM (11).

Le niveau de sécurité du dabigatran est bon; l'étude RELY-ABLE® n'a soulevé aucun problème de sécurité nouveau. Les NOAC sont recommandés pour les patients présentant un risque élevé d'AVC hémorragique. La posologie inférieure peut être indiquée dans des situations particulières (p. ex. pour les patients âgés de plus de 80 ans ou les patients soumis à un risque d'hémorragie élevé). Il faut éviter toute «sur-anticoagulation» par interaction de médicaments ou sous l'effet de l'alcool et d'inhibiteurs plaquetaires (12). La gestion de la FA d'un patient présentant simultanément un syndrome coronarien aigu (SCA) ou portant un stent se présente de la manière suivante selon les recommandations de la SEC: en plus de l'anticoagulation orale (avec



Prof. Dr méd. Martin Grond:

«L'efficacité, c'est bien, mais la sécurité, c'est parfait.»

PD Dr méd. Patrik Michel:

«Les mêmes résultats ont été constatés dans le monde réel et dans les conditions d'étude.»

les NOAC, c'est la posologie inférieure qui doit être appliquée), l'aspirine peut être combinée pendant 1 an avec du clopidogrel (pendant 1 mois chez les patients stables ou en cas de valeurs HAS-BLED >3; ou pendant 6 mois en cas de valeurs HAS-BLED <3). Alternativement, le clopidogrel peut être administré sans aspirine pendant un an (13).

Bilan:

- Les données vie réelle confirment les résultats de l'étude RE-LY®
- Le profil de sécurité favorable des données de la phase IV convainc les autorités de surveillance compétentes et confirme l'évidence de la sécurité et de la protection à long terme

Le **Prof. Dr méd. Martin Grond**, de Siegen (Allemagne), a expliqué la décision thérapeutique et les controverses des dernières années sur l'utilisation des NOAC dans la pratique.

Mettre la prévention de l'AVC et le risque d'hémorragie en balance

Prenons comme exemple une patiente de 75 ans avec AVC modéré, hypertension et FA: le risque de nouvel AVC présenté par cette personne selon le score CHA2DS2-VASc est de 10%. Selon le score HAS-BLED (14), elle devrait être placée sous anticoagulants avec précaution en raison des facteurs constitués par l'âge, l'hypertension artérielle et l'AVC. Une étude sur l'opinion des patients dans le cas d'une mise en balance du risque d'AVC et du risque d'hémorragie sévère a montré que, pour les patients, un AVC est aussi grave ou pire que la mort. Pour éviter un AVC, les patients sont prêts à assumer, en moyenne, le risque de 4,4 événements hémorragiques sévères (15). Dans l'étude AVERROES (16), au cours de laquelle l'aspirine a été utilisée, en cas de FA, pour la prophylaxie secondaire de l'AVC, le risque d'AVC s'est élevé à 9% et le risque d'hémorragies sévères à 3%. «Après un AVC, l'événement le plus vraisemblable, à savoir un nouvel AVC, doit être empêché» et l'aspirine ne doit pas être utilisée pour la prophylaxie de l'AVC.

Sécurité cardiaque des NOAC

L'étude RE-LY® n'a révélé aucune différence entre le dabigatran et les AVK en ce qui concerne le risque de nouvel IM sous anticoagulation. L'étude RE-DUAL® PCI fournira de nouvelles données de sécurité cardiaque.

Adhérence thérapeutique

L'adhérence thérapeutique constatée à l'issue d'une période de 2 ans chez les patients ayant

subi un AVC est, pour les AVK, de 50% (17). Une étude comparative directe de l'observance thérapeutique des patients sous dabigatran contre AVK a montré que celle-ci était nettement plus élevée, chez les patients à hauts risques, avec le dabigatran (18).

Décision de traitement

Sur quatre NOAC (dabigatran, apixaban, edoxaban et rivaroxaban), deux se sont révélés supérieurs et deux équivalents aux AVK relativement à la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique. Les NOAC supérieurs sont administrés BID et assurent probablement ainsi l'anticoagulation nécessaire au cours des premières heures matinales, quand le risque d'AVC est le plus élevé (3–6).

Fonction rénale

Une méta-analyse a montré un avantage des NOAC par rapport aux AVK dans la réduction du risque d'AVC et d'embolie systémique pour une fonction rénale de CrCL 30–49 ml/min. En ce qui concerne les hémorragies sévères, la sécurité est, à ce niveau de fonction rénale, identique à celle qui est assurée par les AVK (19–21).

Thrombolyse

Avant une thrombolyse, il faut, au moyen des tests correspondants (aPTT=activated partial thromboplastin time, TT = thrombin time et INR) déterminer si le patient est anticoagulé. Sous dabigatran, les valeurs aPTT et TT augmentent fortement et permettent un bon contrôle du patient.

Bilan:

- L'objectif, après un AVC, est d'empêcher non seulement un nouvel AVC mais aussi les complications d'une hémorragie cérébrale.
- Le dabigatran présente un excellent rapport bénéfice/risque
- Le grand avantage que les NOAC peuvent apporter, c'est moins de remplacer les AVK que d'empêcher un traitement insuffisant des patients FA avec des anticoagulants (en particulier l'aspirine).

Bibliographie:

1. Hart RG et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Int Med* 2007;146(12):857-67
2. Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383(9921):955-62
3. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51
4. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92

5. Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91
6. Giugliano RP et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-104
7. Connolly SJ et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation* 2013;128(3):237-43
8. Ezekowitz M. Presented at AHA, Dallas, November 2013. Abstract number 10684
9. Southworth MR et al. Dabigatran and post-marketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013;368(14):1272-4
10. Zuletzt eingesehen Mai 2014: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm
11. Larsen TB et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(22):2264-73
12. Tzourio C et al. APOE genotype, ethnicity, and the risk of cerebral hemorrhage. *Neurology* 2008;70(16):1322-8
13. Windecker S et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35(37):2541-619
14. Pisters R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-1100
15. Lahave S et al. Evaluation of patients' attitudes towards stroke prevention and bleeding risk in atrial fibrillation. *Thromb Hemost* 2014;111(3):465-73
16. Diener HC et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis of AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11(3):225-31
17. Glader EL et al. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke* 2010;41(2):397-401
18. Zalesak M et al. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6(5):567-74
19. Eikelboom J et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123(21):2363-72
20. Fox KA et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32(19):2387-94
21. Hohnloser SH et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33(22):2821-30

MENTIONS LÉGALES

Compte-rendu et Rédaction: Dr Heidrun Ding

Source: symposium satellite «Into the Heart of Stroke: from guidelines to clinical practice and real-life experience» de Boehringer Ingelheim SA, 29.10.2014, Interlaken

Avec le soutien de Boehringer Ingelheim (Suisse) SA
© Aerteverlag medinfo AG, Erlenbach