

Perspective – ARISTOTLE, cinq ans après

## Stratégie thérapeutique personnalisée pour la prévention de l'AVC en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire

En préambule au symposium satellite organisé dans le cadre du congrès de l'ESC 2016 à Rome, le **Pr Paulus Kirchhoff**, Birmingham, a lancé l'exhortation suivante: «Recherchez une fibrillation auriculaire, avant qu'elle ne survienne!».



C'est aussi ce que recommandent les directives actuelles de l'ESC 2016. Il est suggéré de prendre en considération et d'évaluer les 5 rubriques/points suivants chez

les patients présentant une fibrillation auriculaire aiguë: 1. Instabilité hémodynamique ou symptômes restrictifs sévères. 2. Présence de facteurs déclencheurs (p. ex. thyrotoxicose, septicémie, fibrillation auriculaire post-opératoire) et de maladies cardiovasculaires sous-jacentes. 3. Risque d'AVC et besoin d'une anticoagulation. 4. Fréquence cardiaque et besoin d'un contrôle de la fréquence. 5. Évaluation des symptômes et décision quant au contrôle du rythme (1).

### Stratégies thérapeutiques personnalisées pour la prévention de l'AVC en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire – une perspective 5 ans après ARISTOTLE

D'après le **Pr Christopher B. Granger**, de Durham, la bonne nouvelle, c'est que l'anticoagulation orale est très efficace dans la prévention de l'AVC. Il ressort d'une méta-analyse de 6 études incluant 2900 participants que par rapport au placebo, la warfarine a réduit de 64% le risque d'AVC (2). Par rapport à la warfarine, les NACO ont diminué le risque d'AVC de 19% (3). L'intervenant a rappelé une nouvelle fois les résultats de l'étude ARISTOTLE: réduction du risque relatif d'AVC et d'embolie systémique de 21% sous apixaban (Eliquis®) par rapport à la warfarine, réduction du risque relatif d'hémorragie sévère de 31% (4).

Mais il s'est malheureusement aussi avéré que l'anticoagulation n'est pas utilisée de manière optimale. En Europe occidentale, seuls 60% des patients ayant une fibrillation auriculaire non rhumatismale et un score  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  sont sous anticoagulation orale (5). Selon le «registre GARFIELD», les raisons de ne pas administrer d'AVK sont notamment les suivantes: abus d'alcool, prise d'antithrombotiques pour une autre raison médicale, refus du patient, antécédent d'hémorragie, contre-indication due à d'autres médicaments, décision du médecin, risque d'hémorragie, observance du patient, risque de chute, recommandations (guidelines), etc. (6). Les thèmes/points suivants ont été explorés plus avant:

*Les patients présentant un risque de chute ou ayant été victimes d'une chute doivent-ils recevoir une anticoagulation orale?*

Les chutes sont fréquentes chez les personnes âgées. Les personnes prenant de la warfarine devraient néanmoins chuter environ 295 fois par année pour que la warfarine ne soit pas le traitement optimal (7). Dans l'étude ARISTOTLE, le taux d'hémorragies intracérébrales (HIC) chez les personnes ayant des antécédents de chute était de 80% plus faible sous apixaban que sous warfarine (8).

#### Antidote aux NACO

Il existe un antidote au dabigatran: l'idarucizumab, un fragment d'anticorps monoclonal humani-

sé, qui se lie au dabigatran avec une forte affinité. L'andexanet constituera à l'avenir un antidote aux inhibiteurs du facteur Xa. Il se lie spécifiquement aux inhibiteurs du facteur Xa et les inactive. Son autorisation de mise sur le marché est attendue pour 2017.

#### Qui devrait être traité par un NACO ?

En comparaison de la warfarine, les NACO ont réduit de 19% le risque d'AVC chez les patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire, et de 51% le risque d'hémorragie intracranienne (3). La warfarine nécessite une surveillance régulière afin d'ajuster la dose; le degré d'anticoagulation visé n'est pas atteint un tiers du temps dans des études bien contrôlées et près de la moitié du temps dans la pratique générale. De plus, les interactions avec des aliments et des médicaments sont nombreuses.

#### Perception fautive de l'effet de l'aspirine et poursuite d'une anticoagulation insuffisante

Pendant de nombreuses années, l'aspirine a été considérée comme un médicament efficace et bon marché pour la prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires.

Les limites du traitement par AVK sont connues, mais dans des études randomisées les AVK ont abaissé le taux d'AVC et d'embolie systémique de 64% et les décès de 26%, tandis qu'avec l'aspirine, seule une diminution des AVC de 22% a été constatée (2).

#### Quelles conséquences l'âge a-t-il sur la prévention de l'AVC en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire?

Avec l'âge, l'efficacité relative des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire pour la prévention d'un AVC ischémique semble diminuer chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire, alors que celle de l'anticoagulation orale ne change pas. Comme le risque d'AVC augmente avec l'âge, l'avantage absolu des anticoagulants oraux augmente avec l'âge (9).

#### Pas d'adjonction d'aspirine sans indication claire

Dans l'étude ARISTOTLE, le rapport de risques (hazard ratio, HR) ajusté pour les hémorragies sévères en cas d'adjonction d'aspirine vs sans aspirine était de 1.41 et le rapport de risques ajusté pour l'AVC hémorragique de 1.47. Dans l'étude AVERROES (10), l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de l'apixaban a montré une baisse du risque d'AVC sous apixaban de 55% (HR 0.45; 0.32-0.62) vs l'aspirine.

L'intervenant a souligné que sans indication claire, il ne fallait pas administrer de l'aspirine en plus des NACO.

### Stratégies pour l'anticoagulation orale en cas d'insuffisance rénale

Selon le registre AURICULA, Malmö, l'incidence d'une affection rénale chronique chez les patients



ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire se situe, en fonction du TFG<sub>e</sub>, entre 4.3% (TFG<sub>e</sub> < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) et 40.4% (TFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), comme l'a montré le **Pr Stefan H. Hohnloser**, Frankfurt, dans sa présentation. La prévalence élevée a également un impact sur le taux d'AVC: ainsi, elle s'élève à 4.22/100 personnes/an, pour un TFG<sub>e</sub>

<45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en comparaison de 1.63/100 personnes/an pour un TFG<sub>e</sub> de ≥60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Tant le dabigatran à raison de 150 mg que l'apixaban étaient supérieurs au traitement par warfarine dans la prophylaxie des thromboembolies chez les patients insuffisants rénaux (11, 12). Le rivaroxaban ne présentait aucune différence par rapport à la warfarine (13). Il ressort de l'étude ARISTOTLE que le risque d'hémorragie est plus faible sous apixaban que sous warfarine.

#### Comment utiliser les NACO en cas d'insuffisance rénale?

Les conclusions de l'intervenant étaient les suivantes:

- Les patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire ainsi qu'un trouble de la fonction rénale présentent un risque d'AVC et d'hémorragie plus élevé que les patients dont la fonction rénale est normale
- Les NACO semblent être un choix raisonnable chez les patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire et une insuffisance rénale légère à modérée
- Les profils cliniques et la nécessité d'un ajustement posologique tenant compte de la fonction rénale dépendent du type de NACO
- Il existe des contre-indications aux NACO en ce qui concerne la fonction rénale
- La fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance régulière pendant un traitement par NACO

### Méthode d'évaluation du risque chez les patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire: le présent et le futur

Les directives européennes pour la prévention de l'AVC en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire (1) recommandent l'évaluation du risque d'AVC sur la base des facteurs de risque  $CHA_2DS_2-VASc$ . Pour un score  $CHA_2DS_2-VASc$  de 1, il convient d'envisager une anticoagulation orale; pour un score ≥2 elle est indiquée, et le traitement par NACO ou AVK est une recommandation de classe IA. Le score  $CHA_2DS_2-VASc$  et d'autres méthodes d'évaluation du risque actuellement utilisées se basent tous exclusivement sur les variables cliniques, comme l'a déclaré le

**Pr Lars Wallentin**, Uppsala. Hijazi et al. ont montré que les troponines cardiaques, mesurées par des tests hautement sensibles, qui indiquent un infarctus du myocarde, et le peptide natriurétique NT-proBNP, qui indique un stress des cardiomyocytes, sont davantage prédictifs que la plupart des caractéristiques cliniques des patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire (14).

Le nouveau score ABC tient compte de l'âge et des accidents cérébrovasculaires survenus par le passé, ainsi que des deux biomarqueurs troponine et NT-proBNP. Hijazi et al. ont développé selon le même concept un score hémorragique qui comprend l'âge, les antécédents hémorragiques et les trois biomarqueurs hémoglobine, hsTnT et GDF-15 ou cystatine C. Les deux scores ont été validés et calibrés à l'interne et à l'externe. Ils ont permis une meilleure prévision du risque que les scores  $CHA_2DS_2-Vasc$  et HAS-BLED pour le risque d'hé-



morragie (15, 16). Mais le Pr Wallentin a précisé que les deux scores doivent encore être évalués de manière prospective dans les conditions quotidiennes et dans le cadre d'études cliniques.

### Conclusion

- ▶ Les patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire ainsi qu'un trouble de la fonction rénale présentent un risque d'AVC et d'hémorragie plus élevé que les patients dont la fonction rénale est normale.
- ▶ Les NACO semblent être un choix raisonnable chez les patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire et une insuffisance rénale légère à modérée.
- ▶ Les profils cliniques et la nécessité d'un ajustement posologique tenant compte de la fonction rénale dépendent du type de NACO.
- ▶ Il existe des contre-indications aux NACO en ce qui concerne la fonction rénale.
- ▶ La fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance régulière pendant un traitement par NACO.

### Références

1. Eur Heart J doi: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS 10.1093/eurheartj/ehw210
2. 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.
3. 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 studies. *Lancet* 2014;383:955-62
4. Granger CB et al. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011;365:981-992
5. Oldgren J et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014;129:1568-1576
6. Kakkar AK et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk for stroke: Perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD Registry. *PLoS One* 2013;8: e63479
7. Man-Son-Hing M et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999; 159:677-685
8. Rao MP et al. Oral presentation at ESC Aug. 2016; Rome, Italy, Abstract no. 1352.
9. Van Walraven et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40:1410-1416
10. Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
11. Hijazi Z et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961-70.
12. Hohnloser 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;33:2821-30.
13. 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;32:2387-94.
14. Hijazi Z et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: A Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation* 2012;125:1605-1616.
15. Hijazi Z et al. The novel biomarker-based ABC/age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *The Lancet* 2016;387:2302-2311
16. Hijazi et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016 May 21;37(20):1582-90.

**Eliquis® (apixaban). I:** a) Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes après une opération programmée pour prothèse de la hanche ou du genou. b) Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. c) Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte. **P:** a) 2,5 mg 2x/j, b) 5 mg 2x/j ; 2,5 mg 2x/j chez les patients présentant au moins 2 des critères suivants: âge 80 ans, poids corporel 60 kg, créatinine sérique 1,5 mg/dl (133 µmol/l). c) Traitement de la TVP et de l'EP: 10mg 2x/j durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg 2x/j; prévention de la récurrence de TVP et d'EP: 2,5 mg 2x/j après au minimum 6 mois de traitement par Eliquis 5 mg 2x/j ou par un autre anticoagulant. Non recommandé en cas de clairance de la créatinine <15 ml/min. **CI:** hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Maladies hépatiques associées à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C). **MP:** situations où le risque d'hémorragie est augmenté. Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire/péridurale, ainsi qu'en cas d'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure (les cathéters périduraux ou intrathécaux à demeure sont à retirer au plus tard 5 heures avant la première administration d'Eliquis®). Utilisation concomitante de médicaments qui agissent sur l'hémostasie. Insuffisance rénale sévère. Non recommandé après une intervention chirurgicale pour fracture de hanche, chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, pendant la grossesse/l'allaitement, chez les patients présentant une embolie pulmonaire et qui sont hémodynamiquement instables ou susceptibles de subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire. Contient du lactose. **IA:** prudence en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, d'anticoagulants, d'antiagrégants plaquettaires, d'AINS (y compris l'acide acétylsalicylique). Non recommandé en co-administration avec des substances associées aux saignements sévères. Les paramètres de coagulation sont influencés. **El fréquents:** anémie, hémorragie oculaire, hémorragie, hématome, épistaxis, nausée, hémorragie GI et rectale, saignements de gencives, hématurie, ménorragie, contusion. Prés: comprimés filmés à 2,5 mg: 20, 60, 100. Comprimés filmés à 5 mg: 56, 100, 168. Catégorie de vente B. **Titulaire de l'autorisation:** Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6330 Cham. Pour des informations détaillées, voir l'information professionnelle, sous www.swissmedicinfo.ch. (V013)



Entretien avec le Pr Christopher B. Granger, Durham

## Traitement par NACO

### Utilisez-vous des NACO en traitement de première ligne chez des patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire et, le cas échéant, chez quels patients les envisagez-vous?

Je pense que les nouvelles directives 2016 de l'ESC pour la fibrillation auriculaire non valvulaire le décrivent correctement. Pour la plupart des patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire, la préférence devrait être donnée aux NACO plutôt qu'à la warfarine. Les principales exceptions sont les patients porteurs de valves cardiaques mécaniques, les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 25), une sténose mitrale rhumatismale modérée ou sévère, et ceux qui ne peuvent pas se permettre un traitement par NACO. Il est acceptable que les patients parfaitement stables sous warfarine, dont le TTR est > 70% dans le temps et qui n'ont pas d'antécédents d'AVC, ainsi que les patients qui préfèrent la warfarine, continuent à prendre de la warfarine.

### Une femme âgée de 82 ans souffrant d'hypertension artérielle depuis plusieurs années vous consulte pour un contrôle. Sa tension artérielle est de 144/78 mmHg, son poids corporel de 64 kg et elle présente une fibrillation auriculaire non valvulaire (110bpm). L'échocardiographie révèle une dysfonction diastolique, son TFG est de 42ml/min. Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc s'élève à 4. L'anticoagulez-vous? Le cas échéant, quel médicament lui prescrirez-vous?

Oui, je commencerais certainement un anticoagulation orale. Compte tenu de son âge et de sa fonction rénale, je prescrirais 2.5mg d'apixaban deux fois par jour, voire 5mg deux fois par jour si les taux de créatinine étaient meilleurs. Mais les autres médicaments seraient également acceptables: 110mg de dabigatran deux fois par jour, 15 mg de rivaroxaban par jour ou 30mg d'édoxaban par jour. L'aspirine devrait absolument être évitée et la tension artérielle contrôlée.

### Qu'est-ce qui changerait si le TFG s'abaissait à 17 ml/min?

J'utiliserais alors la warfarine avec prudence.

### Dans votre choix de prescription, comment tenez-vous compte des différents risques d'hémorragie gastro-intestinale associés aux NACO?

Les NACO sont généralement associés à un risque d'hémorragie gastro-intestinale plus élevé que la warfarine. L'apixaban présente approximativement le même risque que la warfarine. Pour réduire le risque sous NACO, il convient d'éviter l'aspirine et, chez les patients à risque élevé, d'envisager un IPP ainsi qu'un dosage prudent.

### Cinq années se sont écoulées depuis l'étude ARISTOTLE – en quoi l'anticoagulation pour la prévention de l'AVC a-t-elle changé?

Ce qui a essentiellement changé dans l'anticoagulation, c'est que nous disposons des NACO qui, en comparaison de la warfarine, entraînent moins d'hémorragies, moins d'AVC hémorragiques et moins de décès. En outre, ils sont plus faciles à utiliser s'agissant de la surveillance. Mais ils sont plus chers. Notre principal défi consiste maintenant à faire en sorte que davantage de patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire ainsi qu'un risque d'AVC reçoivent un quelconque anticoagulant par voie orale.

### Quelle est votre attitude à l'égard des antidotes aux NACO ? Dans quelle situation y auriez-vous recours?

Les antidotes (jusqu'ici l'idarucizumab – avec l'andexanet, un antidote supplémentaire est attendu) sont un complément bienvenu qui contribue à rassurer de nombreux patients et prescripteurs. Mais le meilleur moyen de traiter les hémorragies sévères, notamment les hémorragies cérébrales, c'est de les empêcher. Ainsi, les antidotes ne sont souvent pas nécessaires. Mais lorsqu'ils le sont, ils constituent un outil essentiel.

## MENTIONS LÉGALES

**Compte rendu:** Pr Walter F. Riesen

**Rédaction:** Dr Heidrun Ding

**Source:** symposium satellite de BMS/Pfizer

«Personalized treatment strategies for stroke prevention in atrial fibrillation – a perspective 5 years after ARISTOTLE», congrès de l'ESC 2016, Rome

**Avec le soutien de Bristol-Myers Squibb et Pfizer**

© Aertzeverlag medinfo SA, Erlenbach