

CALFORMED 2010

ACFA



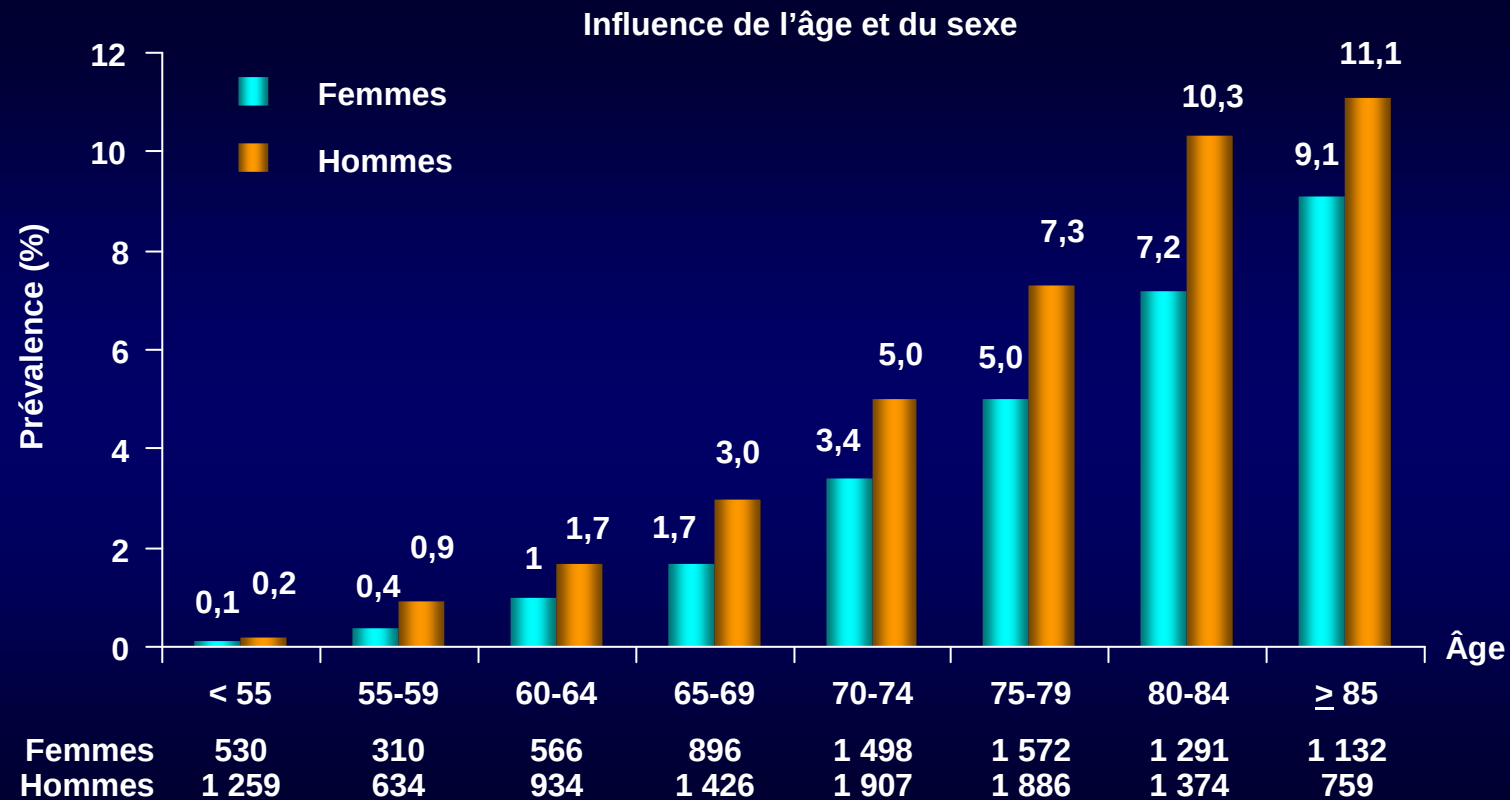
● Est-ce fréquent ?



- 7 à 800 000 patients en France actuellement
- Etude COCAF : coût 2,5 milliards € en France (50% en hospitalisation)
- 3000 €/an/patient
- Très forte augmentation : doublement prévu en 2020 aux USA (obésité, apnée sommeil ...)
- Pourrait concerner 2 millions de français à l'horizon 2050



Prévalence de la fibrillation atriale



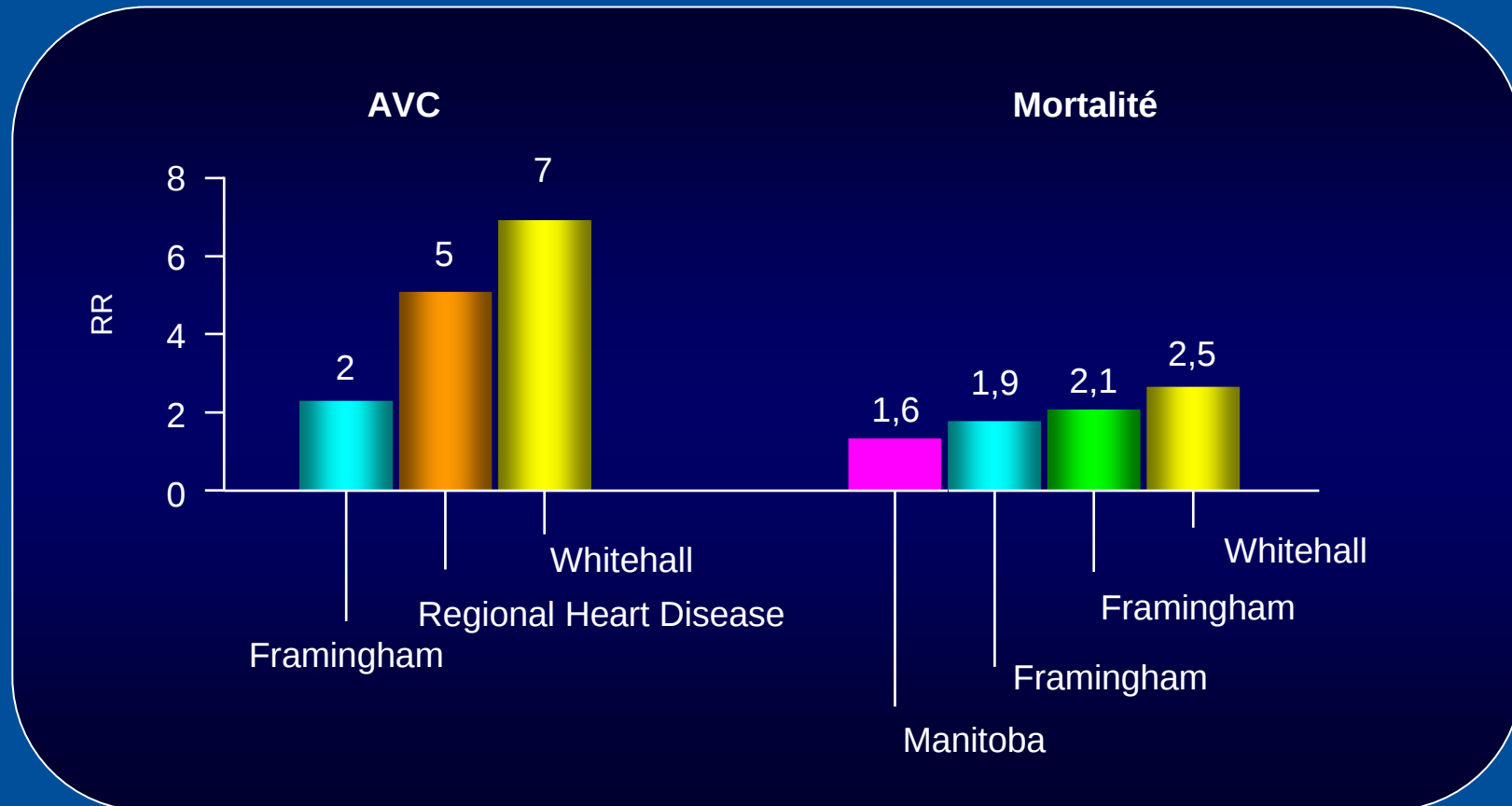
- La prévalence de la FA augmente régulièrement avec l'âge, à partir de 55 ans, avec une prédominance masculine à chaque tranche d'âge



● Est-ce grave ?



Augmentation de la morbidimortalité des patients avec FA



Mortalité x 2



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehq278

ESC GUIDELINES

Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)[†]



Mécanismes de thrombogenèse dans la FA (1)

La triade de Virchow revisitée...

1855

Anomalies :

- de la paroi du vaisseau
- du flux sanguin
- des constituants sanguins

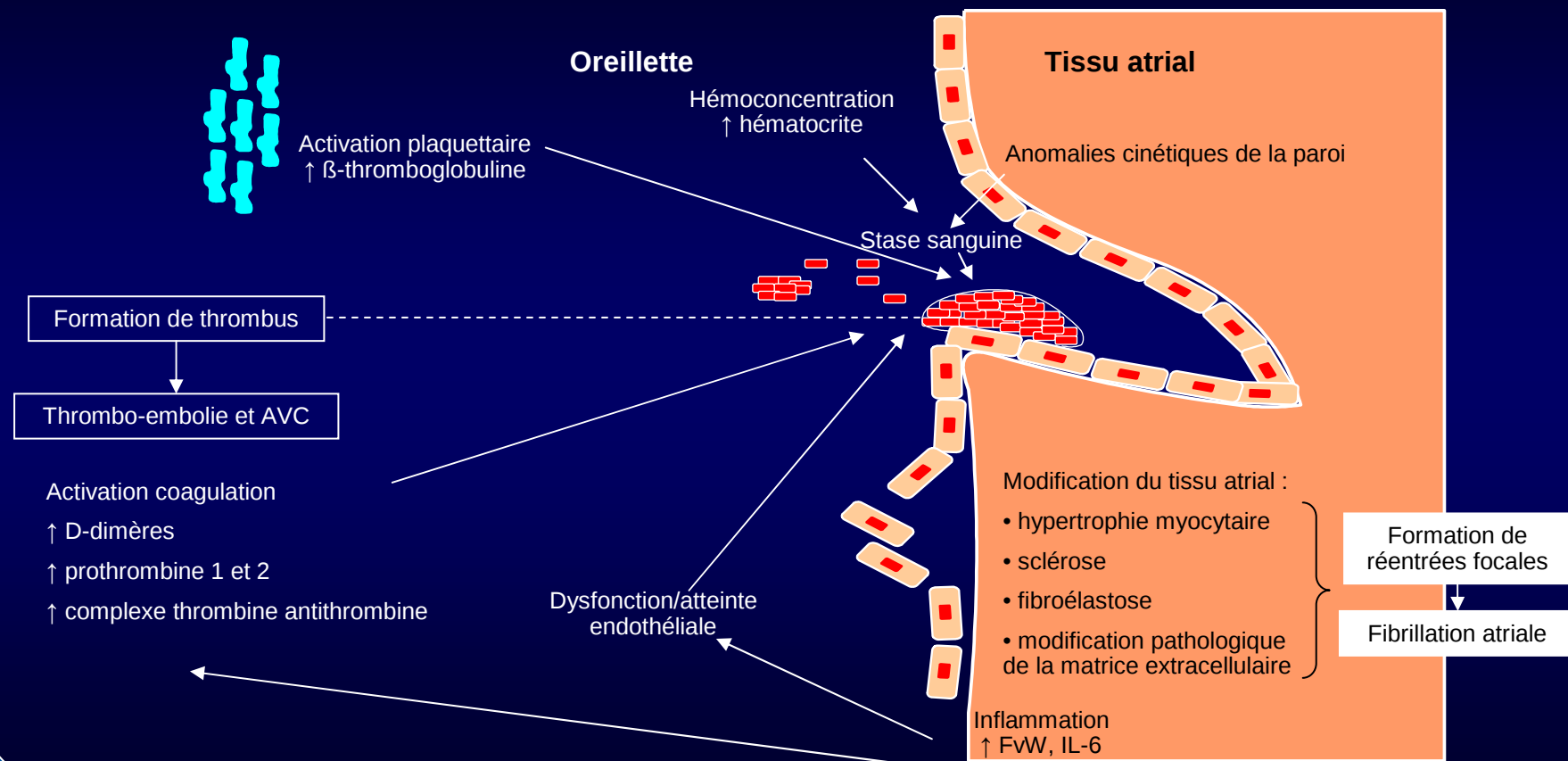
2009

- atteinte ou dysfonction endothéliale ou endocardique
- stase anormale sanguine
- anomalie de l'hémostase, plaquettaire ou de fibrinolyse



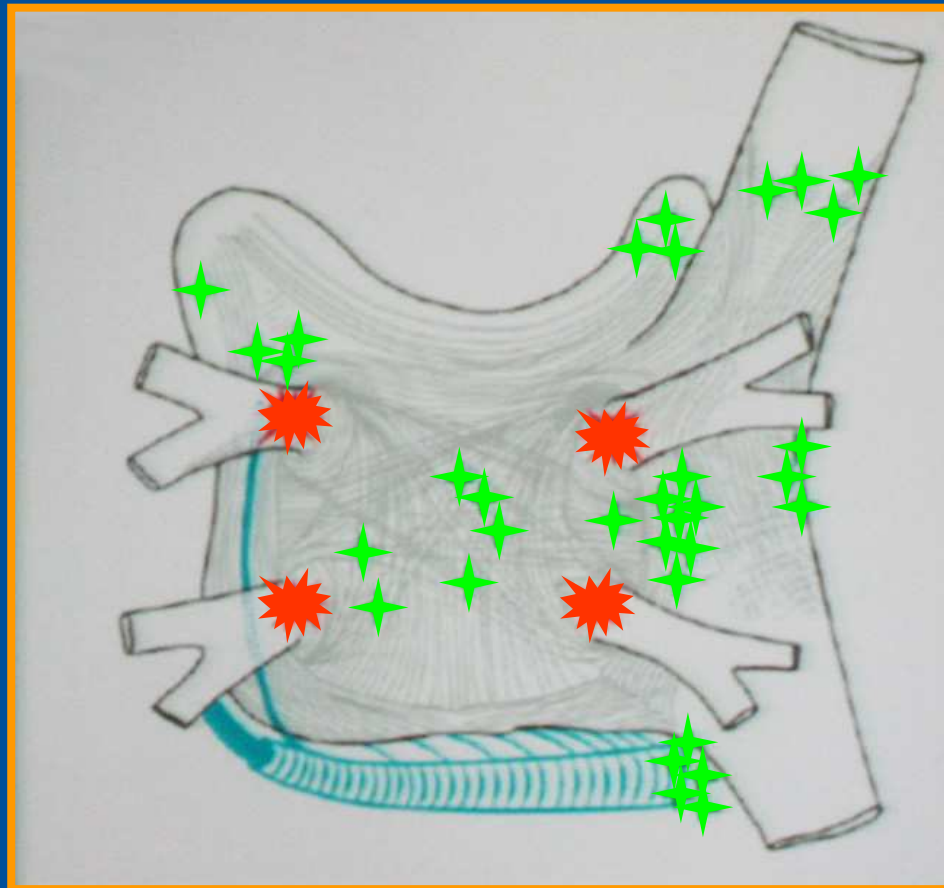
Mécanismes de thrombogénèse dans la FA (2)

La triade de Virchow revisitée...





Une activité électrique anormale des veines pulmonaires est à l'origine de la majorité des fibrillations atriales



-  Foyer ectopique veineux pulmonaire
-  Foyer ectopique extraveineux



Facteurs modulateurs dans la fibrillation atriale

Liste des facteurs modifiables et non modifiables

Non modifiables

- ↓
- Facteurs génétiques
- Âge
- Hommes
- Système nerveux autonome
 - vagal
 - sympathique
- Divers
 - obésité
 - abus d'alcool
 - synd. apnées du sommeil

Modifiables

- Inflammation
 - péricardite
 - chirurgie card.
 - interleukine 6
 - CRP
- Facteurs de coagulation
- Étirement des veines pulmonaires et des oreillettes
 - HTA
 - dysfonction VG
 - valvulopathie
 - excès de sport
- Hormones
 - thyroïde
 - diabète
- Dysfonction endothéliale
 - maladie coronaire

➔ **Les facteurs modulateurs doivent être recherchés avec attention, en raison des implications pronostiques et thérapeutiques**



Consommation d'alcool et risque de FA

- Étude réalisée chez 10 951 hommes et 16 992 femmes sans antécédents de FA
- Âge moyen 58 ans (44-73)
- Pas de consommation d'alcool chez 12,4 % des hommes, 19,7 % des femmes
- Consommation médiane : homme = 11,4 g/j ; femme = 5,4 g/j
- Consommation d'alcool associée à une augmentation du risque de FA chez les hommes (part de risque attribuable en population : 5,4 %)

Quartile	Hommes			Femmes		
	Intervalle (g/j)	Cas, n (%)	HR (IC ₉₅)	Intervalle (g/j)	Cas, n (%)	HR (IC ₉₅)
Q1	0-4	212 (7,7)	1,0	0-1	210 (4,9)	1,0
Q2	4-11	228 (8,3)	1,007 (0,834-1,215)	1-5	197 (4,7)	1,027 (0,844-1,248)
Q3	11-22	205 (7,5)	0,981 (0,809-1,190)	5-11	154 (3,6)	0,928 (0,752-1,145)
Q4	22-194	227 (8,3)	1,213 (1,004-1,465)	11-109	127 (3,0)	0,990 (0,790-1,240)



- FA inaugurale
- FA paroxystique (< 48 H)
- FA persistante (> 7 jours ou nécessitant cardioversion)
- FA longue durée (> 1 an)
- FA permanente (acceptée comme telle)



- Les stratégies de régularisation et de contrôle de fréquence sont équivalentes (AFFIRM)
- Le risque thromboembolique ne dépend pas du type de FA



Table 6 EHRA score of AF-related symptoms

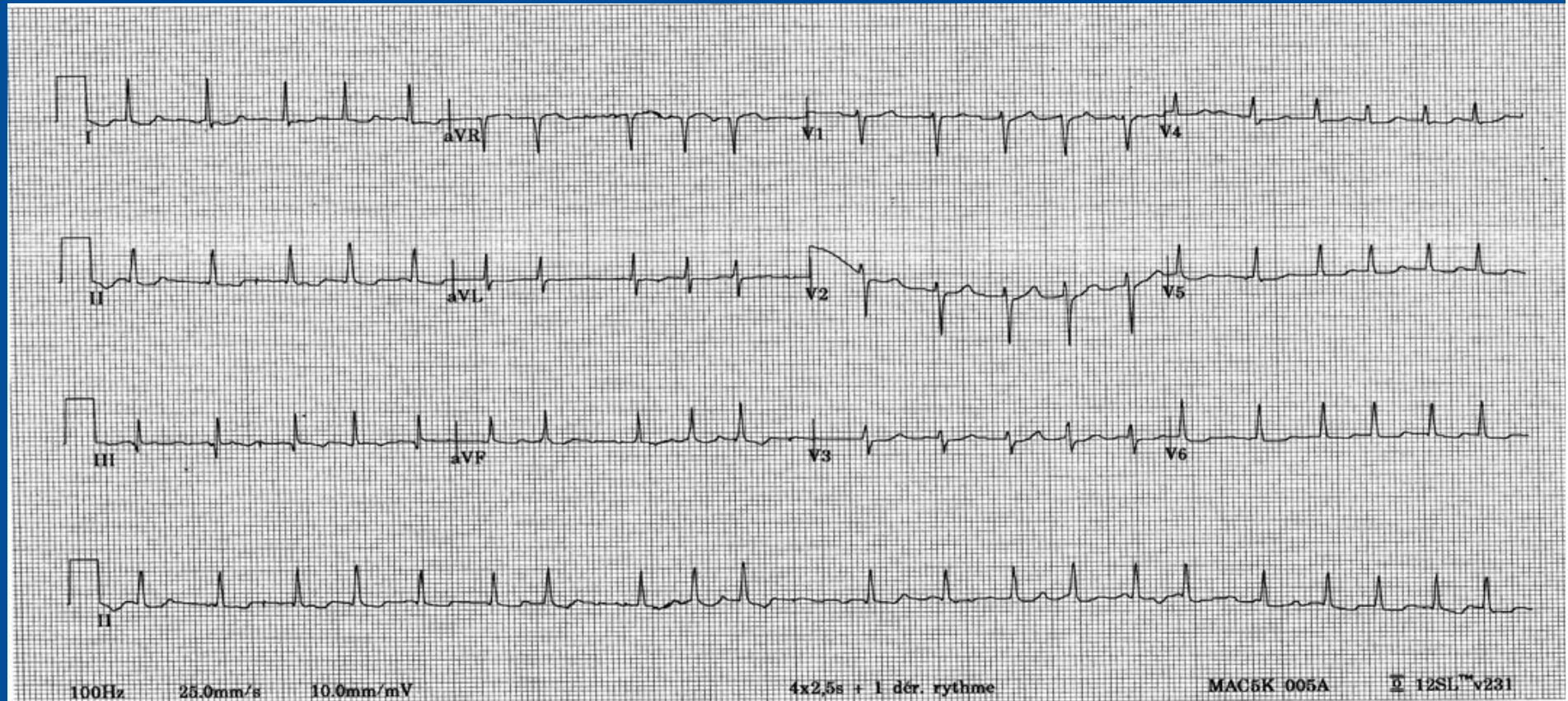
Classification of AF-related symptoms (EHRA score)	
EHRA class	Explanation
EHRA I	'No symptoms'
EHRA II	'Mild symptoms'; normal daily activity not affected
EHRA III	'Severe symptoms'; normal daily activity affected
EHRA IV	'Disabling symptoms'; normal daily activity discontinued

AF = atrial fibrillation; EHRA = European Heart Rhythm Association.



Diagnostic : ECG

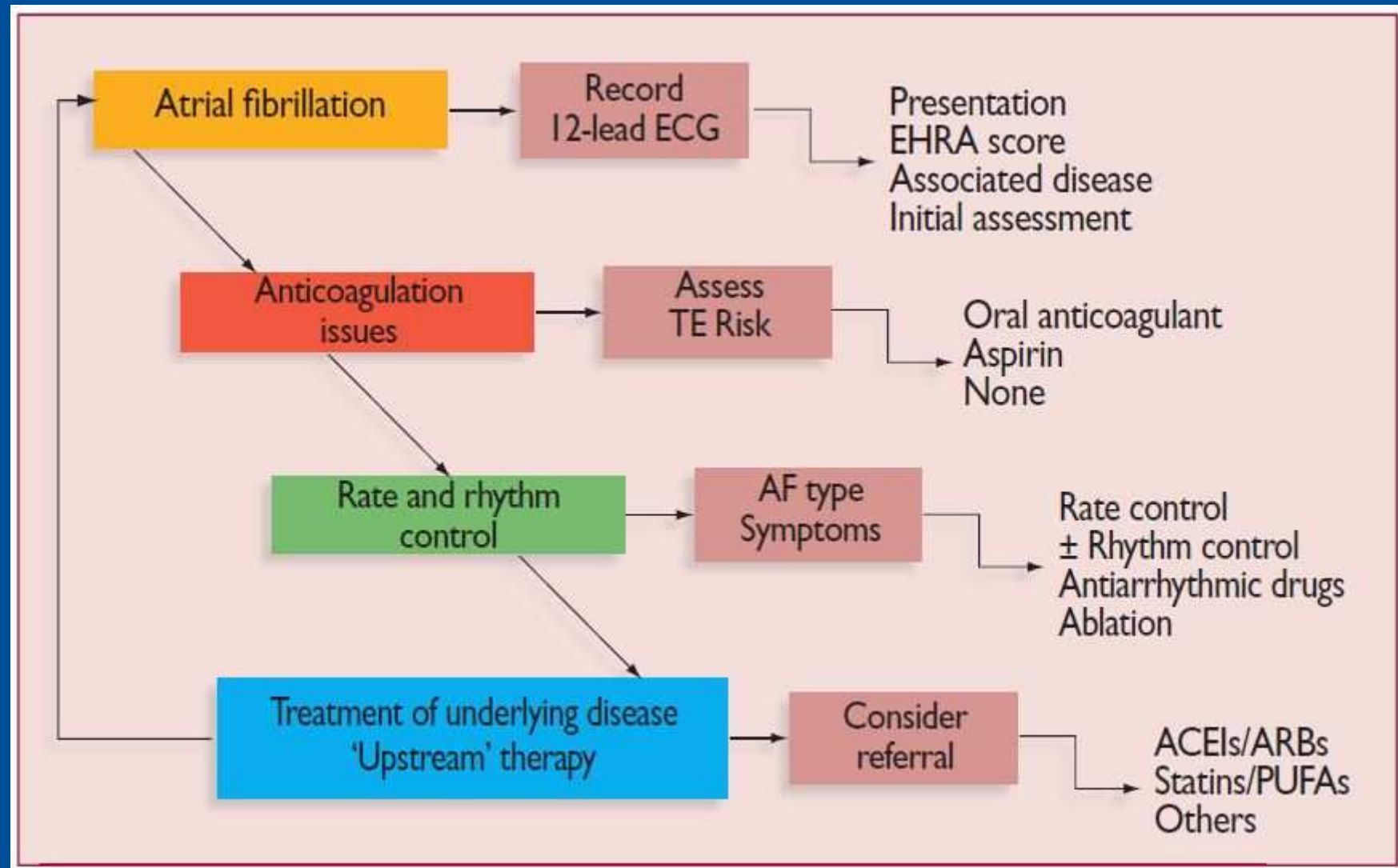
16





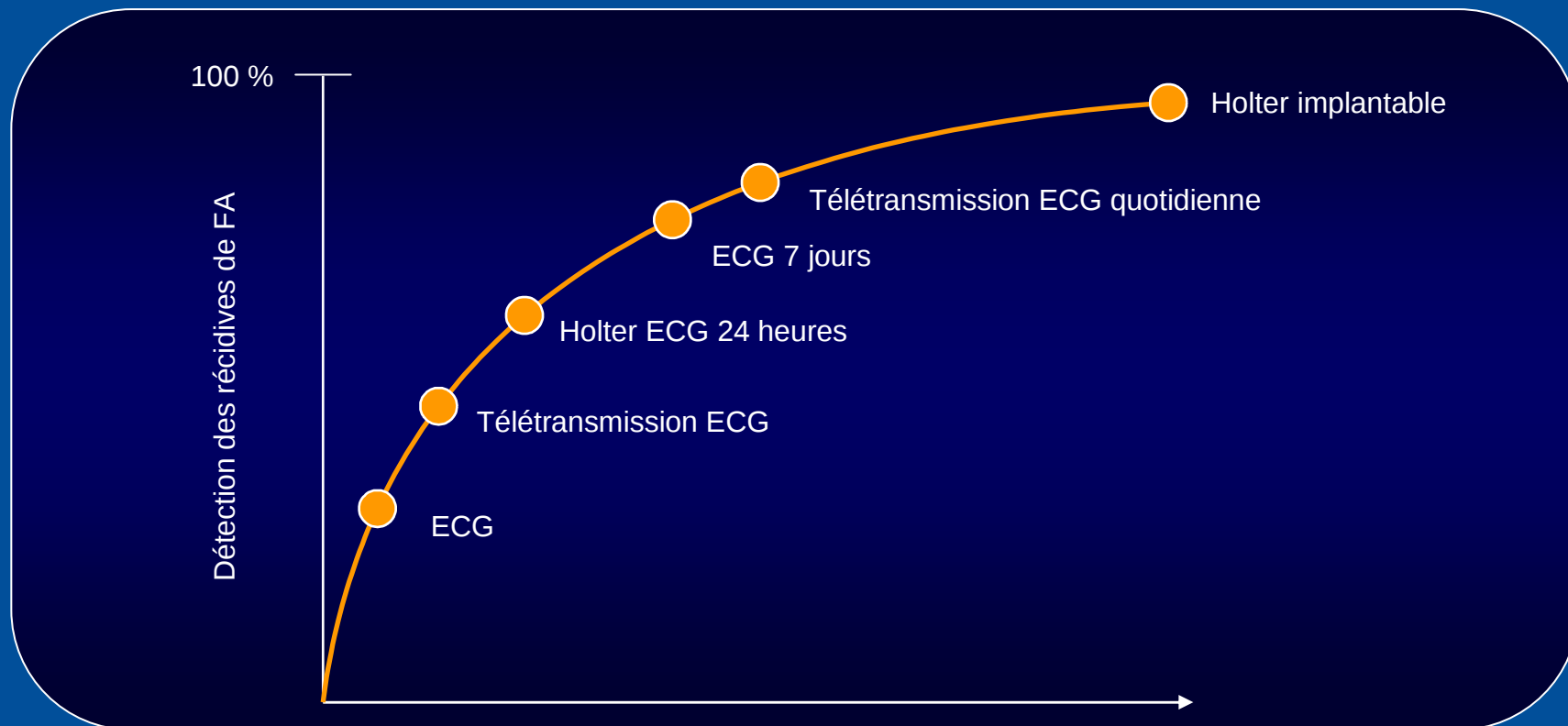
Management

17





- Corrélation entre la stratégie de suivi et le taux de détection d'une récidive de FA

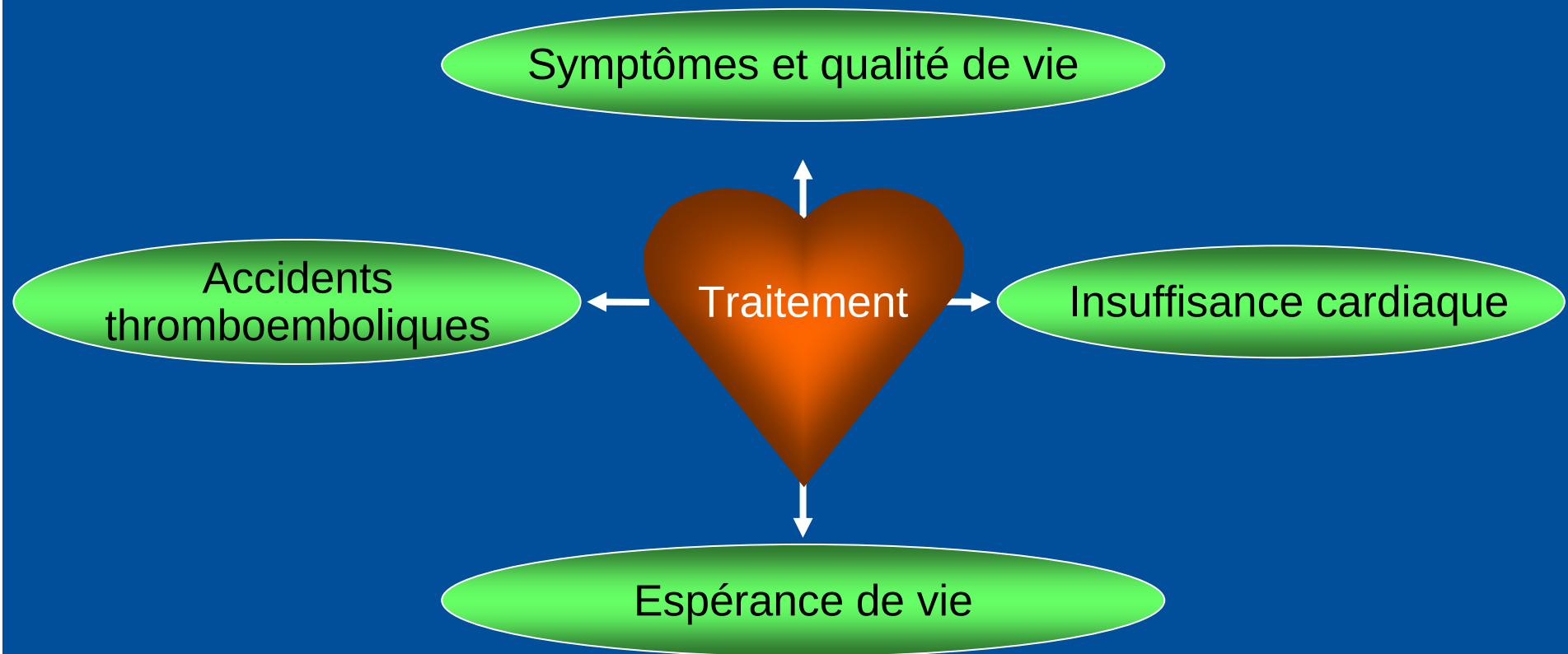




TRAITEMENTS

19

Quel est le but ?



→ Les buts du traitement peuvent se résumer à ces quatre principaux objectifs



- pharmacologiques :
 - antithrombotiques (AVK, antiagrégants, héparine, anti-Xa)
 - anti-arythmiques (de cardioversion, du maintien du rythme sinusal, du contrôle de la fréquence cardiaque (Fc))
- non pharmacologiques : cardioversion électrique, ablation, stimulation (bi-atriale), défibrillation (double) et chirurgie.



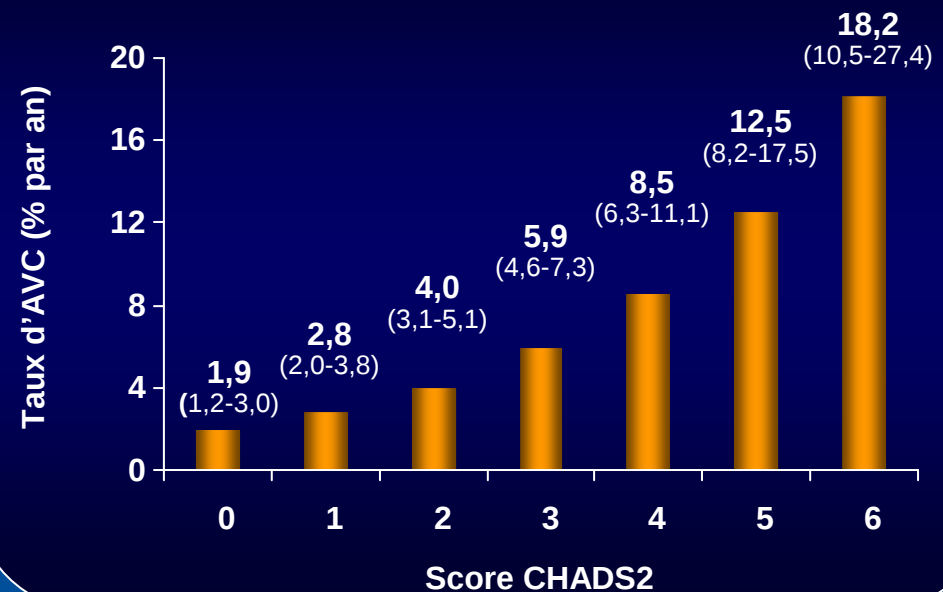
COMPLICATIONS DE LA FIBRILLATION ATRIALE 21

Calcul du score CHADS2 et risque de complications thromboemboliques

Score CHADS2

Facteurs de risque	Score
C = insuffisance cardiaque	1
H = hypertension	1
A = âge ≥ 75 ans	1
D = diabète	1
S = stroke (AVC)	2

Complications thromboemboliques



- L'insuffisance cardiaque, l'HTA, l'âge, le diabète et l'antécédent d'AVC sont des facteurs de risque majeurs de complications thromboemboliques dans la FA



Traitement antithrombotique pour la fibrillation atriale

Niveau de risque	Traitement recommandé
Pas de facteur de risque CHADS2 = 0	Aspirine, 81 à 325 mg/j
1 FDR modéré CHADS2 = 1	Aspirine, 81 à 325 mg/j ou warfarine (INR : 2 à 3, cible 2,5)
1 facteur de haut risque ou plus d'1 FDR modéré CHADS2 ≥ 2	Warfarine (INR : 2 à 3, cible 2,5)
Valve prothétique mitrale	Warfarine (INR : 2,5 à 3,5, cible 3)

ACC/AHA/ESC Guidelines 2006, cité par Fuster V et al., Eur Heart J 2006;27:1999



TRAITEMENTS

Intérêt d'une couverture anticoagulante (TTR) correcte pour une prévention maximale des accidents thromboemboliques

23

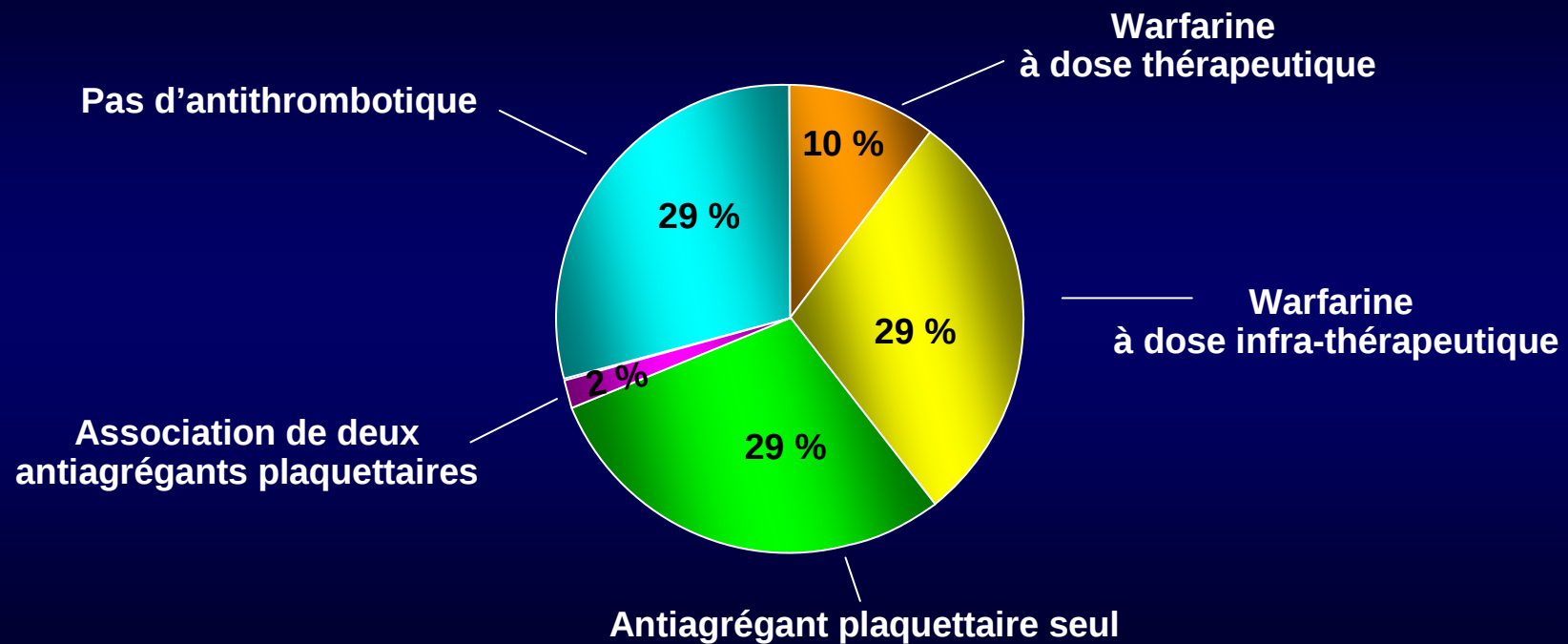
Comparaison de la morbidimortalité des patients sous warfarine
des études SPORTIF III et V
(en fonction du temps passé dans la zone thérapeutique de l'INR)

En %	TTR < 60	TTR 60-75	TTR > 75
Mortalité	4,2	1,84	1,69
Saignements majeurs	3,85	1,96	1,58
AVC	2,10	1,34	1,07



Traitement préexistant chez des patients connus comme étant à risque de FA, admis à l'hôpital pour un premier épisode d'AVC ischémique

Répartition selon la nature du traitement antithrombotique

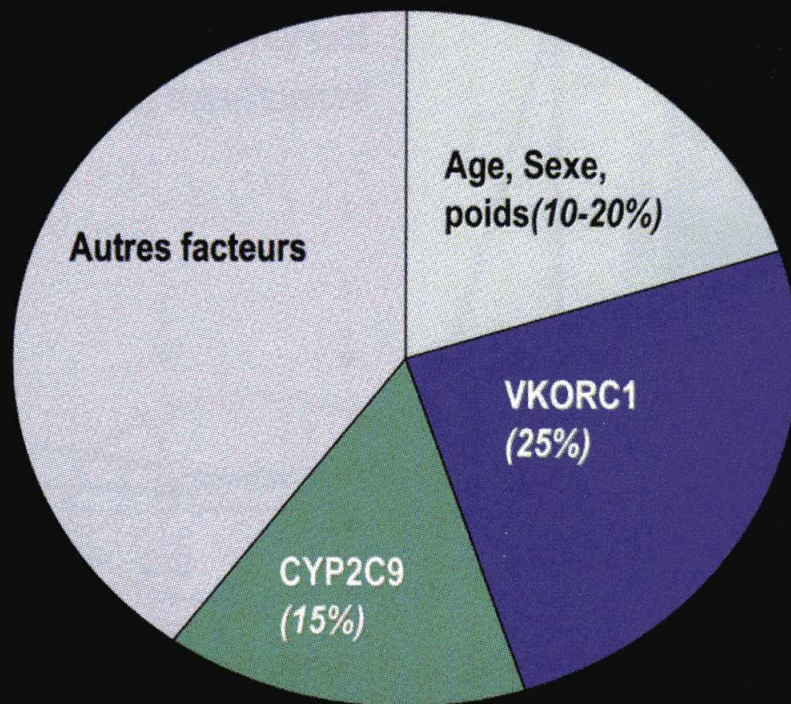


→ Malgré la connaissance du haut risque chez des patients en fibrillation atriale, une minorité de ces patients était sous traitement anti-thrombotique à dose efficace



La dose d'AVK n'est pas standardisée : facteurs de variation

- **Polymorphisme génétique**
- Age
- Poids
- Race
- Sexe
- Co-médications
- Co-morbidités
- Apports de Vit K





Risque de saignements chez des patients très âgés en FA sous traitement par AVK : relation entre l'âge et le score CHADS2

Taux des saignements hémorragiques majeurs en relation avec le score CHADS2

CHADS2	75-79 ans			80-84 ans			85-96 ans		
	n/pt.an	Taux x 100 pt/ans	NNH*	n/pt.an	Taux x 100 pt/ans	NNH	n/pt.an	Taux x 100 pt/ans	NNH
1-3	5/308	1,6	62	3/195	1,5	65	1/80	1,2	80
4-6	1/126	0,8	126	4/177	2,2	44	3/30	10,0	10
Tous	6/433	1,4	72	7/271	2,6	39	4/110	3,6	27

*Number Needed to Harm

→ Le risque hémorragique, de même que le risque thromboembolique, augmente en fonction du score CHADS2 et de l'âge du patient



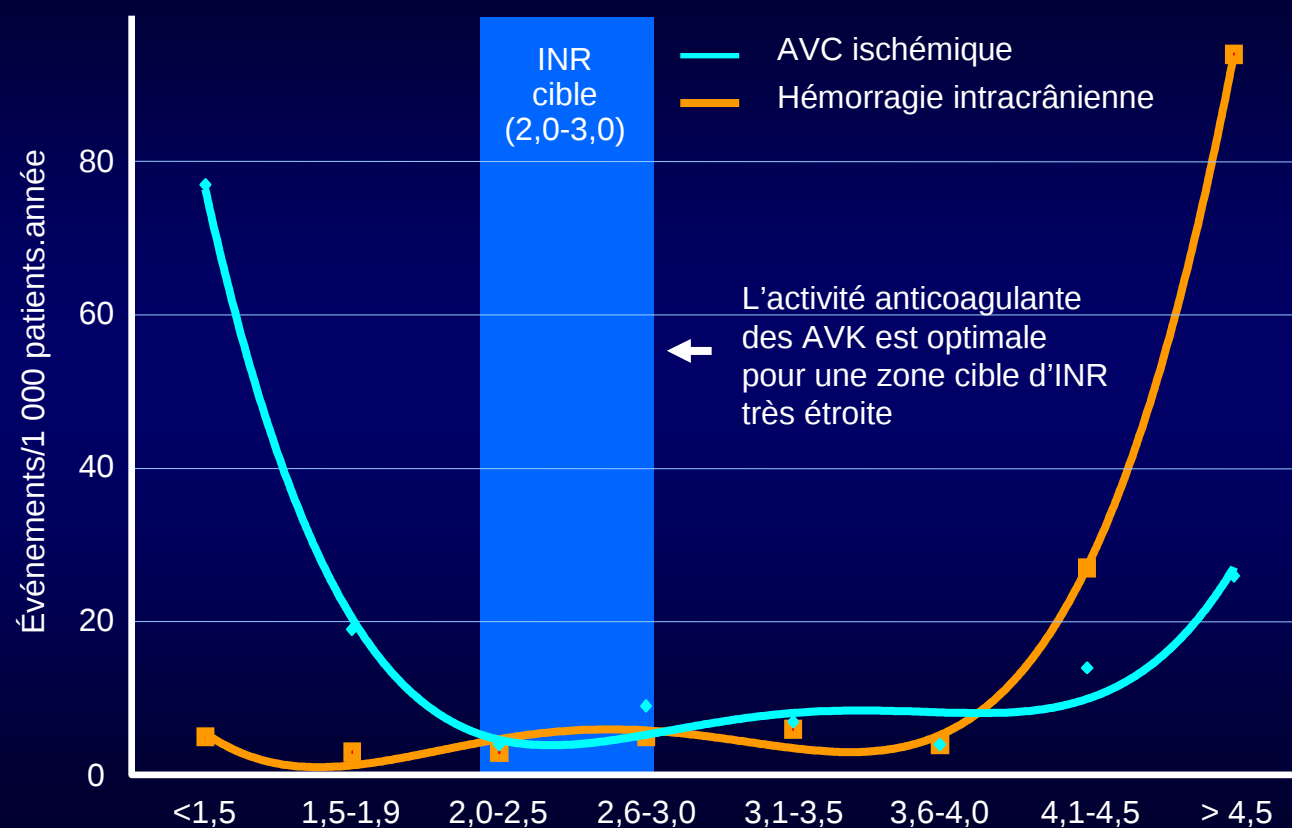
Problématique : où penche la balance ?

27





Une zone cible d'INR* très étroite pour les AVK



*International Normalised Ratio (INR)



COMPLICATIONS DE LA FIBRILLATION ATRIALE

Fibrillation atriale et accident vasculaire cérébral (2)

29

Choix de traitement antithrombotique



Scores de risque			
AVC embolique		Hémorragies	
CHADS2 = 0 pt	1,9 %	HEMORR2HAGES = 0 pt	1,9%
CHADS2 = 1 pt	2,8 %	HEMORR2HAGES = 1 pt	2,5 %
CHADS2 = 2 pts	4 %	HEMORR2HAGES = 2 pts	5,3%
CHADS2 = 3 pts	5,9 %	HEMORR2HAGES = 3 pts	8,4 %
CHADS2 = 4 pts	8,5 %	HEMORR2HAGES = 4 pts	10,4 %
CHADS2 = 5 pts	12,5 %	HEMORR2HAGES = 5 pts	12,3 %
CHADS2 = 6 pts	18,2 %		

Score CHADS2

1 point pour ≥ 75 ans, IC, HTA, diabète ;
2 points si antécédent AIT ou AVC

Score HEMORR2HAGES

1 point pour ≥ 75 ans, alcool, insuffisance hépatique
ou rénale, cancer, HTA non contrôlée, chutes à répétition,
thrombopathie ou thrombopénie, anémie, AVC ;
2 points si antécédent hémorragique

Cité par Gage BF et al. JAMA 2001;285(22):2864-70; et Gage BF et al. Am Heart J 2006;151(3):713-9



CHA₂DS₂ Vasc

30

(b) Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA₂DS₂-VASc
(Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease ^a	1
Age 65–74	1
Sex category (i.e. female sex)	1
Maximum score	9

Table 9 Approach to thromboprophylaxis in patients with AF

Risk category	CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Recommended antithrombotic therapy
One 'major' risk factor or ≥ 2 'clinically relevant non-major' risk factors	≥ 2	OAC ^a
One 'clinically relevant non-major' risk factor	1	Either OAC ^a or aspirin 75–325 mg daily. Preferred: OAC rather than aspirin.
No risk factors	0	Either aspirin 75–325 mg daily or no antithrombotic therapy. Preferred: no antithrombotic therapy rather than aspirin.



HAS BLED

31

Nouvelles recommandations ESC sur la FA : score HAS-BLED

Caractéristique	Points
Hypertension	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie	1
INR instables	1
Âge > 65 ans	1
Drogues ou alcool	1 ou 2
Score maximum	9



COMPLICATIONS DE LA FIBRILLATION ATRIALE

Fibrillation atriale et accident vasculaire cérébral (2)



32

Choix de traitement antithrombotique

Scores de risque			
AVC embolique		Hémorragies	
CHA ² DS ² Vasc = 0 pt	0%	HAS BLED = 0 pt	
CHA ² DS ² Vasc = 1 pt	1,3 %	HAS BLED = 1 pt	
CHA ² DS ² Vasc = 2 pts	2,2 %	HAS BLED = 2 pts	
CHA ² DS ² Vasc = 3 pts	3,2 %	HAS BLED = 3 pts	
CHA ² DS ² Vasc = 4 pts	4 %	HAS BLED = 4 pts	
CHA ² DS ² Vasc = 5 pts	6,7 %	HAS BLED = 5 pts	
CHA ² DS ² Vasc = 6 pts	9,8 %	HAS BLED = 6 pts	
CHA ² DS ² Vasc = 7 pts	9,6 %	HAS BLED = 7 pts	
CHA ² DS ² Vasc = 8 pts	6,7 %	HAS BLED = 8 pts	
CHA ² DS ² Vasc = 9 pts	15,2 %	HAS BLED = 9 pts	

Score CHA²DS² Vasc

1 point pour 65 à 74 ans, IC, HTA, diabète, ♀ ;
2 points si ≥ 75 ans ou antécédent AIT ou AVC

Score HAS BLED

1 point pour HTA, Insuffisance rénale, hépatique, AVC,
Hémorragie, INR instables, Âge > 65 ans Drogues, alcool



● AVK : les éviter ?



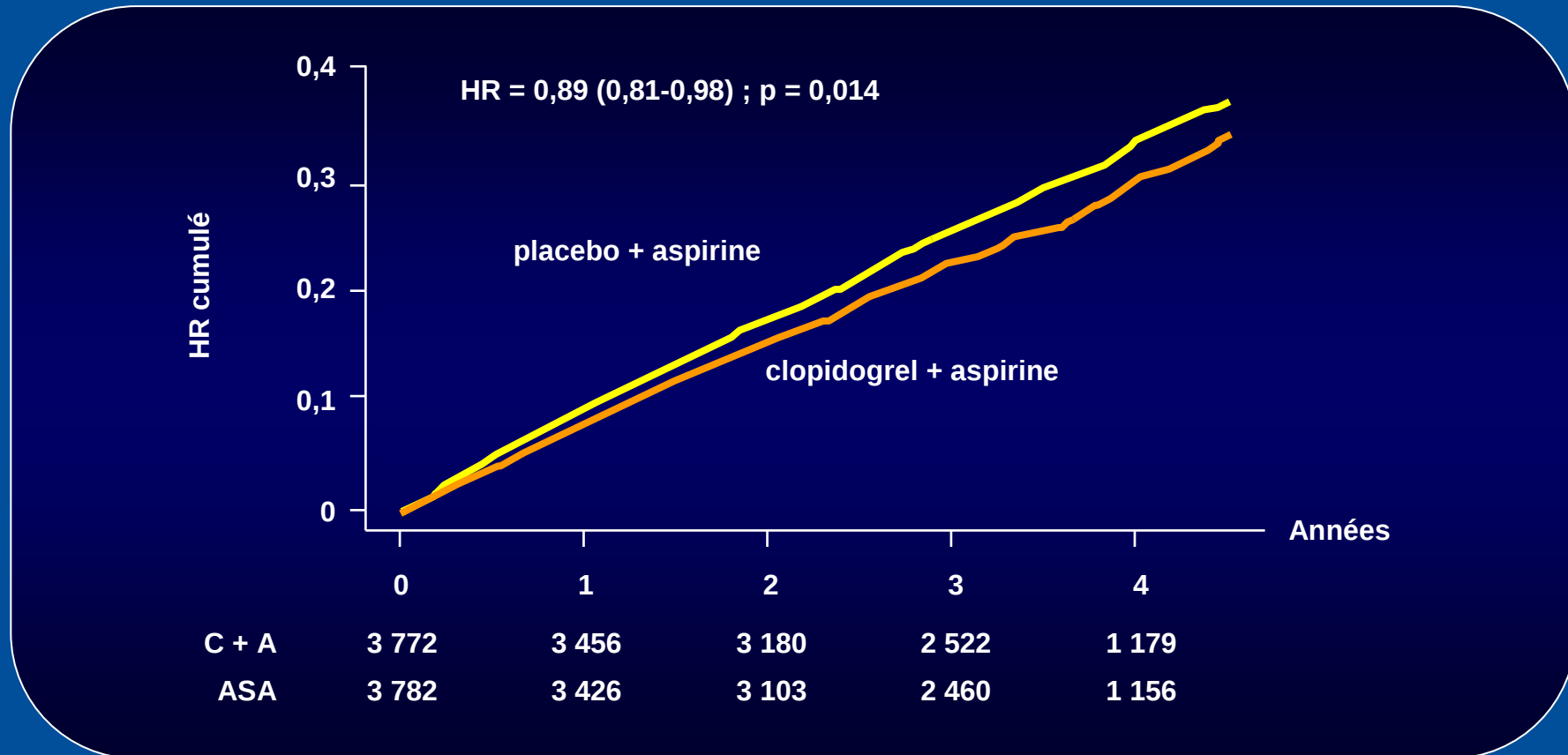
COMPLICATIONS DE LA FIBRILLATION ATRIALE

Fibrillation atriale et accident vasculaire cérébral (3)

Nouvelles options dans la prévention du risque d'AVC (1)

34

ACTIVE A : clopidogrel plus aspirine versus aspirine chez les patients non éligibles à la warfarine



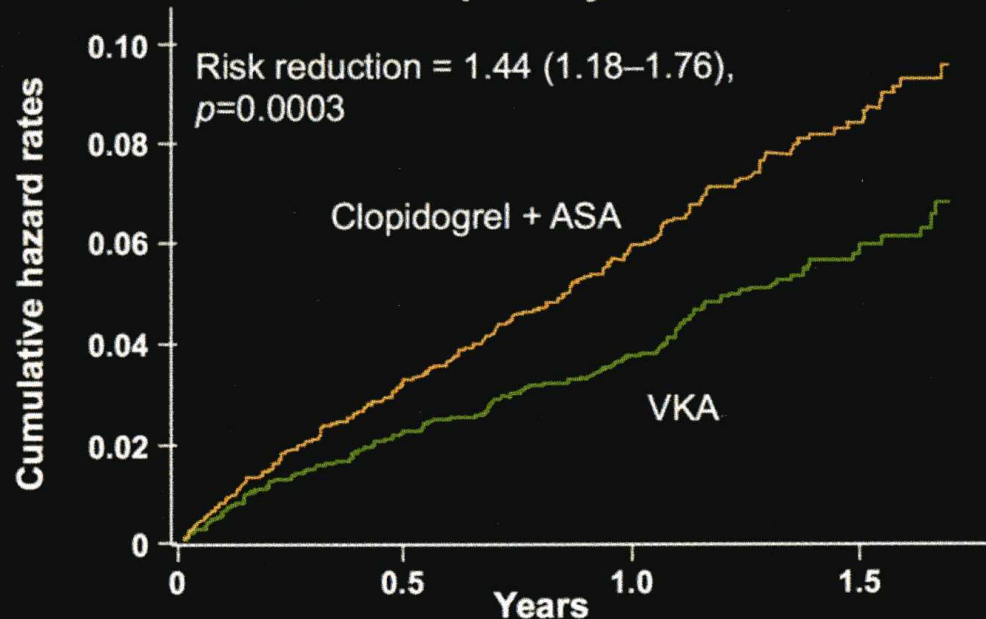
* NPT : 1 000 patients pendant 3 ans pour prévenir 28 AVC et 6 IDM



AF: ACTIVE-W trial

► No benefit from adding clopidogrel to ASA vs VKA

Cumulative risk of primary outcome



► Stopped early

► Efficacy

- VKA: 165 (3.93%/year)
- Clopidogrel/ASA: 234 (5.5%/year)

► Safety

- No significant difference in major haemorrhage rates
- VKA: 2.2%
- Clopidogrel/ASA: 2.4%



La bithérapie antiagrégante

Qui pourrait bénéficier de l'association clopidogrel + aspirine ?

Stent actif et score de CHADS à 1 ou 2

Score de CHADS2 ≥ 2

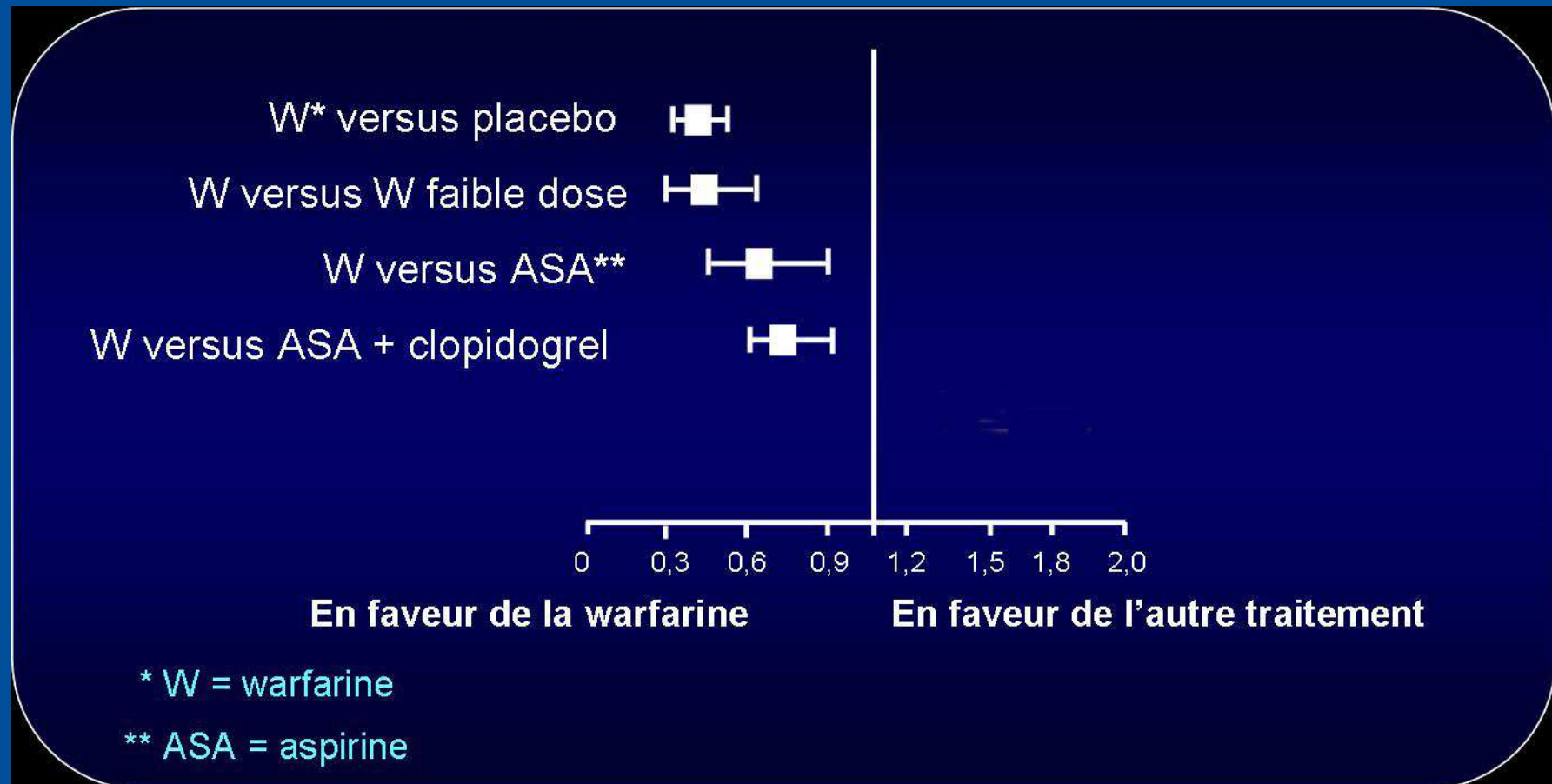
et

Refus ou incapacité de prendre un traitement par AVK

Stent actif et saignement sous trithérapie ?

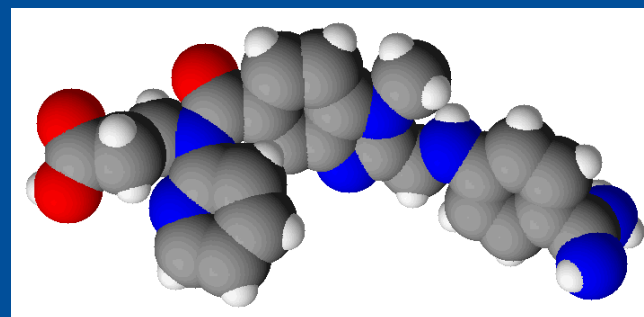
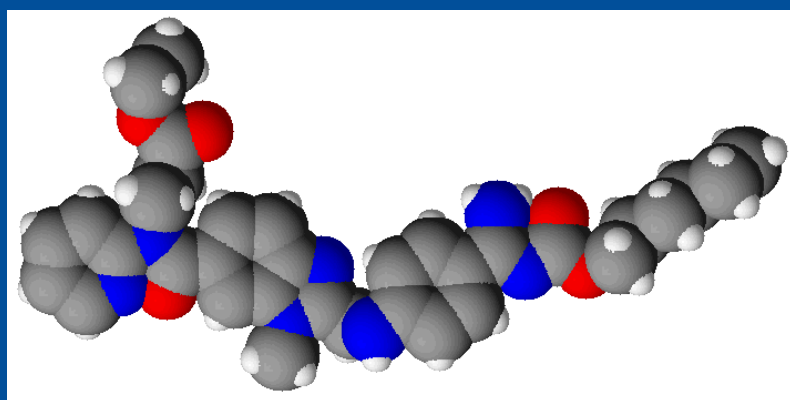
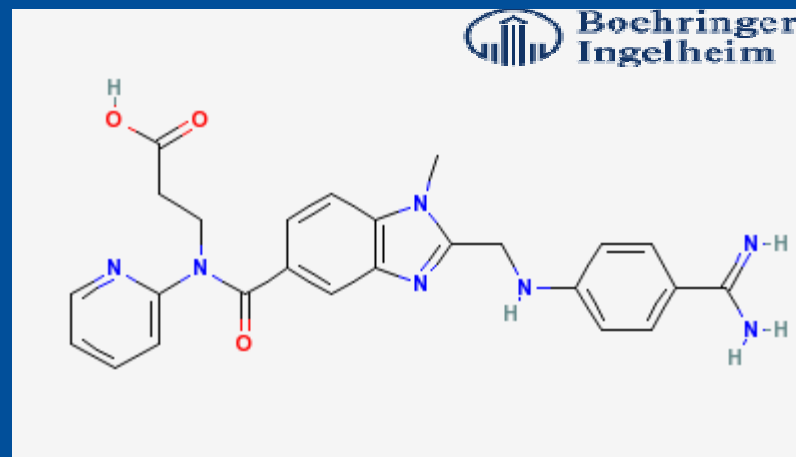
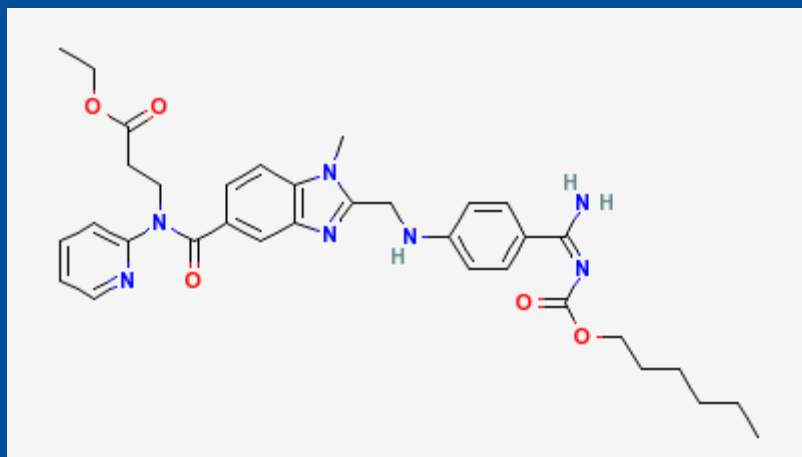


Méta-analyse des AVC ou des événements thromboemboliques





Dabigatran etexilate : prodrogue → Dabigatran : antithrombine





Pharmacologie du Pradaxa® : anti thrombine spécifique réversible

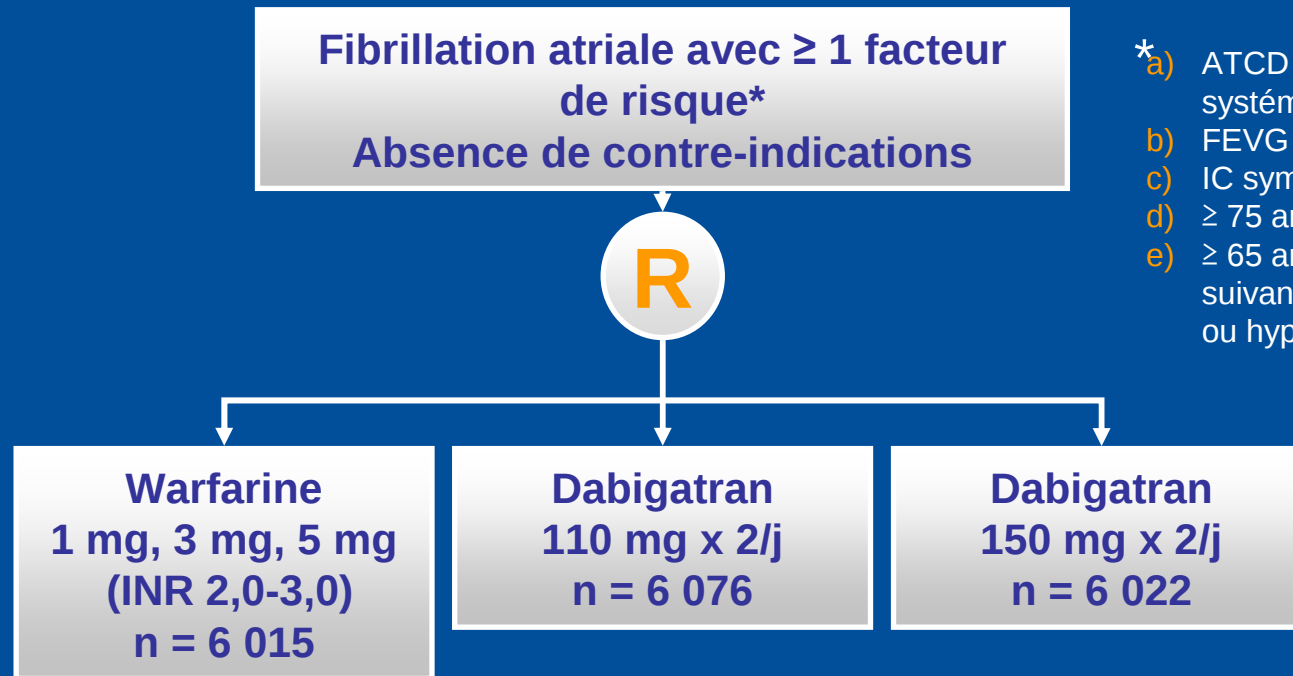
1. T_{max}= Temps pour atteindre la concentration max = 2 à 4h, mais pic retardé de 6h et moins élevé en postop immédiat (ralentissement gastro-intestinal)
2. Demi-vie 14h à 17h chez sujet âgé
3. Pas d'interaction avec l'alimentation
4. Absorption intestinale et biodisponibilité = 7% , mais très bonne reproductibilité
5. Faible variabilité inter et intra individuelle
6. Pas de surveillance de la coagulation nécessaire
7. Pas de risque de TIH





Étude RE-LY® (3)

Schéma de l'étude



- *a) ATCD d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique
b) FEVG < 40 %
c) IC symptomatique, $\geq$ classe II NYHA
d) ≥ 75 ans
e) ≥ 65 ans et 1 facteur de risque parmi les suivants : diabète, insuffisance coronaire ou hypertension

- Objectif principal : établir la non-infériorité du dabigatran versus warfarine
- 1 an de suivi minimum, 3 ans au maximum (2 ans de suivi en moyenne)
- Critère principal : AVC (y compris AVC hémorragiques) et embolies systémiques



Étude RE-LY® (4)

Critère principal	Critères secondaires	Tolérance
Incidence des AVC (y compris les AVC hémorragiques) et des embolies systémiques	Incidence des AVC (y compris les AVC hémorragiques), des embolies systémiques, décès toutes causes	Saignements (majeurs et mineurs)
	Incidence des AVC (y compris les AVC hémorragiques), des embolies systémiques, des embolies pulmonaires, des IDM aigus ou des décès d'origine vasculaire (y compris les décès à la suite d'une hémorragie)	Hémorragies intracrâniennes Autres effets secondaires
		Élévation des enzymes hépatiques ou dysfonction hépatique



Étude RE-LY® (5)

Caractéristiques des patients à l'inclusion

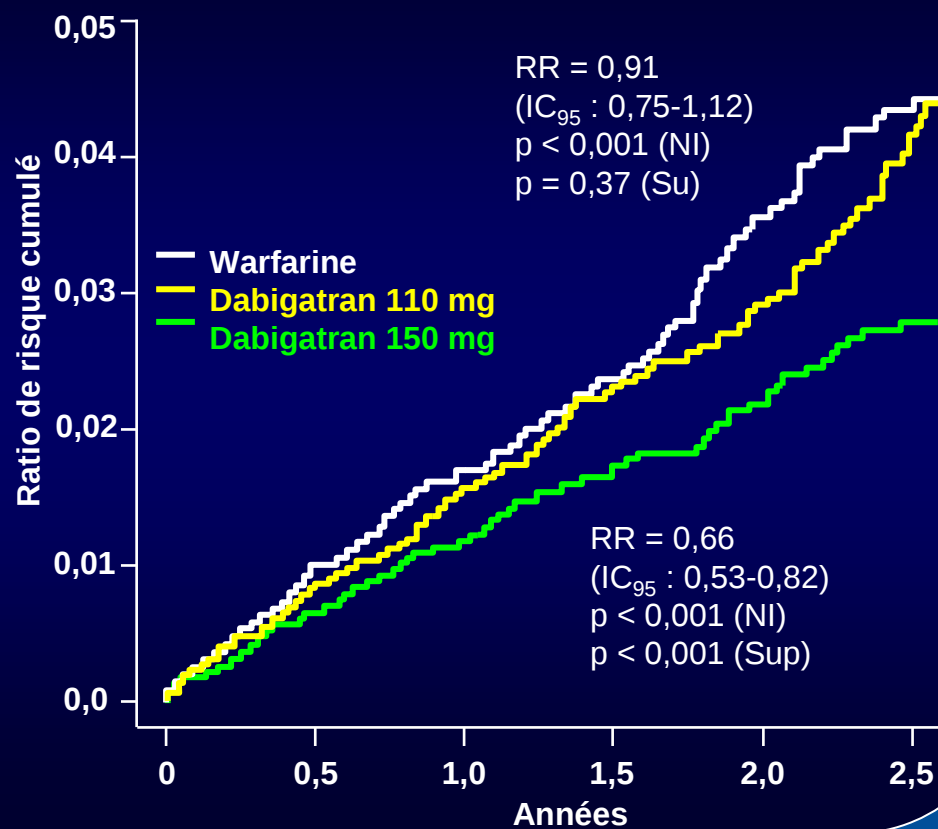
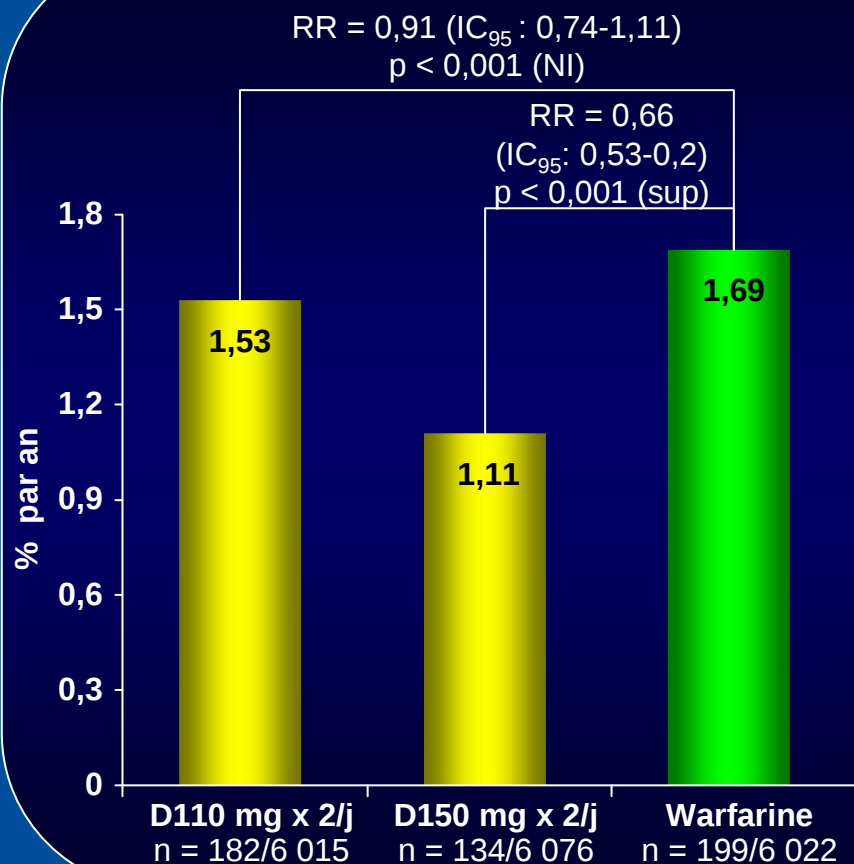
Caractéristiques	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarine
Randomisés	6 015	6 076	6 022
Âge moyen (années)	71,4	71,5	71,6
Hommes (%)	64,3	63,2	63,3
Score CHADS2 (moyenne)	2,1	2,2	2,1
0-1 (%)	32,6	32,2	30,9
2 (%)	34,7	35,2	37,0
3+ (%)	32,7	32,6	32,1
ATCD d'AVC/AIT (%)	19,9	20,3	19,8
ATCD d'IDM (%)	16,8	16,9	16,1
Ins. cardiaque (%)	32,3	31,8	31,9
Aspirine à l'inclusion (%)	40,0	38,7	40,6
Patients n'ayant jamais reçu de warfarine (%)	50,1	50,2	48,6



Étude RE-LY® (6)

Critère principal :
AVC/embolies systémiques

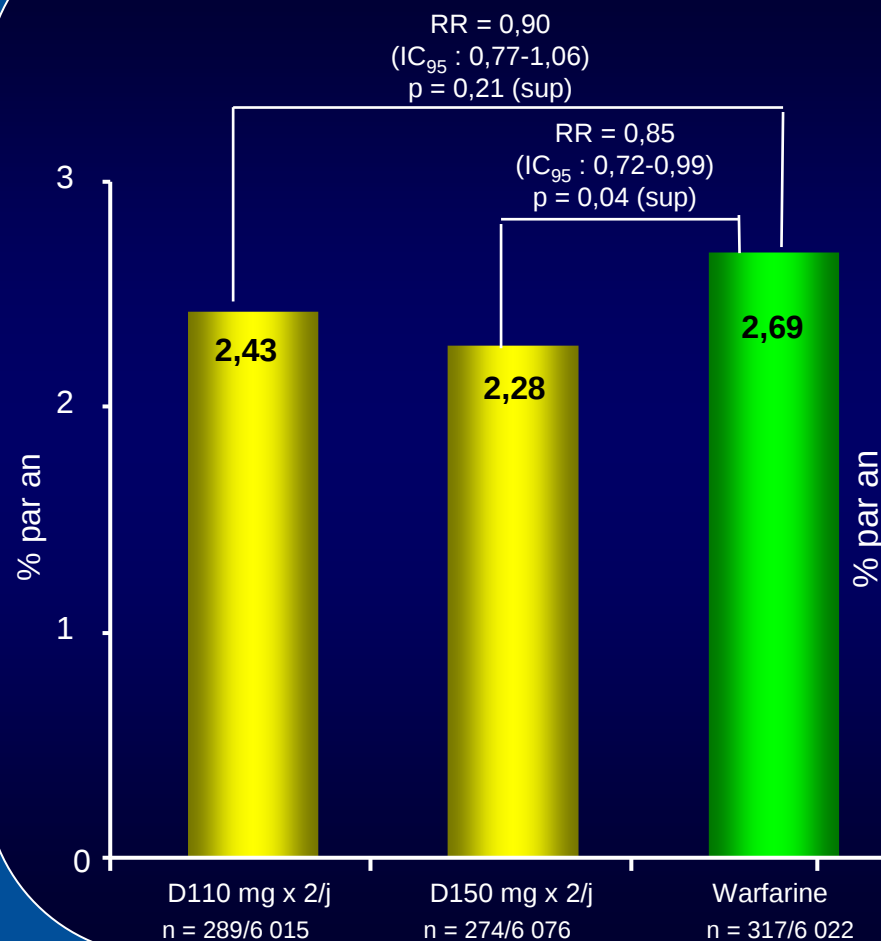
Délai jusqu'à survenue
du critère principal



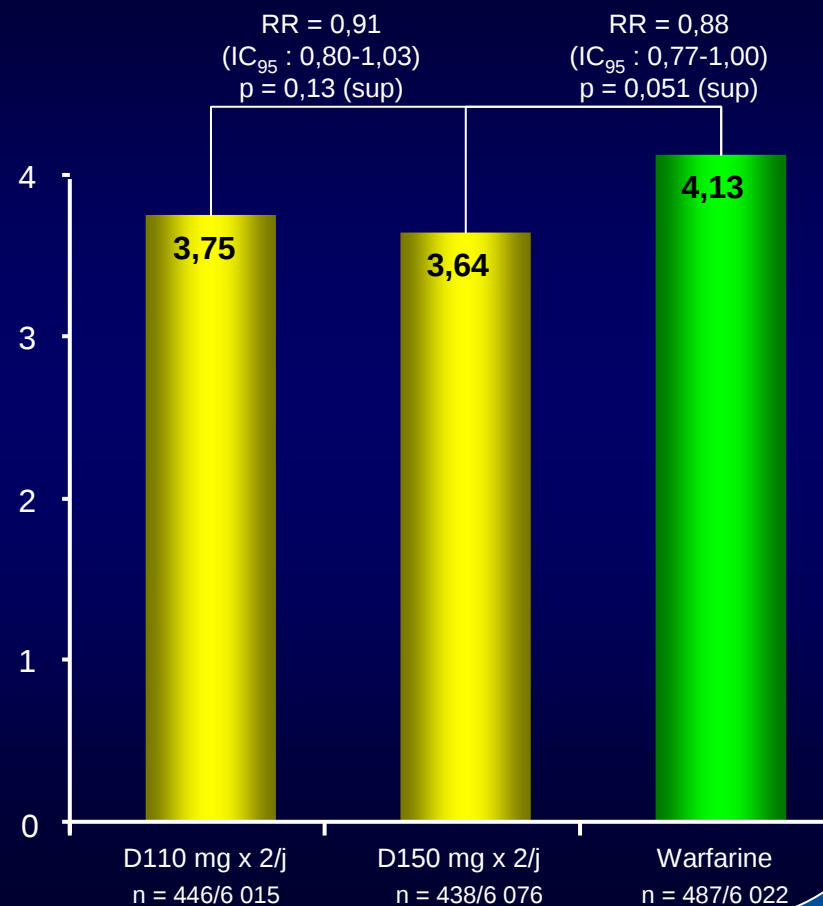


Étude RE-LY® (7)

Mortalité vasculaire



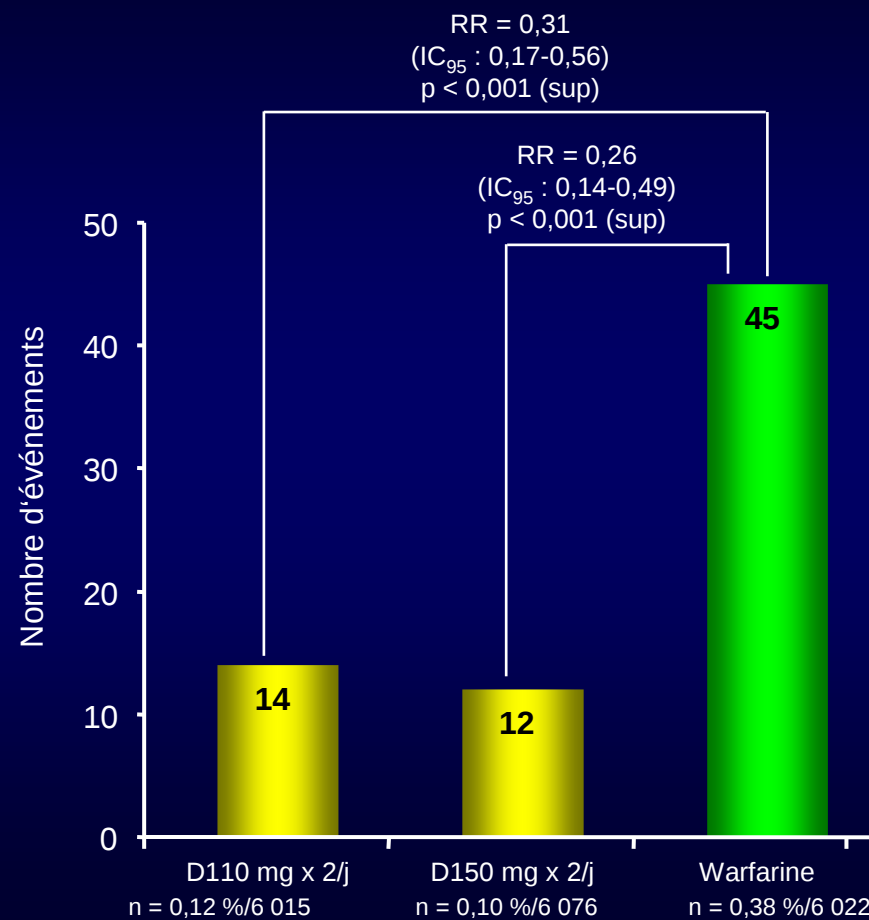
Mortalité toutes causes





Étude RE-LY® (8)

AVC hémorragiques



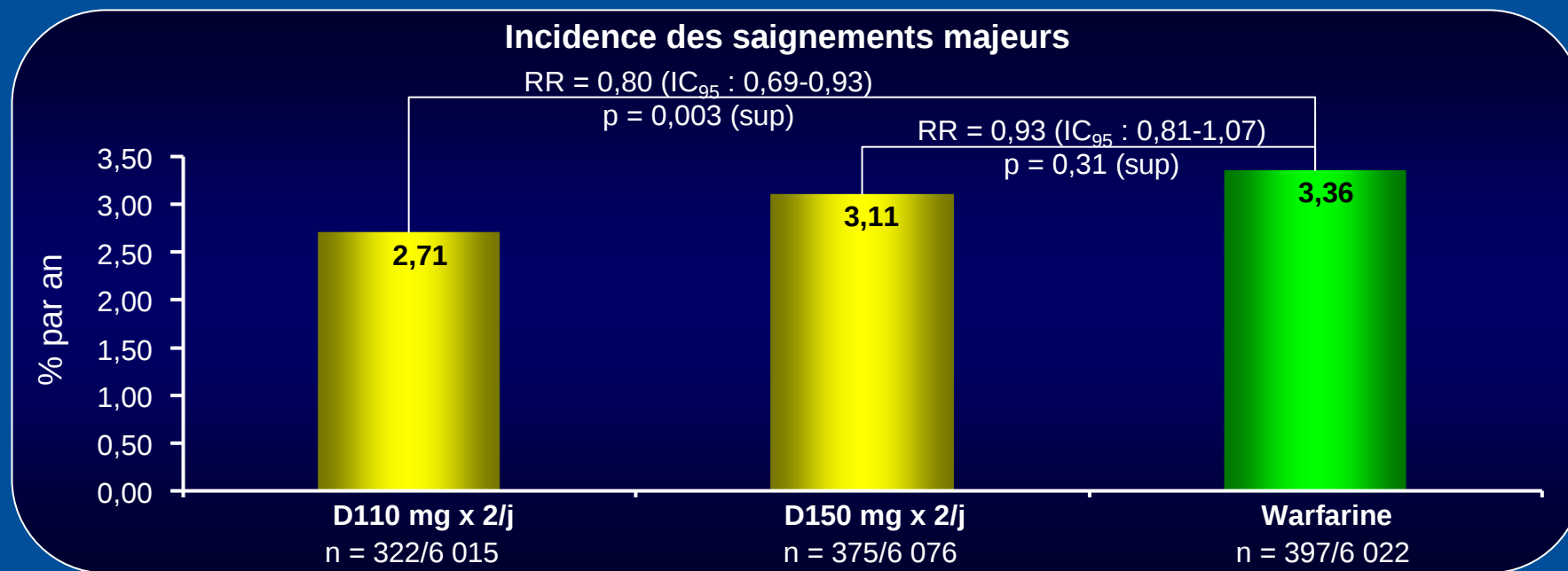


Étude RE-LY® (9)

Critère de tolérance : saignements majeurs

Caractéristiques	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarine	D 110 versus W	D 150 versus W
Nombre de patients (n)	6 015	6 076	6 022		
Saignements majeurs :	2,71	3,11	3,36	0,003	0,31
- menaçant le pronostic vital	1,22	1,45	1,80	< 0,001	0,037
- ne menaçant pas le pronostic vital	1,66	1,88	1,76	0,56	0,47
- gastro-intestinaux	1,12	1,51	1,02	0,43	< 0,001

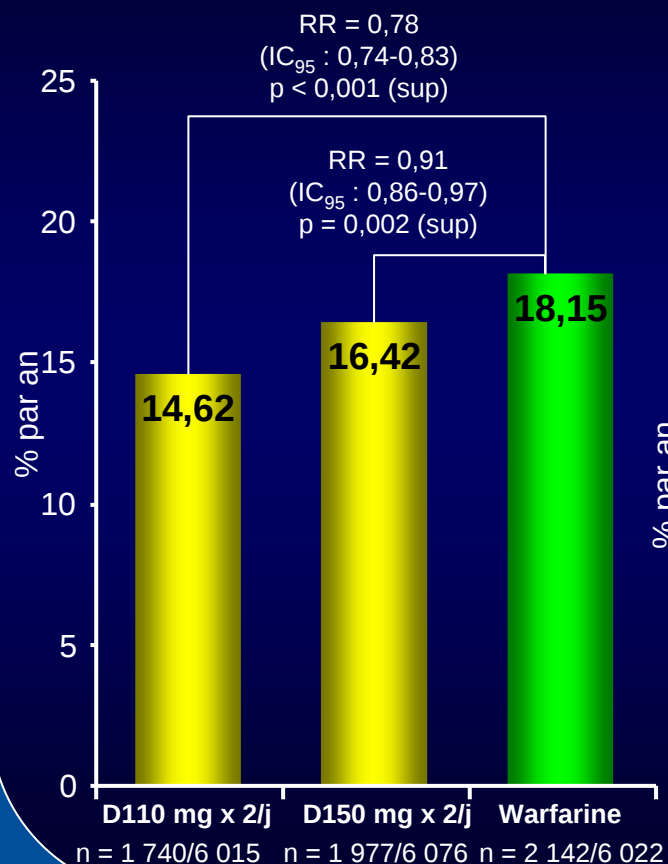
Les données représentent des pourcentages par an



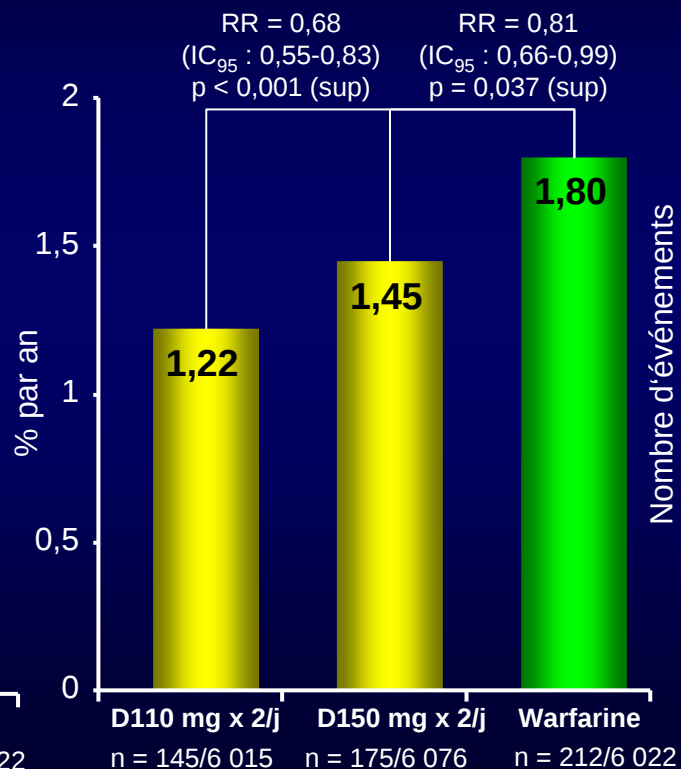


Étude RE-LY® (10)

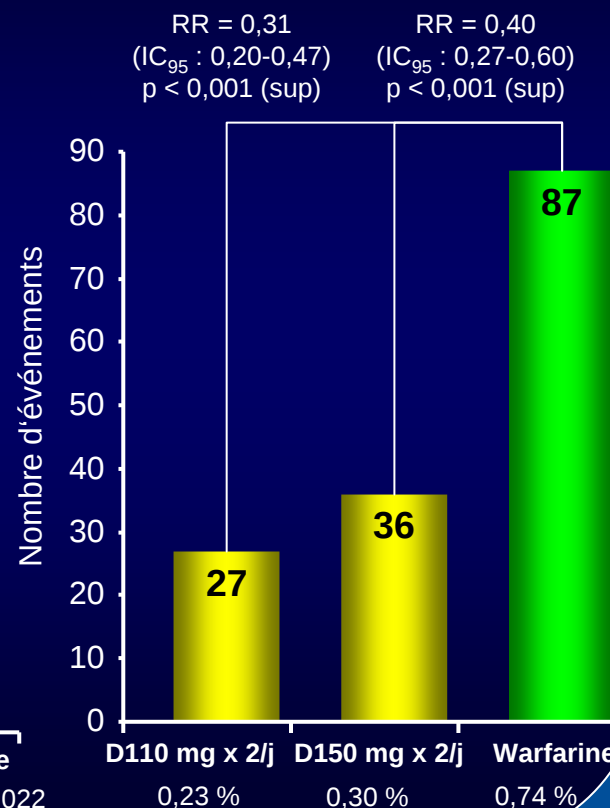
Total saignements



Saignements menaçant le pronostic vital



Saignements intracrâniens





Étude RE-LY® (11)

Survenue d'IDM

	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarine
Randomisés	6 015	6 076	6 022
IDM (n)	86	89	63
Incidence (%/an)	0,72	0,74	0,53
	RR	IC ₉₅	p
Dabigatran 110 versus warfarine	1,35	0,98- 1,87	0,07 (sup)
Dabigatran 150 versus warfarine	1,38	1,00- 1,91	0,048 (sup)



Étude RE-LY® (12)

Tolérance : très peu d'effets indésirables cliniques dans les bras dabigatran

	Dabigatran 110 mg (%)	Dabigatran 150 mg (%)	Warfarine (%)
Dyspepsie*	11,8	11,3	5,8
Dyspnée	9,3	9,5	9,7
Malaise	8,1	8,3	9,4
Œdèmes périphériques	7,9	7,9	7,8
Asthénie	6,6	6,6	6,2
Toux	5,7	5,7	6,0
Douleur thoracique	5,2	6,2	5,9
Arthralgies	4,5	5,5	5,7
Dorsalgies	5,3	5,2	5,6
Nasopharyngite	5,6	5,4	5,6
Diarrhée	6,3	6,5	5,7
Infections urinaires	4,5	4,8	5,6
Infections des voies respiratoires sup.	4,8	4,7	5,2

*significativement plus fréquente sous dabigatran, $p < 0,001$



Étude RE-LY® (13)

Tolérance hépatique

	Dabigatran 110 mg x 2 /j	Dabigatran 150 mg x 2/j	Warfarine
Nombre de patients (n)	6 015	6 076	6 022
ALAT ou ASAT > 3 x VLN*	121	111	126
%	2,0	1,8	2,1
ALAT ou ASAT > 3 x VLN et bilirubine > 2 x VLN	11	14	22
%	0,2	0,2	0,4

* VLN = valeurs limites de la normale



Étude RE-LY® (14)

Résumé des résultats

- Dose **110 mg** versus warfarine
 - Résultats comparables pour l'incidence des AVC/embolies systémiques
 - Diminution significative pour les AVC hémorragiques
 - Diminution significative pour les saignements majeurs
 - Diminution significative pour les saignements en totalité, les saignements menaçant le pronostic vital et les saignements intracrâniens

- Dose **150 mg** versus warfarine
 - Diminution significative pour l'incidence des AVC/embolies systémiques
 - Diminution significative pour l'incidence des AVC hémorragiques
 - Taux comparables pour les saignements majeurs
 - Diminution significative pour les saignements, les saignements menaçant le pronostic vital et les saignements intracrâniens
 - Diminution significative de la mortalité d'origine vasculaire



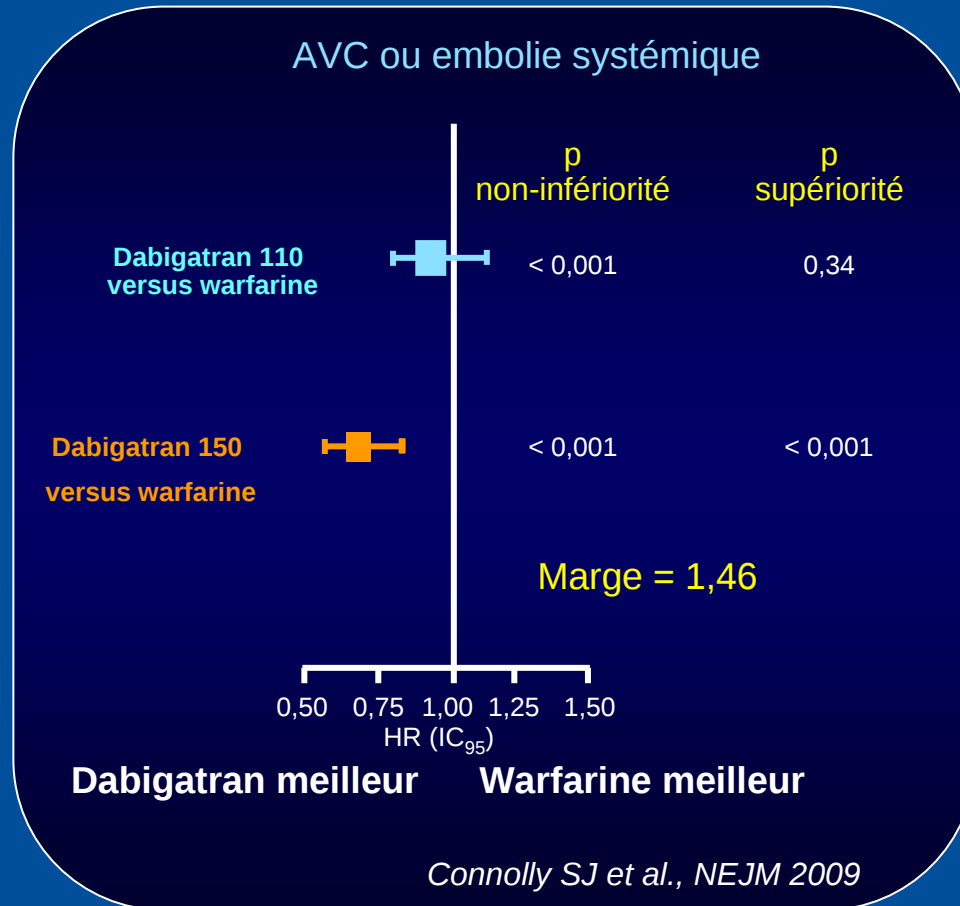
COMPLICATIONS DE LA FIBRILLATION ATRIALE

Fibrillation atriale et accident vasculaire cérébral (5)

Nouvelles options dans la prévention du risque d'AVC (3)

52

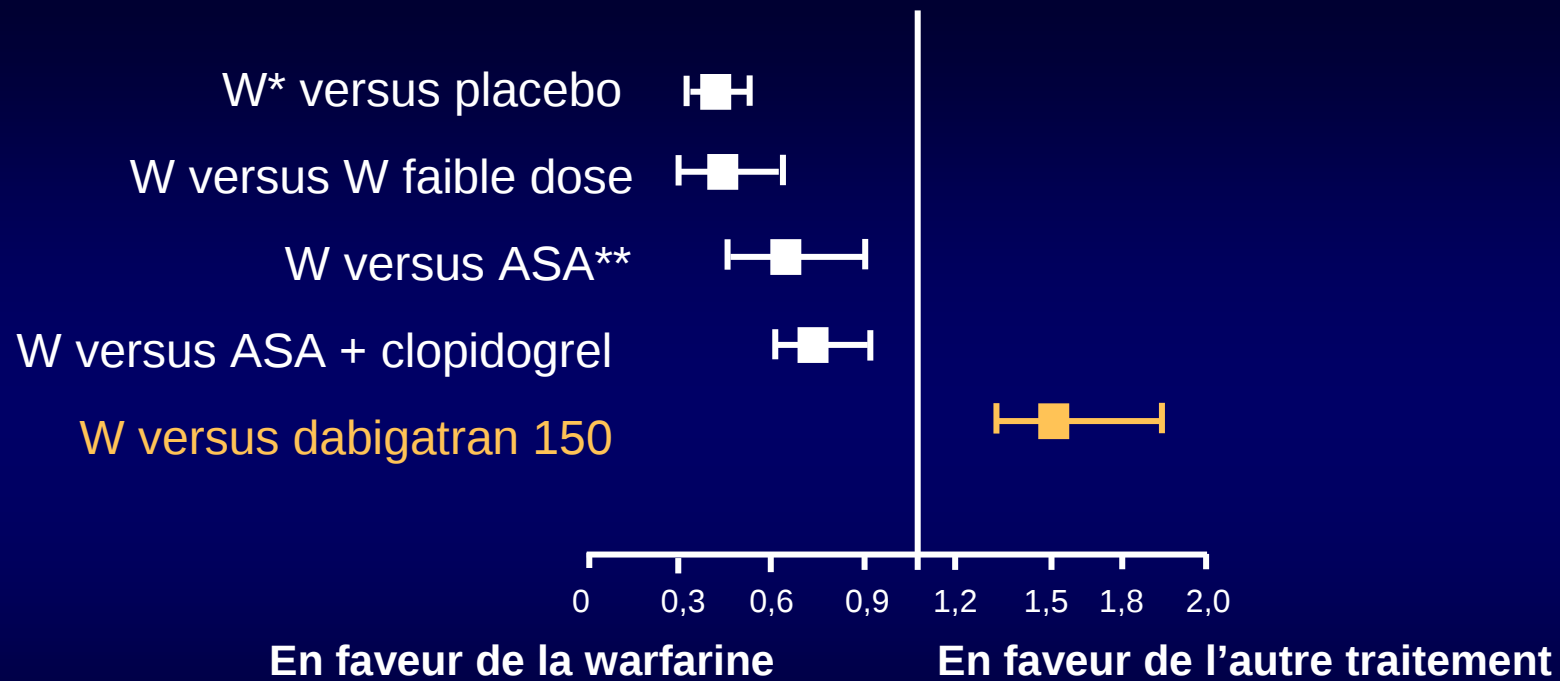
Les nouveaux antithrombotiques : inhibiteurs du facteur X ou de la thrombine



- On peut noter une non-infériorité des 2 doses de dabigatran avec un IC loin de la limite de non-infériorité. La dose de 150 mg atteint la supériorité significative avec un $p < 0,001$



Méta-analyse des AVC ou des événements thromboemboliques



* W = warfarine

** ASA = aspirine



Réelle supériorité ou Mauvaise utilisation des AVK



Méthodologie de l'analyse post hoc de l'étude RE-LY®

- Analyse *post hoc* de tous les patients de l'étude RE-LY® (n = 18 113)
- **Méthode** : moyenne de la qualité du contrôle INR (TTR*) appliqué comme modèle (méthode de Rosendaal) pour l'ensemble des patients de chaque centre
- Analyse statistique en fonction des différents quartiles TTR selon un modèle multivarié

* TTR = *Time in Therapeutic Range* = % de temps
durant lequel l'INR des patients se situait dans la zone thérapeutique

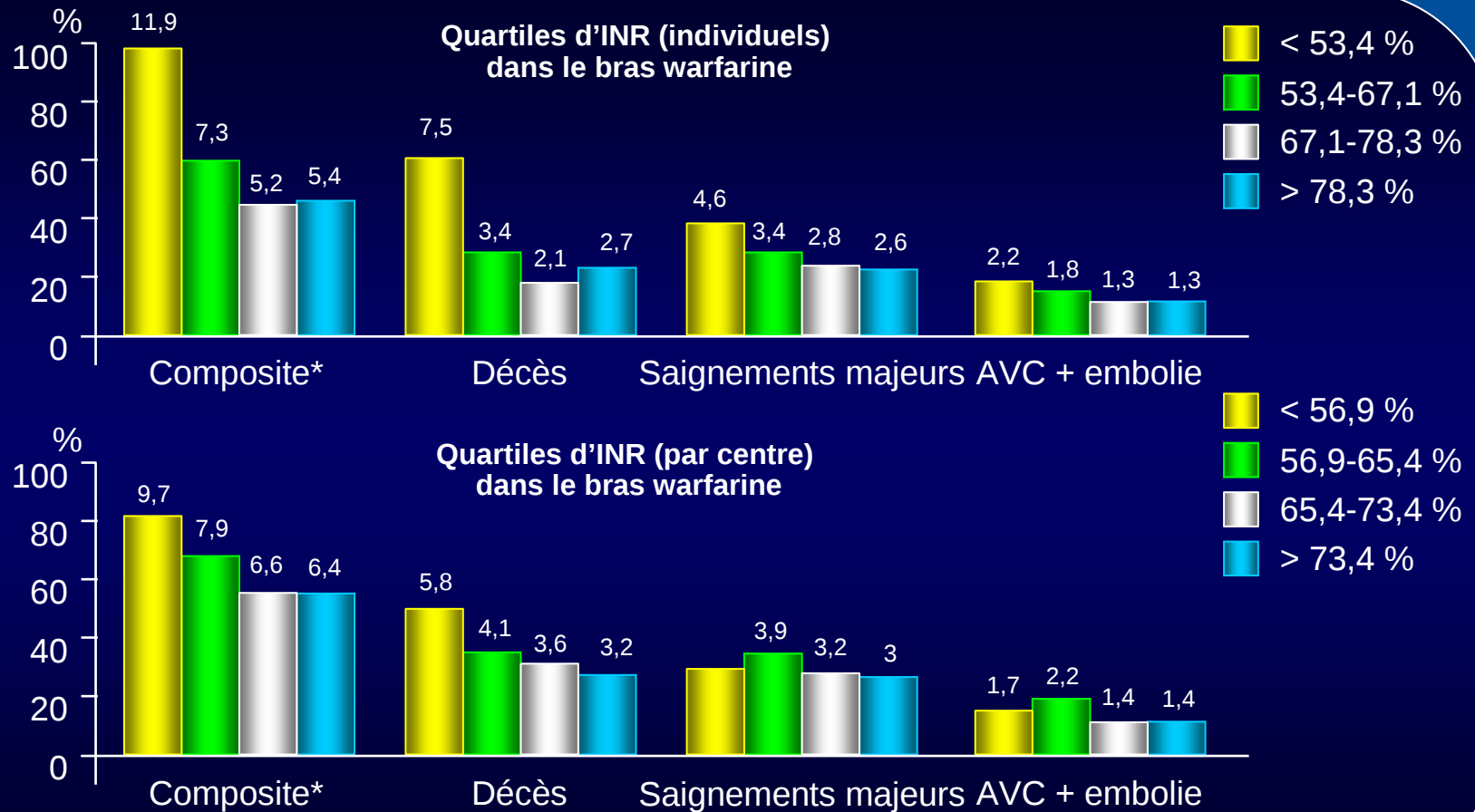


TRAITEMENTS

Analyse post hoc de l'étude RE-LY® (2)

56

Quartiles d'INR (analyse individuelle et par centre) et taux d'événements dans le bras warfarine (n = 6 022)



* Composite : AVC, embolie systémique, IDM, EP, décès et saignement majeur



Caractéristiques à l'inclusion en fonction de l'INR/centre

INR par centre	< 56,9 %	56,9-65,4 %	65,4-72,4 %	> 72,4 %	p
INR bras warfarine	50,1	62,8	70,0	78,7	
Tous patients randomisés (n)	4 511	4 522	4 497	4 494	
Moyenne d'âge (ans)	70,0	71,3	72,2	72,6	< 0,001
% d'hommes	59,6	65,0	65,0	65,0	0,037
Score CHADS2 (moyenne)	2,2	2,2	2,1	2,0	< 0,001
0-1 (%)	27,9	31,7	32,2	32,2	
2 (%)	36,9	35,0	35,0	35,0	
3 + (%)	35,2	33,3	32,8	32,9	
Antécédents d'AVC (%)	15,3	13,1	11,6	11,6	< 0,001
Antécédents d'IDM (%)	14,2	17,3	17,8	17,8	< 0,001
Insuffisants cardiaques (%)	38,5	33,5	29,1	29,1	< 0,001
Aspirine à l'inclusion (%)	43,0	42,2	37,9	37,9	< 0,001



Critère principal : AVC ou embolie systémique

	Dabigatran		Warfarine	Dabigatran 110 mg vs warfarine		Dabigatran 150 mg vs warfarine	
	110 mg	150 mg					
INR/centre	Taux annuel	Taux annuel	Taux annuel	RR IC ₉₅	p *	RR IC ₉₅	p
Tous patients	1,5 %	1,1 %	1,7 %	0,91 (0,74-1,11)	0,34	0,66 (0,53-0,82)	< 0,001
< 56,9 %	1,9 %	1,1 %	1,7 %	1,1 (0,73-1,6)		0,61 (0,39-0,96)	
56,9 % - 65,4 %	1,6 %	1,1 %	2,2 %	0,74 (0,51-1,1)		0,48 (0,32-0,74)	
65,4 % - 72,4 %	1,4 %	1,1 %	1,4 %	1,0 (0,65-1,5)		0,76 (0,48-1,21)	
> 72,4 %	1,3 %	1,3 %	1,4 %	0,88 (0,57-1,4)		0,88 (0,57-1,37)	
Int P					0,27 *		0,41 *

* p interaction évaluée en mode multivarié utilisant l'INR/centre en variable continue

→ **Même les patients les mieux équilibrés (INR > 72,4 %) ont un taux annuel d'AVC ou d'accident thrombo-embolique systémique équivalent à celui des sujets sous dabigatran**



Hémorragies intracrâniennes

	Dabigatran		Warfarine	Dabigatran 110 mg vs warfarine		Dabigatran 150 mg vs warfarine	
	110 mg	150 mg					
INR/centre	Taux annuel	Taux annuel	Taux annuel	RR IC ₉₅	p *	RR IC ₉₅	p
Tous patients	0,23 %	0,30 %	0,74 %	0,31 (0,20-0,47)	< 0,001	0,40 (0,27-0,60)	< 0,001
< 56,9 %	0,28 %	0,31 %	0,50 %	0,56 (0,23-1,3)		0,62 (0,27-1,4)	
56,9 % - 65,4 %	0,27 %	0,40 %	1,0 %	0,25 (0,12-0,55)		0,38 (0,19-0,74)	
65,4 % - 72,4 %	0,13 %	0,27 %	0,60 %	0,22 (0,07-0,65)		0,44 (0,19-1,0)	
> 72,4 %	0,24 %	0,23 %	0,77 %	0,31 (0,13-0,73)		0,30 (0,13-0,71)	
Int P					0,51		0,68

* p interaction évaluée en mode multivarié utilisant l'INR/centre en variable continue

→ Une tendance en défaveur du bras warfarine en ce qui concerne les saignements intracrâniens



Saignements majeurs

	Dabigatran		Warfarine	Dabigatran 110 mg vs warfarine		Dabigatran 150 mg vs warfarine	
	110 mg	150 mg					
INR/centre	Taux annuel	Taux annuel	Taux annuel	RR IC ₉₅	p *	RR IC ₉₅	p
Tous patients	2,7 %	3,1 %	3,4 %	0,80 (0,69-0,93)	0,003	0,93 (0,81-1,07)	0,31
< 56,9 %	2,2 %	2,4 %	3,3 %	0,66 (0,48-0,91)		0,74 (0,54-1,0)	
56,9 % - 65,4 %	3,1 %	3,2 %	3,9 %	0,79 (0,60-1,0)		0,84 (0,64-1,1)	
65,4 % - 72,4 %	2,9 %	3,6 %	3,2 %	0,90 (0,67-1,2)		1,12 (0,85-1,5)	
> 72,4 %	2,5 %	3,2 %	3 %	0,84 (0,62-1,1)		1,08 (0,81-1,4)	
Int P					0,22*		0,10*

* p interaction évaluée en mode multivarié utilisant l'INR/centre en variable continue

→ **La fréquence des saignements majeurs est globalement comparable entre les différents sous-groupes**



Mortalité globale

	Dabigatran		Warfarine	Dabigatran 110 mg vs warfarine		Dabigatran 150 mg vs warfarine	
	110 mg	150 mg					
INR/centre	Taux annuel	Taux annuel	Taux annuel	RR IC ₉₅	p *	RR IC ₉₅	p
Tous patients	3,8 %	3,6 %	4,1 %	0,91 (0,80-1,03)	0,13	0,88 (0,77-1,0)	0,051
< 56,9 %	4,1 %	3,9 %	5,8 %	0,71 (0,56-0,90)		0,68 (0,54-0,86)	
56,9 % - 65,4 %	3,9 %	3,7 %	4,1 %	0,96 (0,75-1,24)		0,91 (0,70-1,2)	
65,4 % - 72,4 %	3,3 %	3,6 %	3,6 %	0,92 (0,70-1,21)		1,0 (0,78-1,3)	
> 72,4 %	3,6 %	3,3 %	3,2 %	1,1 (0,87-1,5)		1,0 (0,78-1,4)	
Int P					0,02*		0,02*

* p interaction évaluée en mode multivarié utilisant l'INR/centre en variable continue

➔ **Concernant la mortalité globale, l'incidence est globalement comparable entre les différents sous groupes**



Tous événements cardio-vasculaires
(événements cardio-vasculaires + décès + saignements majeurs)

	Dabigatran		Warfarine	Dabigatran 110 mg vs warfarine		Dabigatran 150 mg vs warfarine	
	110 mg	150 mg					
INR/centre	Taux annuel	Taux annuel	Taux annuel	RR IC ₉₅	p *	RR IC ₉₅	p
Tous patients	7,1 %	6,9 %	7,6 %	0,92 (0,84-1,02)	0,10	0,91 (0,82-1,0)	0,04
< 56,9 %	7,4 %	6,7 %	9,7 %	0,75 (0,62-0,89)		0,69 (0,57-0,82)	
56,9 % - 65,4 %	7,4 %	7,0 %	7,9 %	0,93 (0,78-1,1)		0,88 (0,73-1,1)	
65,4 % - 72,4 %	6,9 %	7,2 %	6,6 %	1,1 (0,87-1,3)		1,1 (0,92-1,4)	
> 72,4 %	6,5 %	6,7 %	6,4 %	1,0 (0,83-1,2)		1,0 (0,85-1,3)	
Int P					0,02*		0,002*

* p interaction évaluée en mode multivarié utilisant l'INR/centre en variable continue

➔ **Incidence globalement comparable entre les différents sous-groupes**



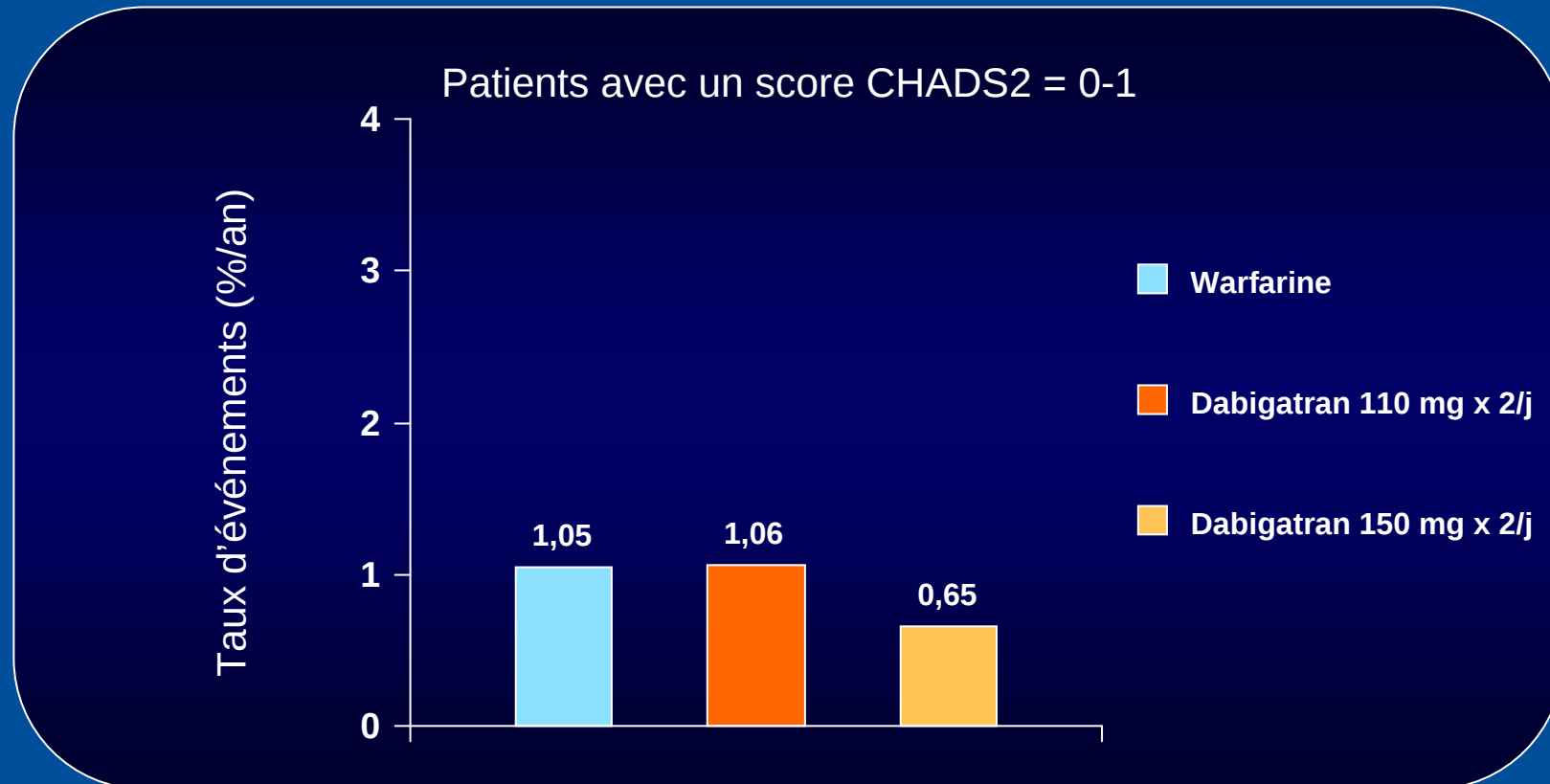
Conclusions

	Dabigatran 150 mg vs warfarine	Dabigatran 110 mg vs warfarine
AVC Hémorragies intracrâniennes Saignements majeurs Mortalité	Efficacité > quelque soit l'INR Efficacité > quelque soit l'INR Identique quelque soit l'INR Efficacité > si INR mal contrôlé Identique si INR bien contrôlé	Identique quelque soit l'INR Efficacité > quelque soit l'INR Efficacité > quelque soit l'INR Efficacité > si INR mal contrôlé Identique si INR bien contrôlé

- La non-infériorité du dabigatran par rapport à la warfarine mise en évidence par RE-LY® se vérifie même chez les sujets ayant un INR stable



Étude RE-LY®



→ Chez les patients en FA, avec un score 0-1, l'ensemble des AVC et des embolies systémiques est moindre sous dabigatran 150 mg



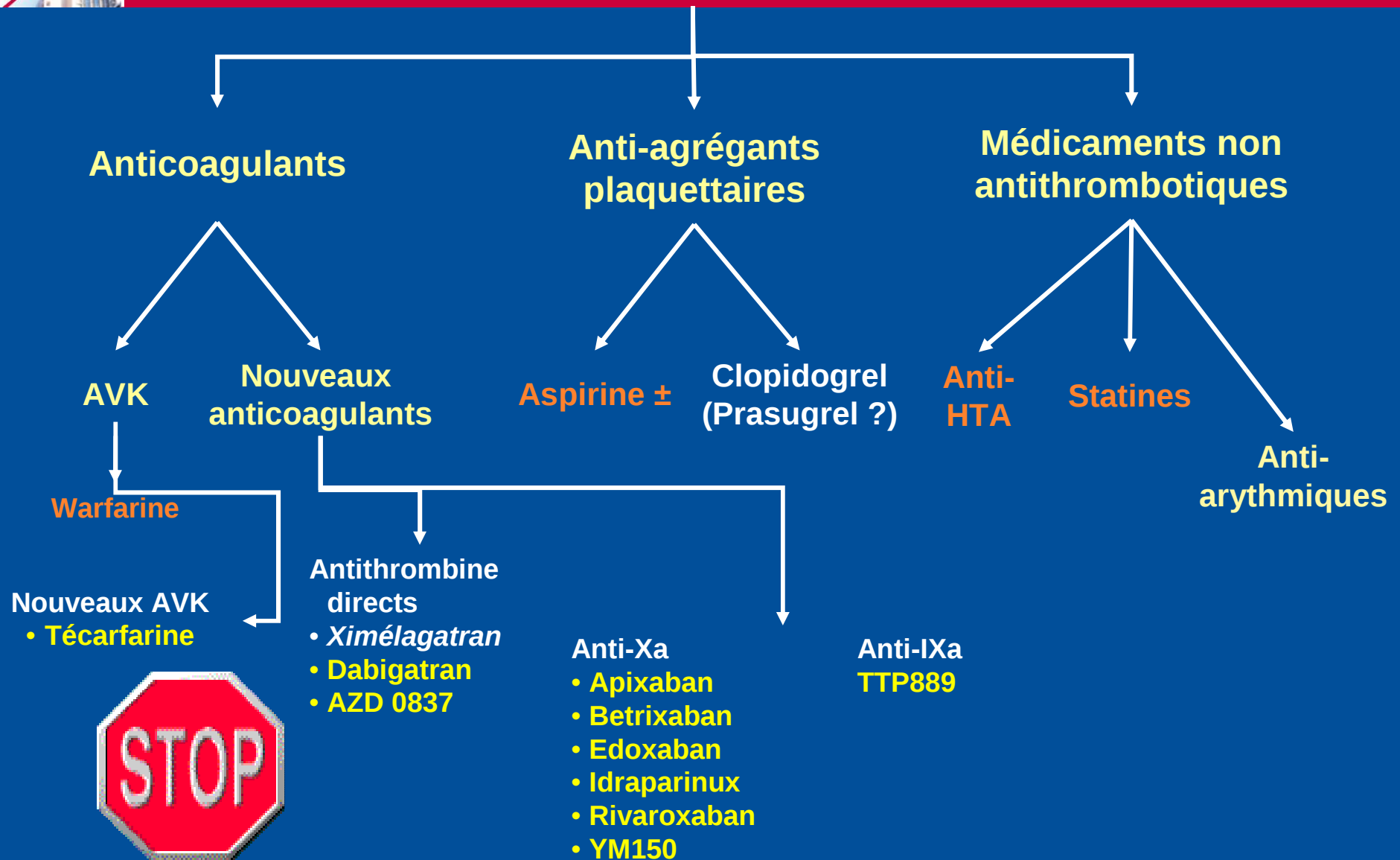
- Effets secondaires : dyspepsie
- Pas d'effet protecteur vis à vis de l'infarctus
- Pas d'antidote, mais demi vie courte (et dialysable)
- Le gros avantage de l'absence de surveillance peut être un inconvénient :
 - Pour connaître le niveau d'anticoagulation en cas de problème
 - Pour l'observance



TRAITEMENTS

Prévention médicamenteuse des accidents thromboemboliques,
traitements actuels et à venir

66





Des progrès ?



- FA Paroxystique ou permanente : DRONEDARONE
 - Patients ≥ 75 ans ou 70-74 ans avec ≥ 1 facteur de risque suivant :
 - Hypertension (au moins en bithérapie)
 - Antécédents AVC ou AIT ou embolie systémique
 - Diabète
 - Diamètre OG ≥ 50 mm en échocardiographie
 - FEVG $< 40\%$ en 2D-écho



- Critère primaire unique :
 - Temps jusqu'à hospitalisation CV ou mortalité toute cause
- Critères secondaires :
 - mortalité toute cause
 - mortalité cardio-vasculaire
 - hospitalisation cause cardio-vasculaire
- >500 centres internationaux
- 4628 patients randomisés
- Le plus grand essai avec un anti arythmique dans la FA



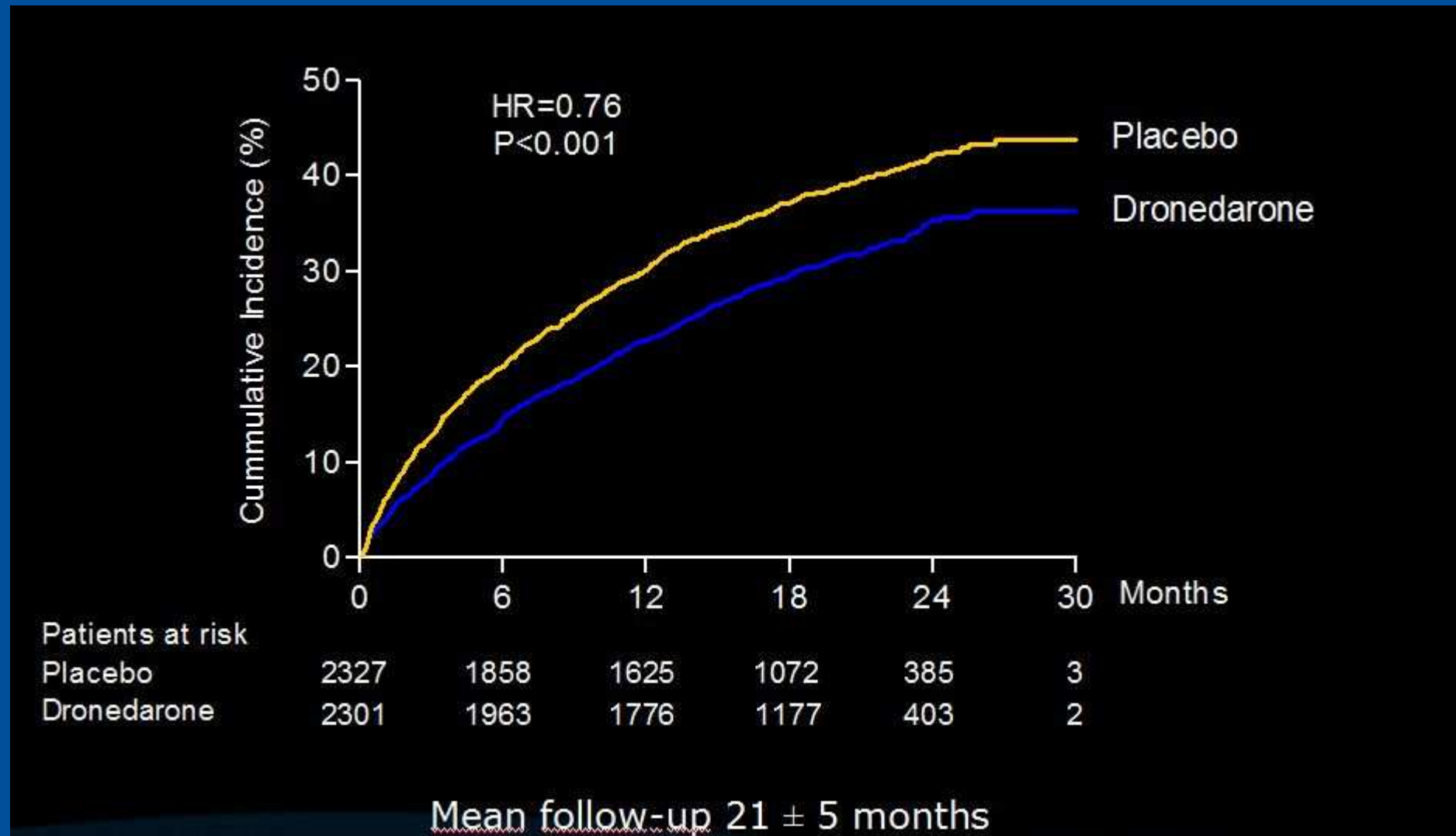
- Population
 - Population typique de FA à risque d'hospitalization
 - Age moyen 72 ans
 - 47% femmes
 - 2/3 cardiopathie
 - 1/3 évidence de maladie coronaire
 - 21% IC NYHA class II/III, IC classe IV exclue
 - 12% patients FEVG < 45%
 - 70% en traitement de base à dose efficace



ATHENA: Primary Outcome

71

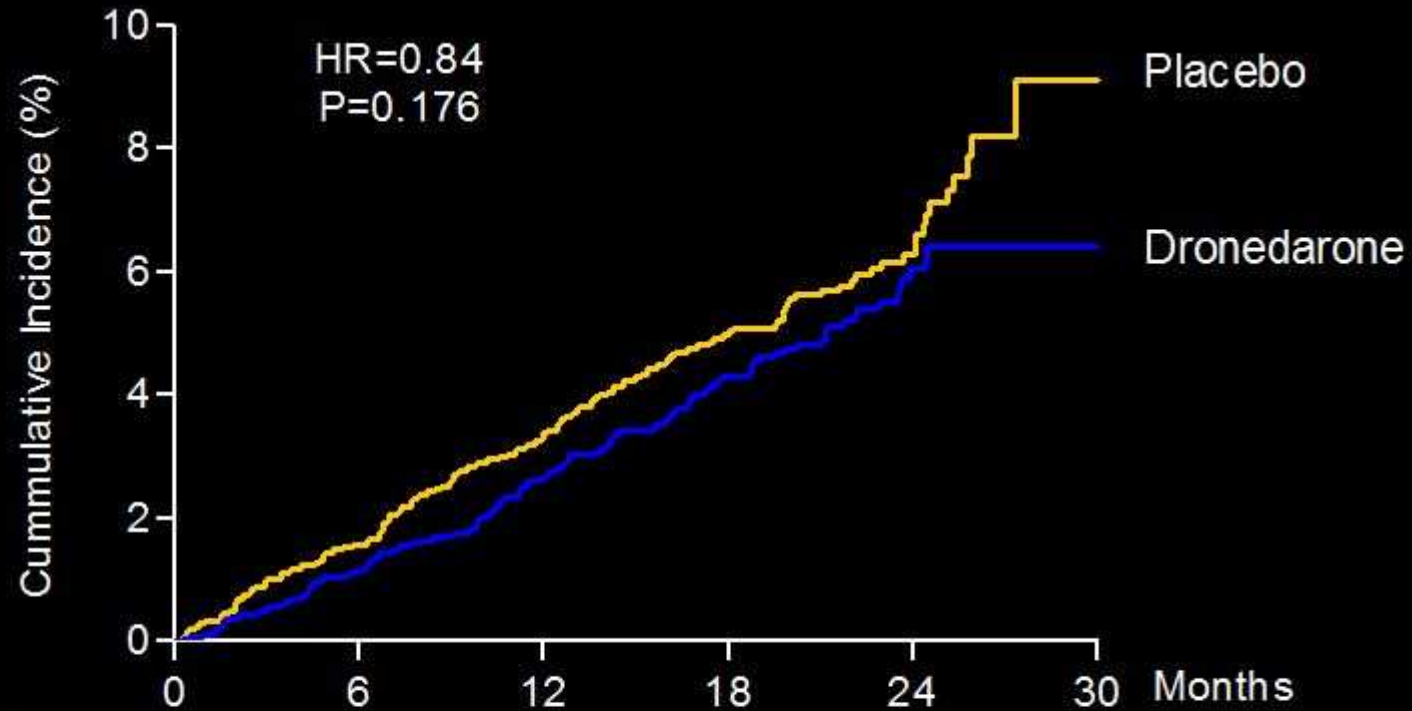
Time to first cardiovascular hospitalization or death





ATHENA: All-cause Mortality

72



Patients at risk

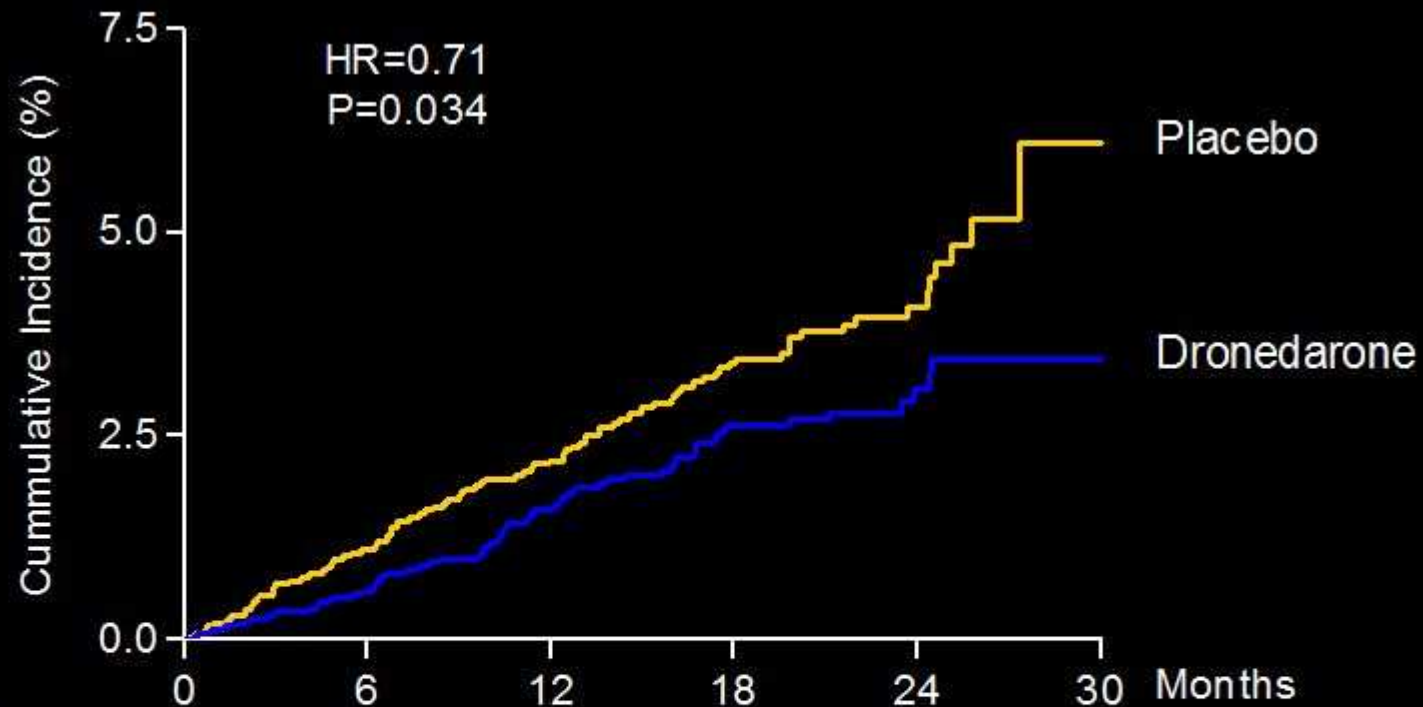
Placebo	2327	2290	2250	1629	636	7
Dronedaronone	2301	2274	2240	1593	615	4

Mean follow-up 21 ± 5 months



ATHENA : Cardiovascular Mortality

73



Patients at risk

Placebo

2327

2290

2250

1629

636

7

Dronedaronone

2301

2274

2240

1593

615

4

Mean follow-up 21 ± 5 months



- 25% réduction de risque (critère primaire) pour les patients dans le groupe dronedarone
- Effets bénéfiques de la dronedarone dans tous les sous groupes prédéfinis :
 - Patients âgés versus jeunes
 - Pas de différence entre les sexes
 - Suivant prévalence de FA à la base
 - Histoire d'IC



- Dronedarone prolonge significativement le temps de la prochaine hospitalisation ou du décès dans les FA à risque moyen à élevé
- Mortalité toute cause non augmentée chez patient sous dronedarone
- Mortalité CV plus basse groupe dronedarone comparé avec groupe placebo
- La réduction des hospitalisations est en grande partie due à la baisse des admissions pour FA et syndrome coronarien aigu
- Arrêt de traitement similaire dans les deux groupes



- Gastro-intestinaux (diarrhée, nausées)
- ECC : bradycardie, allongement QT
- Oedèmes périphériques
- Elévation créatinine



TRAITEMENTS

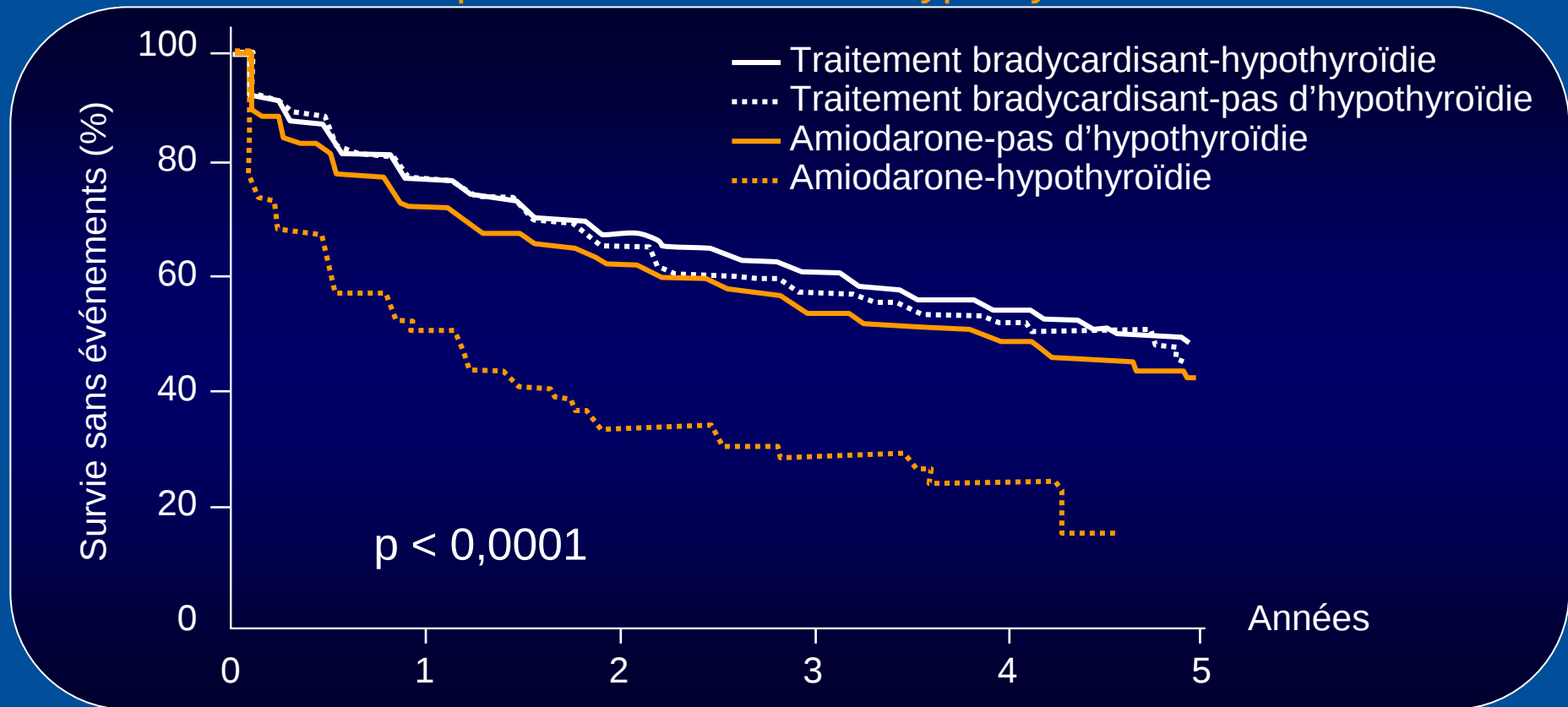
Dronédarone : origine des résultats discordants des études Athena et Andromeda

77

- **ANDROMEDA :**
 - augmentation de la mortalité précoce sous dronédarone
 - due à la mortalité cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques (*suivi : 2 mois en moyenne*)
- **ATHENA :**
 - pas d'augmentation de la mortalité à 12 mois (*suivi : 21 mois en moyenne*)
 - réduction de la mortalité cardiovasculaire (HR = 0,71 ; IC₉₅ = 0,51 à 0,98)
- **En fait, dans l'étude ANDROMEDA, les patients avaient une insuffisance cardiaque** classe III/IV avec FE réduite, sans obligatoirement avoir une FA (40 % seulement)
- **Alors que, dans ATHENA, les patients avaient une FA et au moins un facteur de risque**
 - insuffisance cardiaque hormis les patients en classe IV
 - seuls 4 % étaient en classe III ou avaient une FE < 35 %



Amiodarone dans la fibrillation atriale : impact d'une éventuelle hypothyroïdie

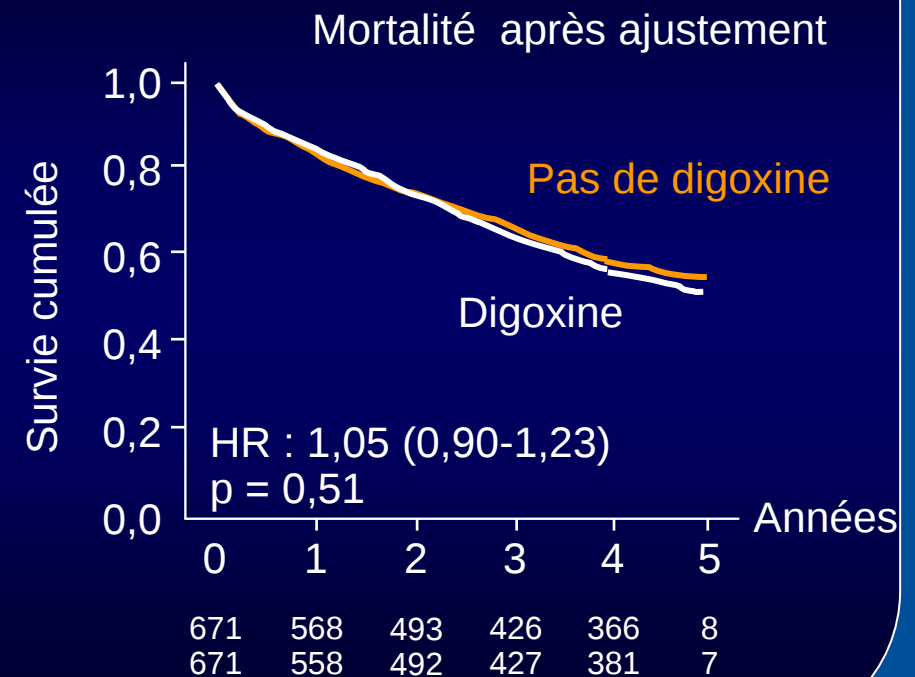
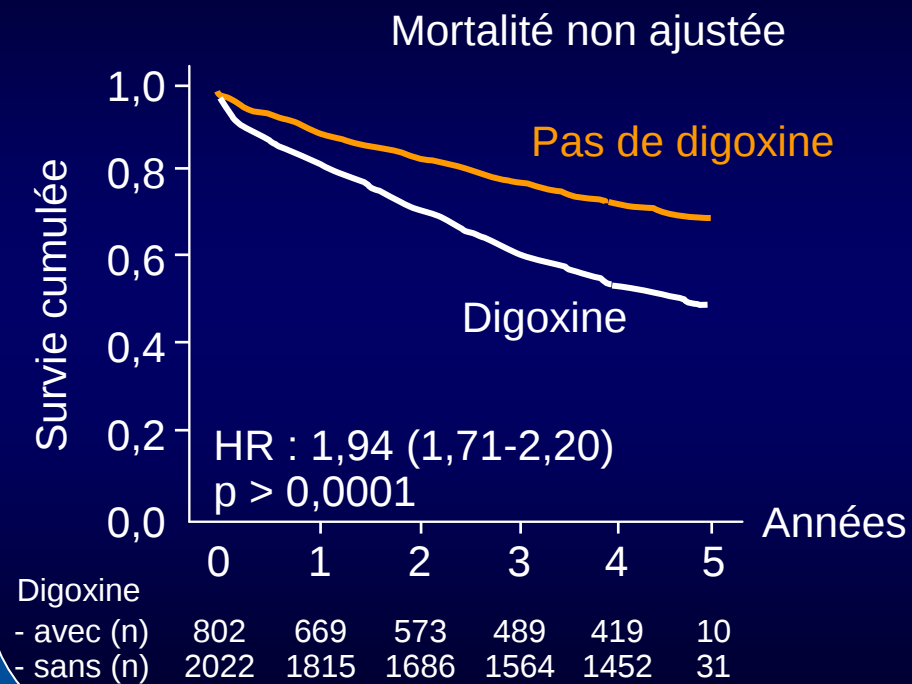


➔ L'hypothyroïdie peut altérer le pronostic cardio-vasculaire chez les patients traités par amiodarone en dépit du remplacement par une opothérapie substitutive



Digoxine : impact pronostique dans la FA

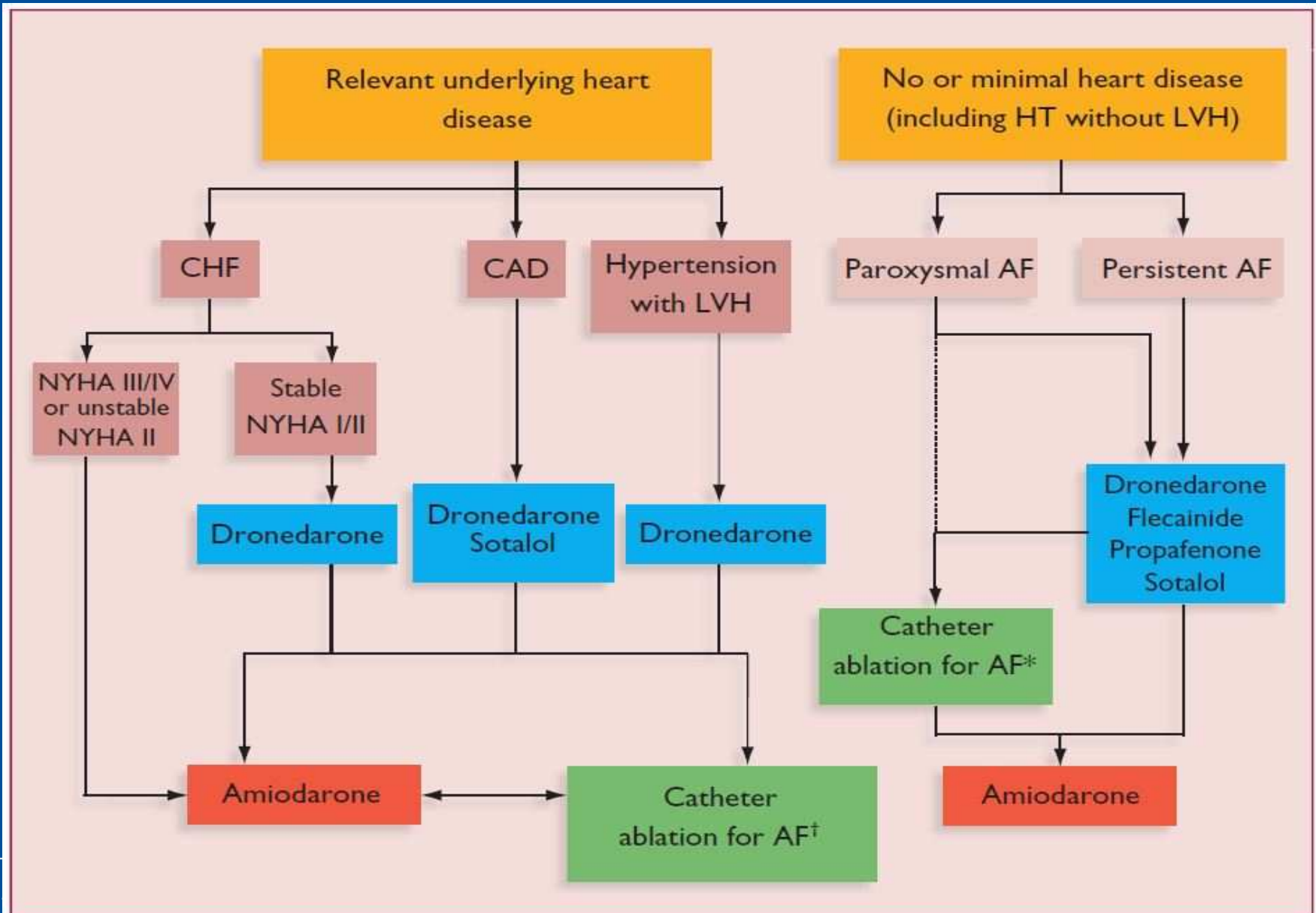
Stockholm Study on Atrial Fibrillation : 2 824 patients – suivi : 4,6 ans





Traitements : Efficacité v Tolérance

80

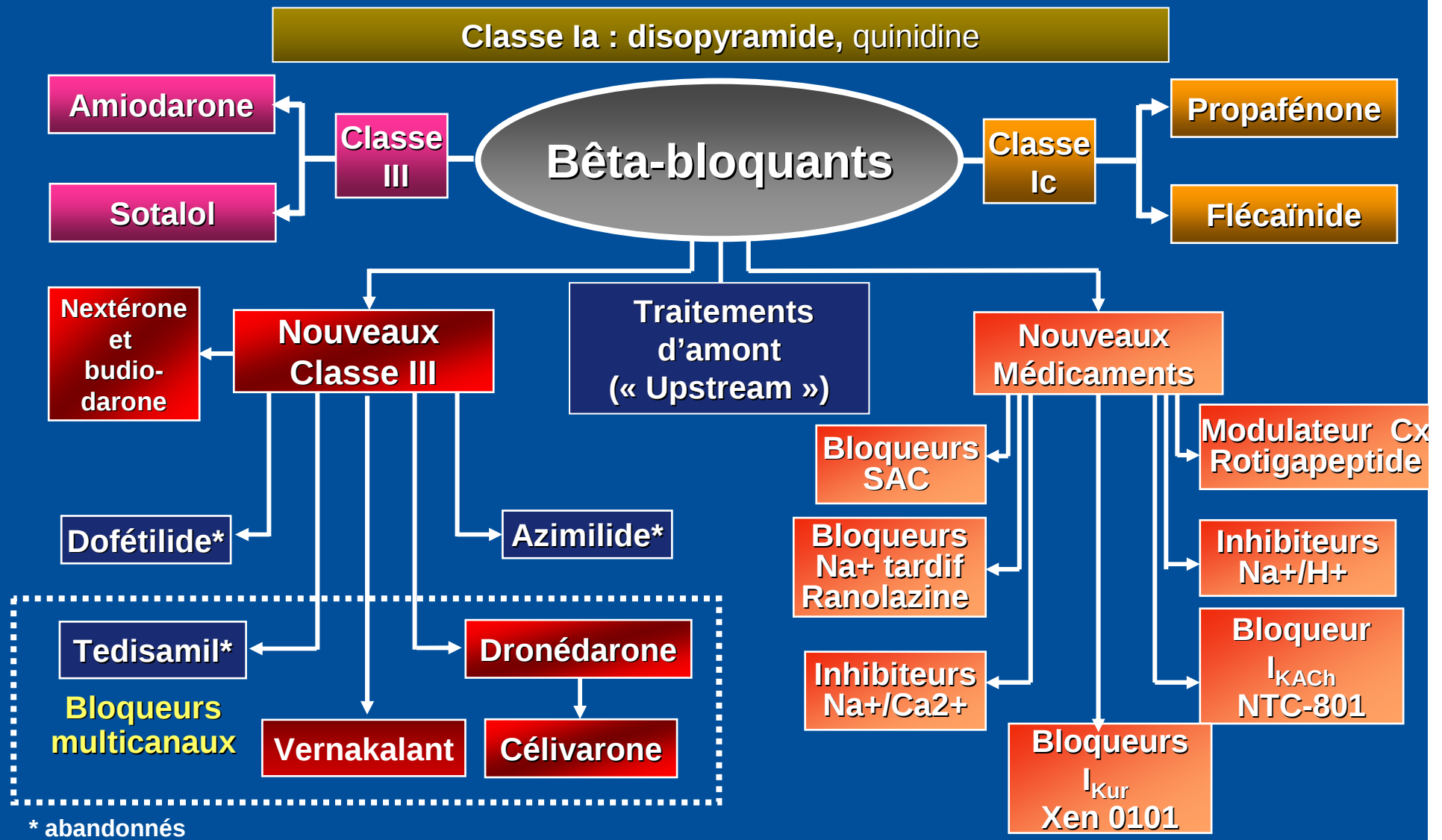




TRAITEMENTS

Traitements antiarythmiques de la FA actuels et à venir

81



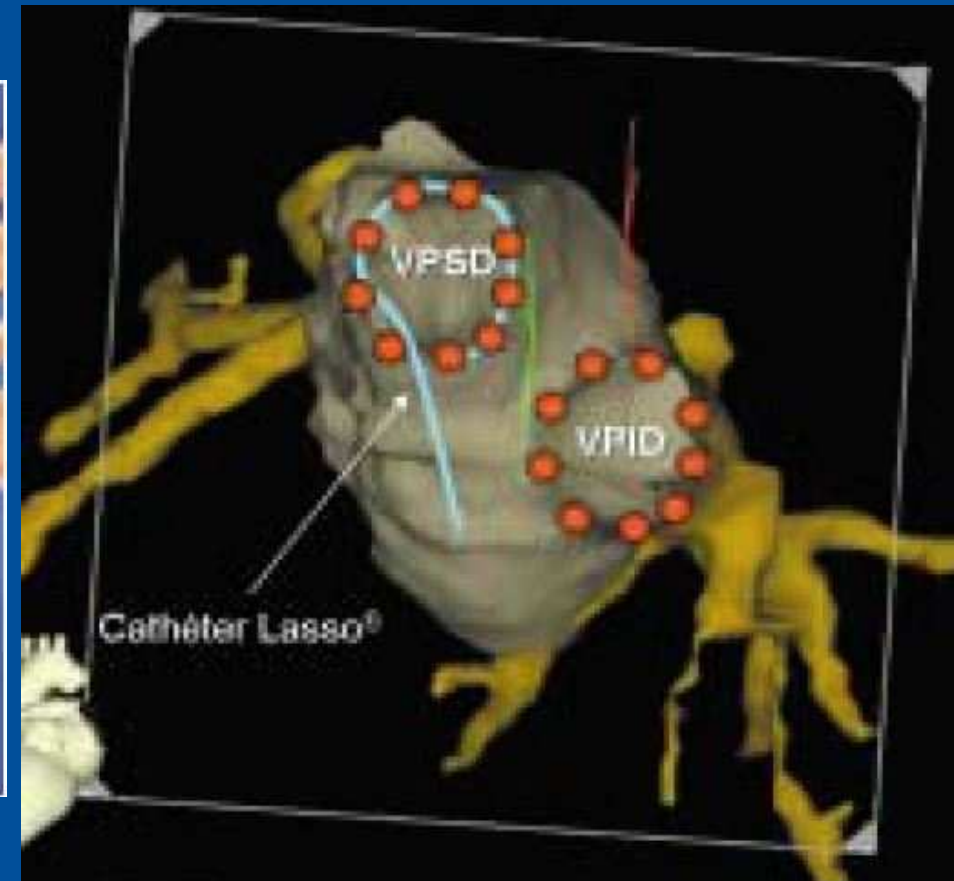
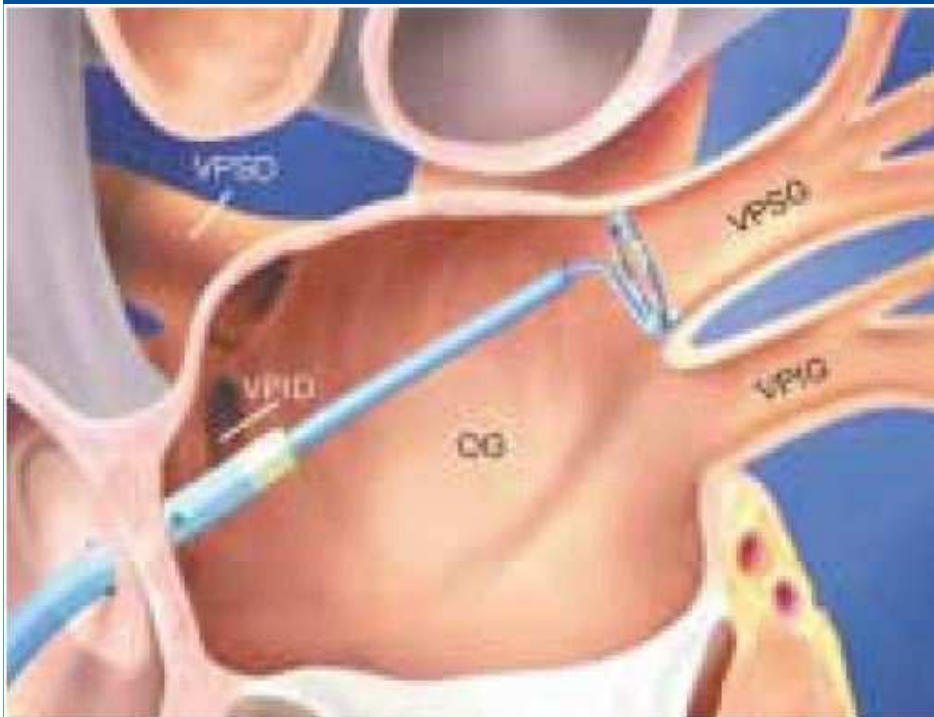


Traitements non pharmacologiques



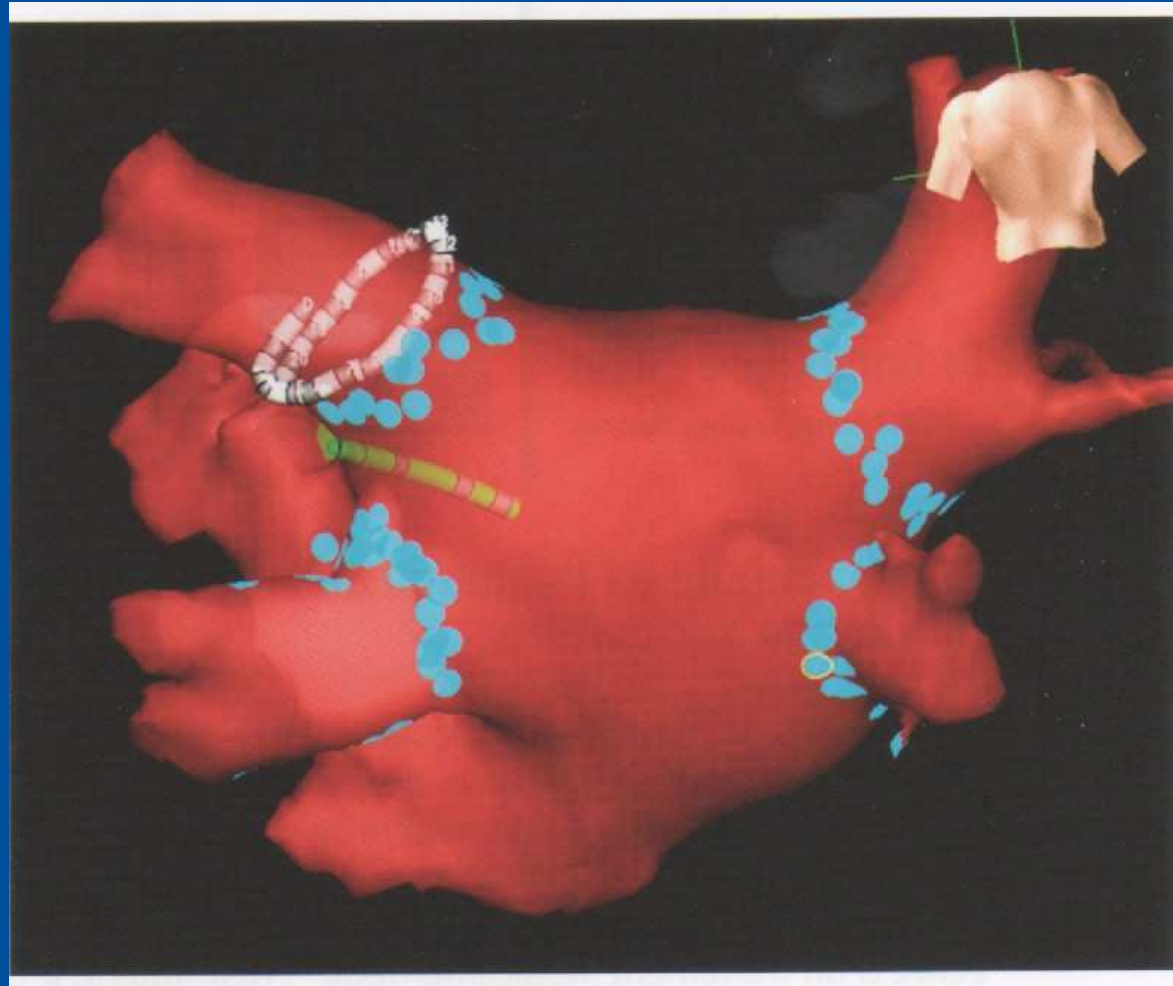
Isolation des veines pulmonaires

83





Isolation des veines pulmonaires





Isolation des veines pulmonaires

85

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Ablation of common atrial flutter is recommended as part of an AF ablation procedure if documented prior to the ablation procedure or occurring during the AF ablation.	I	B	33
Catheter ablation for paroxysmal AF should be considered in symptomatic patients who have previously failed a trial of antiarrhythmic medication.	IIa	A	96, 131, 132, 133, 135, 137, 138
Ablation of persistent symptomatic AF that is refractory to antiarrhythmic therapy should be considered a treatment option.	IIa	B	33



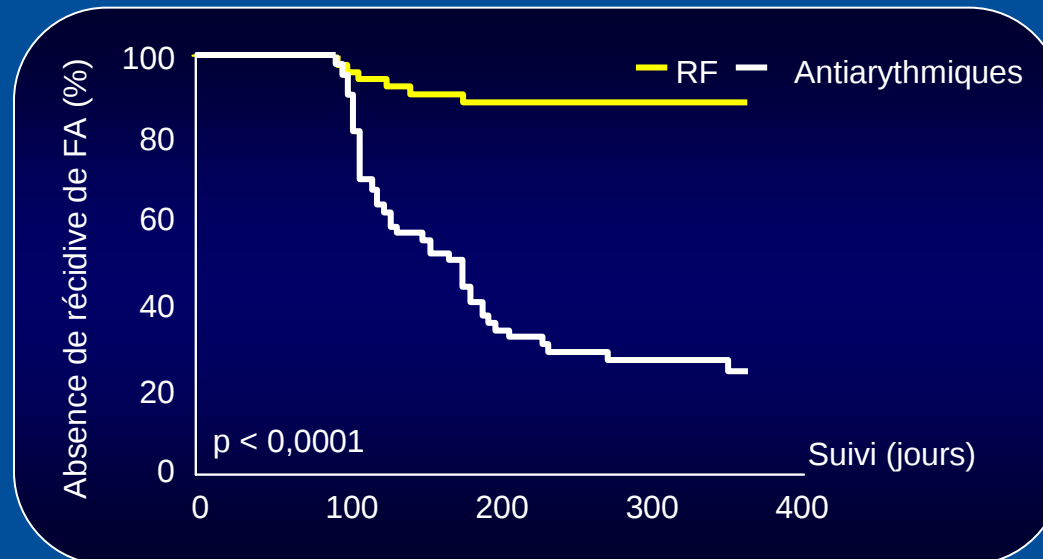
TRAITEMENTS

Fibrillation atriale : traitement antiarythmique ou ablation ?

Résultats de l'étude 4A

86

- 112 patients avec FA (12 épisodes/mois, 5,5 heures de durée), résistants à au moins 1 antiarythmique (classe I ou III) randomisés en deux groupes : antiarythmiques ou ablation
- Critère principal de jugement : récurrence de la FA entre 3 et 12 mois
- Résultats



- L'ablation par radiofréquence est très largement supérieure au traitement médical non seulement en termes de prévention des récurrences de FA mais aussi sur deux critères secondaires : la qualité de vie et la capacité d'exercice physique



Récidives tardives de fibrillation atriale après ablation

- Isolation des veines pulmonaires = traitement de choix de la fibrillation atriale paroxystique. On note cependant un certain nombre de récurrences tardives, dont le mécanisme restait jusqu'à présent peu étudié
- Étude new-yorkaise sur 341 patients n'ayant pas récidivé de FA dans l'année suivant l'ablation :
 - le taux de récurrence de fibrillation atriale tardive (en moyenne 3 ans après l'ablation) est de 9,7 %
- Les auteurs confirment que :
 - la récurrence est secondaire à une reconnexion des veines pulmonaires
 - une ablation « redux » permet chez ces patients un maintien du rythme sinusal dans 100 % des cas à 1 an



Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation

88

Complications % of patients

Peri-procedural death	0.05%
Chronic PV Stenosis	1.62%
Chronic PV Occlusion	0.24%
Tamponade	1.22%
Stroke	0.28%
Transient Ischemic Attack	0.66%
PseudoA & fistulae	0.95%
Others	0.90%

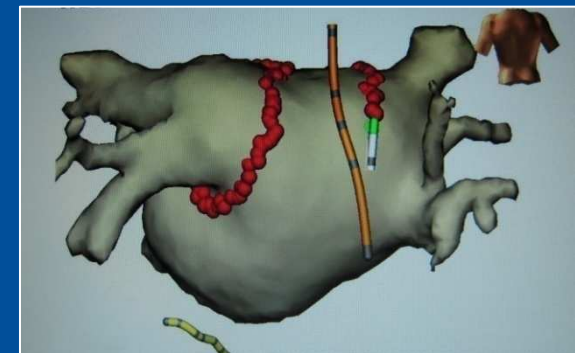
N=8745

TOTAL	5.9%
--------------	-------------



Lésions œsophagiennes au cours de l'ablation de la fibrillation atriale

- L'incidence de lésions œsophagiennes a été évaluée par une équipe autrichienne à 2,9 %
2 principaux facteurs de risque :
 - énergie délivrée
 - réalisation de lignes complémentaires
- Une autre équipe, allemande, souligne l'intérêt d'un monitoring continu de la température œsophagienne lors de l'ablation





**Ablation de la FA chez les patients âgés :
même efficacité, pas plus de complications**

- Étude monocentrique rétrospective de 711 patients ayant bénéficié d'une procédure d'ablation pour FA réfractaire :
 - objectif principal : étude des complications en fonction des terciles d'âge (55 ans/75 ans)
 - résultats : pas de différence en termes de taux de réussite ou de complications per- ou postopératoires
- **Ces résultats soulignent que l'âge en soi ne doit pas constituer un obstacle à une stratégie invasive du contrôle du rythme**



Questions ?