ACTUALITES DANS LE TRAITEMENT ANTI THROMBOTIQUE DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE

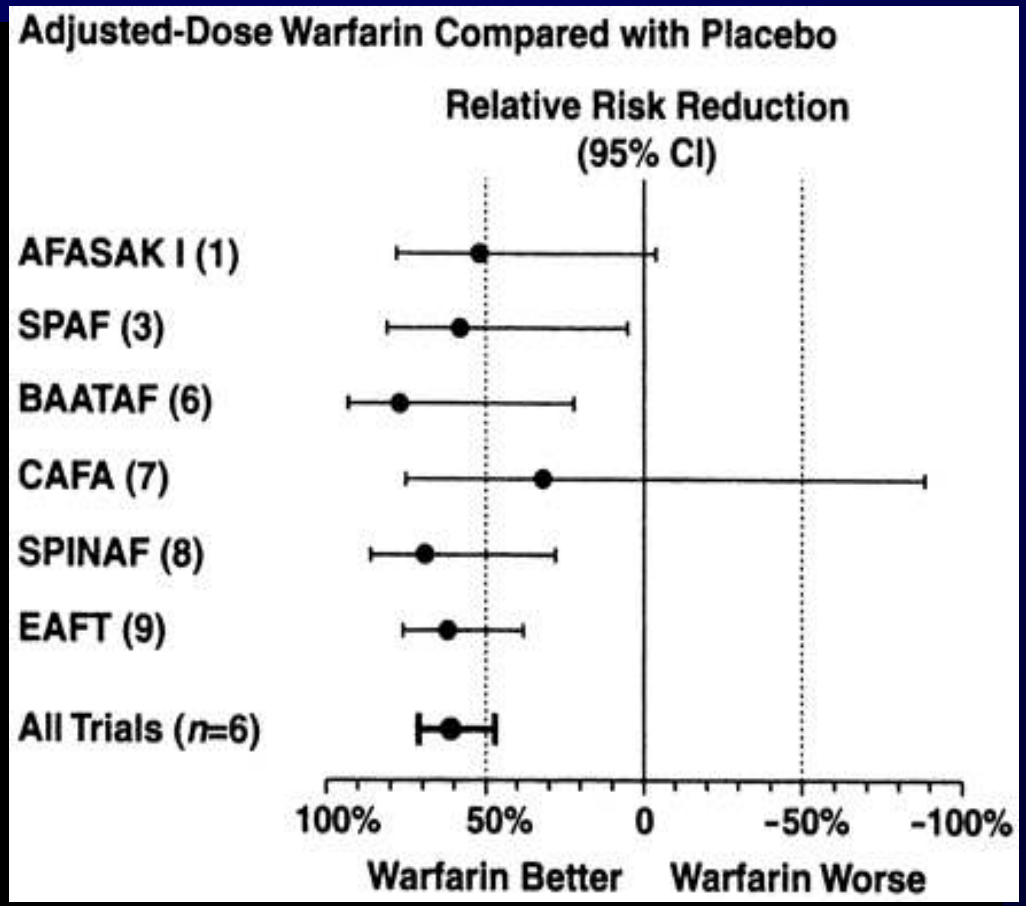
FIBRILLATION AURICULAIRE

- Arythmie la plus fréquente
- Prévalence accélérée après 65ans
- Prédominance relative des hommes et absolue des femmes
- **Associée à un risque accru d'accidents thrombo-emboliques**

ACC/AHA guidelines Circulation 2001;104:2118-2150

TRAITEMENT ANTI THROMBOTIQUE DE LA FA (1)

Les AVK diminuent le risque thromboembolique



Total 3 871 pt

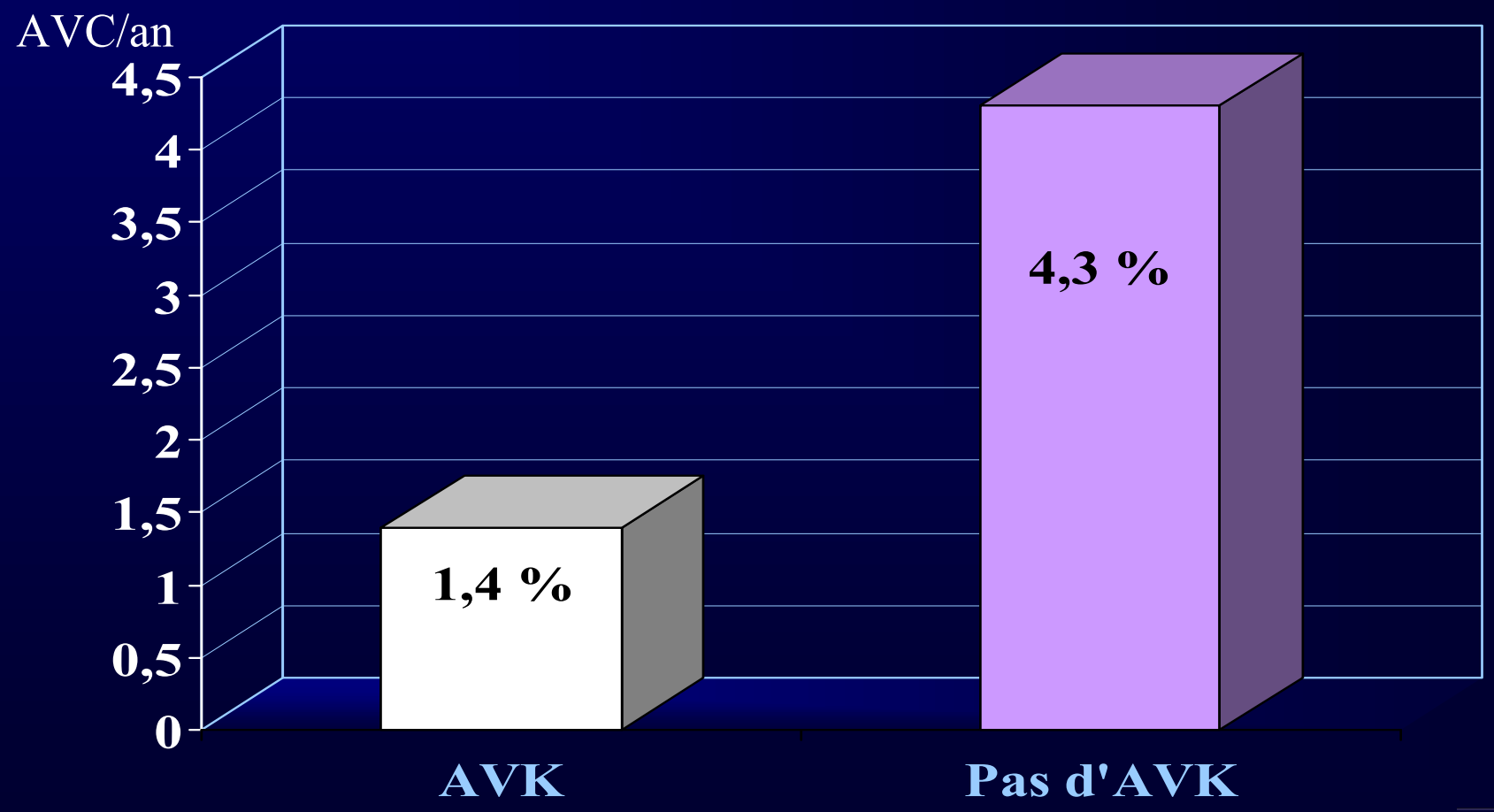
AVK vs placebo

- RRR 61 % (47 à 71%)
- 1 AVC évité pour 32 patients traités

ACC/AHA guidelines Circulation 2001;104:2118-2150

Les AVK diminuent le risque thromboembolique

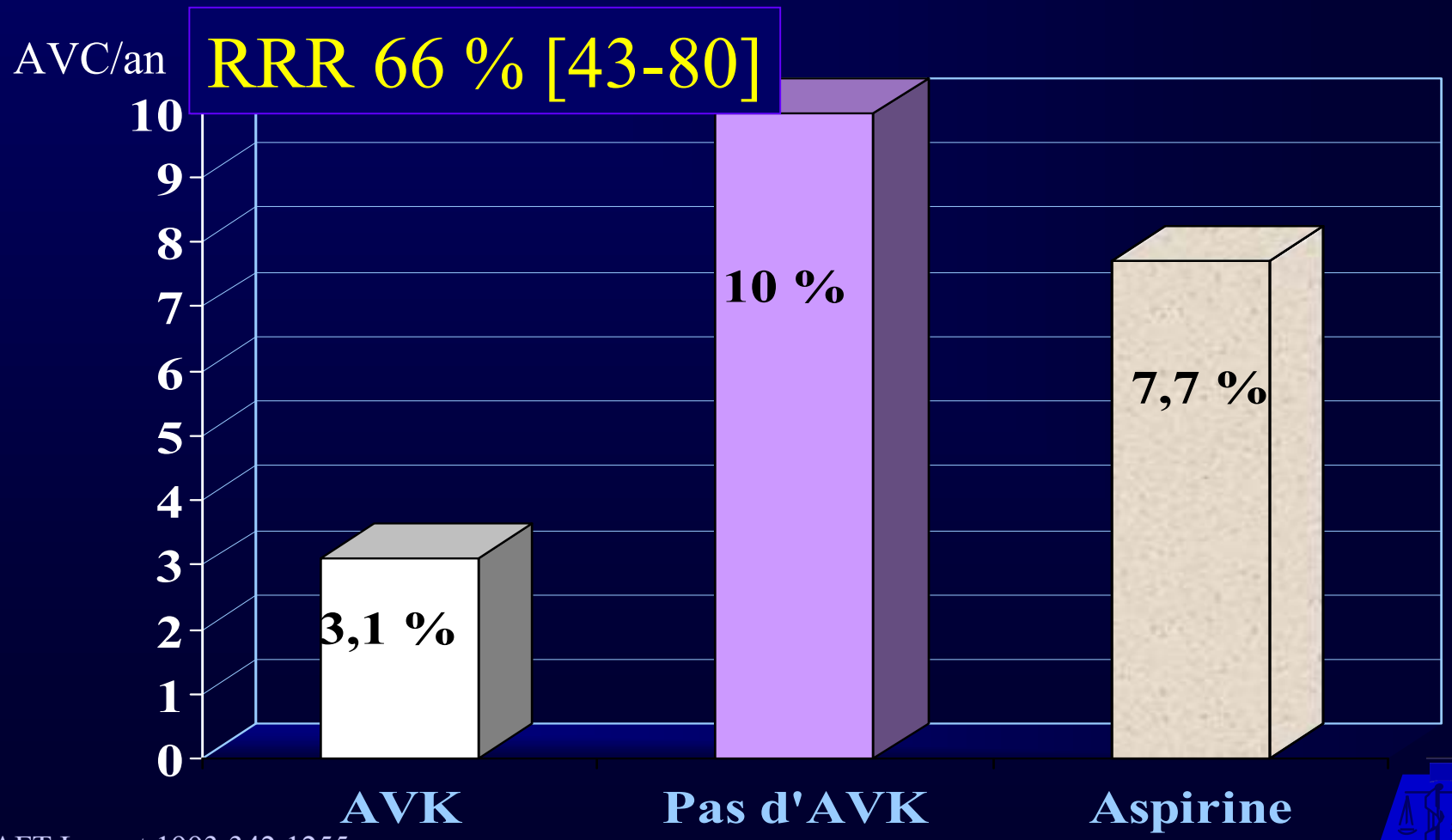
RRR 68 % [50-79]



Arch Intern Med 1994;154:1449

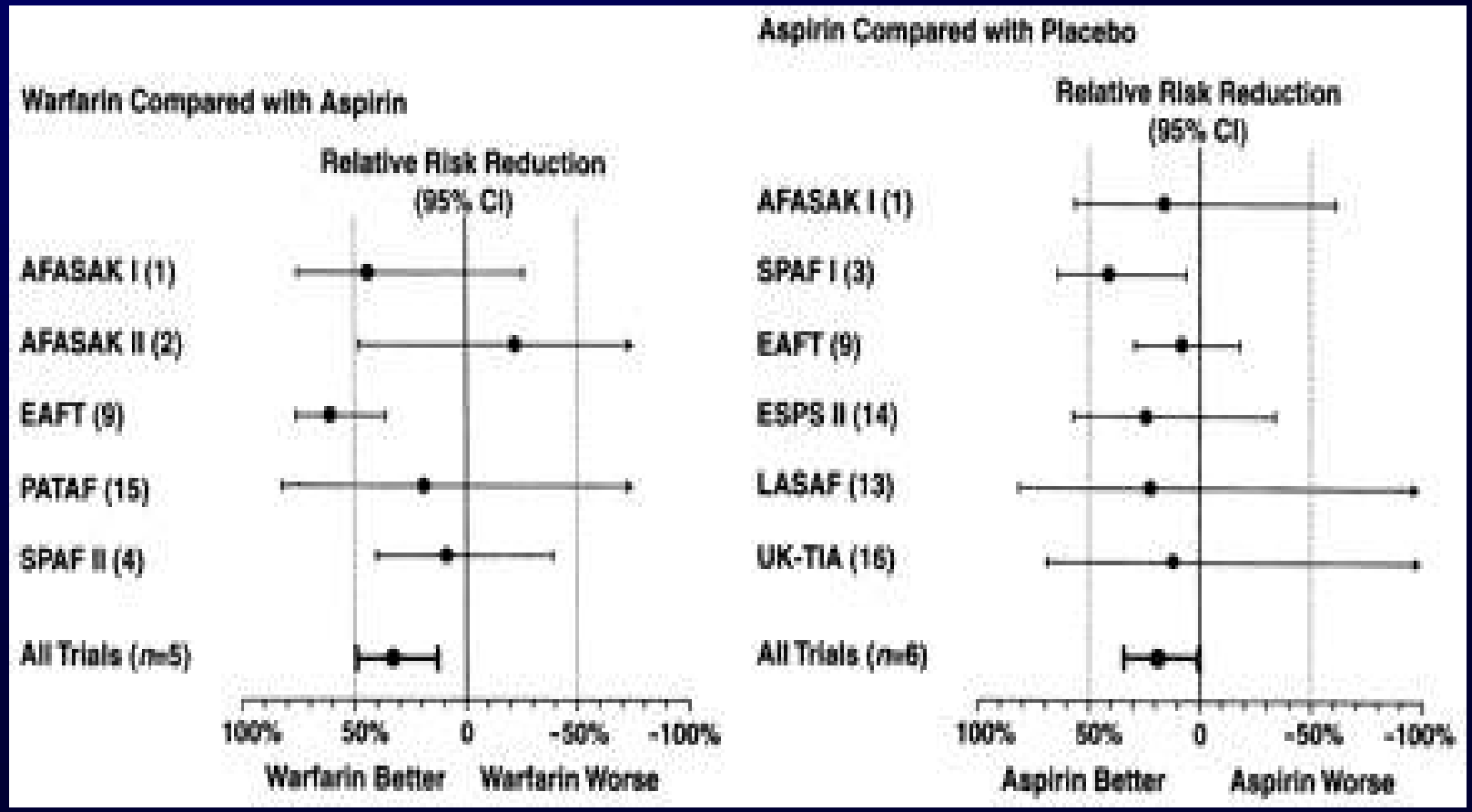
Prévention secondaire avec les AVK

Les AVK diminuent le risque thromboembolique après AVC



EAFT Lancet 1993;342:1255

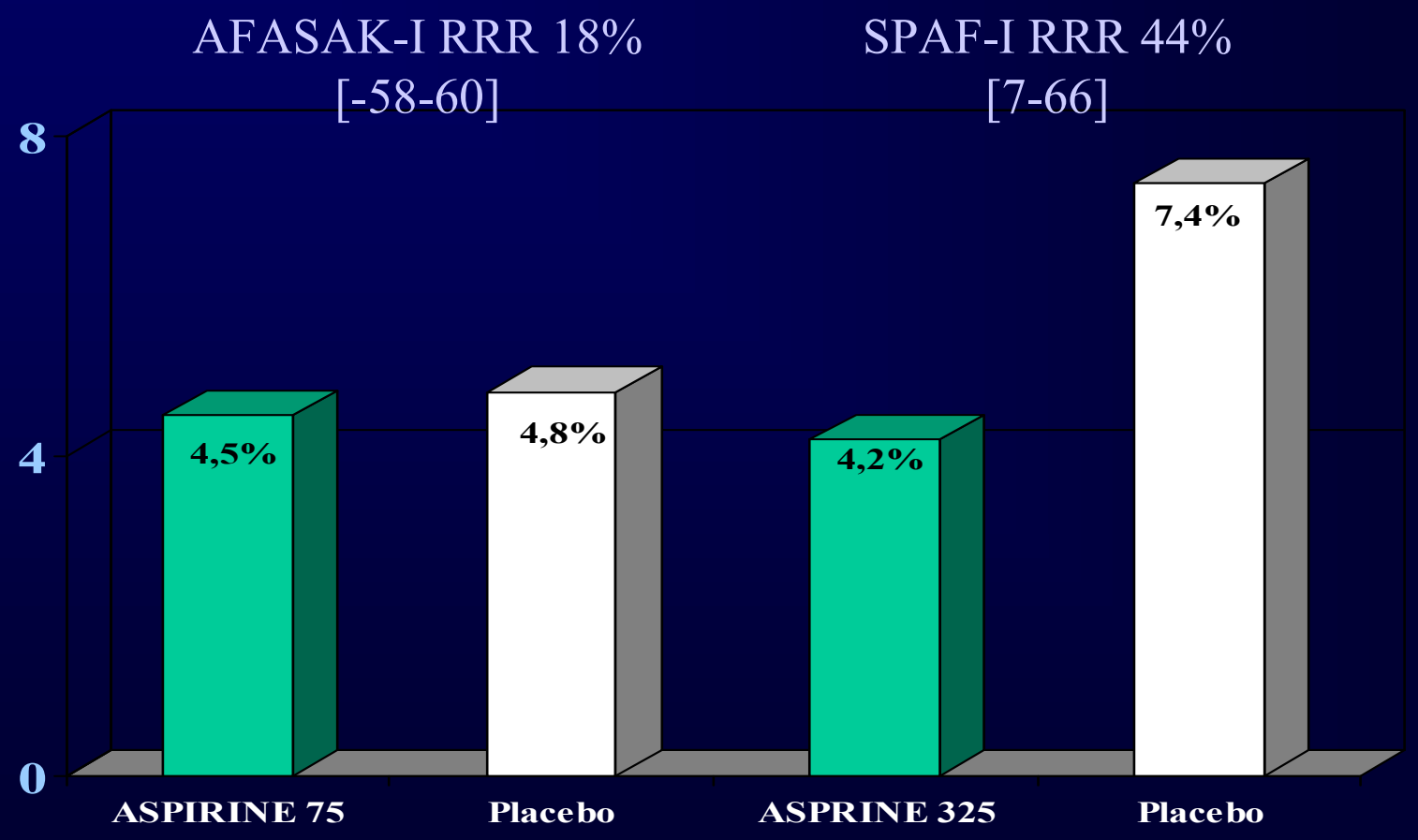
TRAITEMENT ANTI THROMBOTIQUE DE LA FA (2) PLACE DE L'ASPIRINE



ACC/AHA guidelines Circulation 2001;104:2118-2150

TRAITEMENT ANTI THROMBOTIQUE DE LA FA (2) PLACE DE L'ASPIRINE

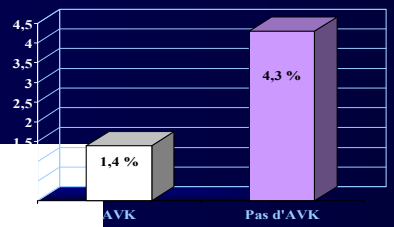
prévention primaire

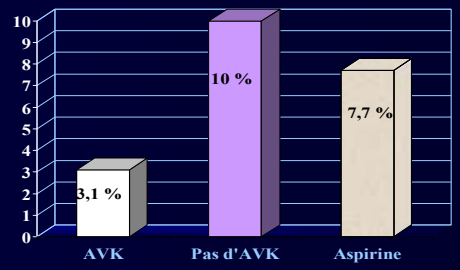


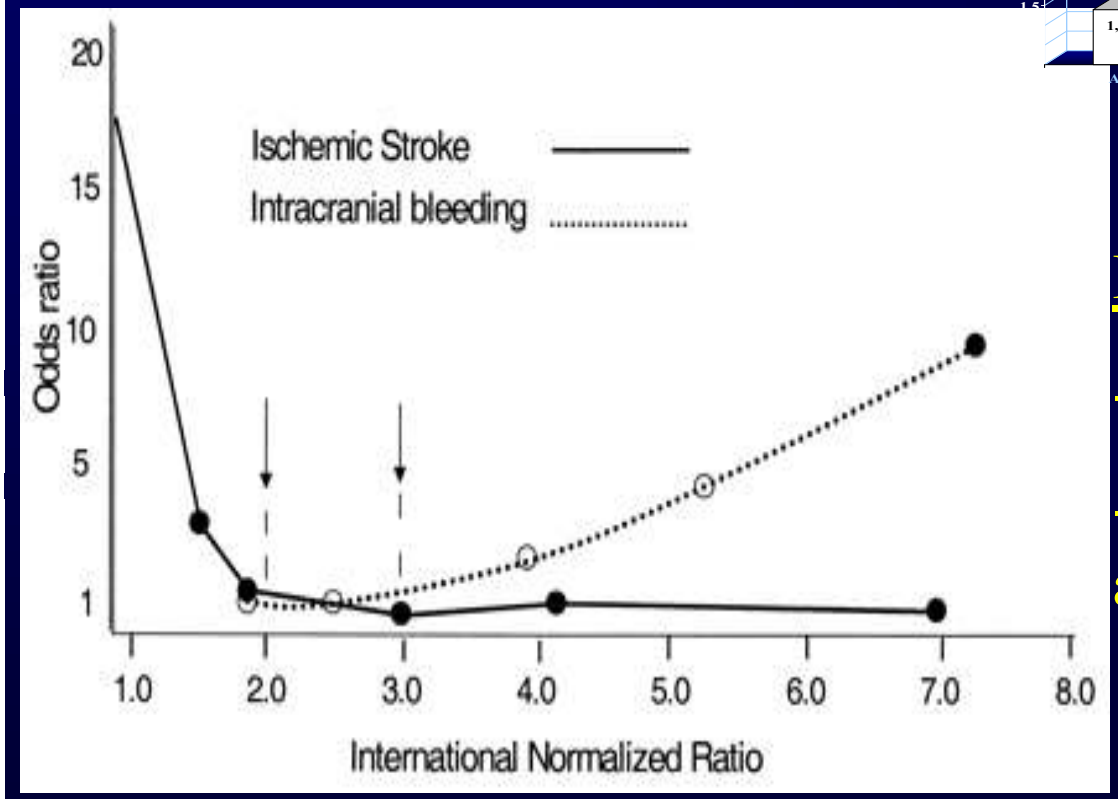
Des AVK pour qui ?

- Si le risque d'AVC est <2/100 pt-an
  - Il faut traiter avec des AVK > 100 pts pour éviter un AVC
- Si le risque d'AVC est >4/100 pt-an
  - Il faut traiter avec des AVK < 30 pts pour éviter un AVC

LE RISQUE HEMORRAGIQUE





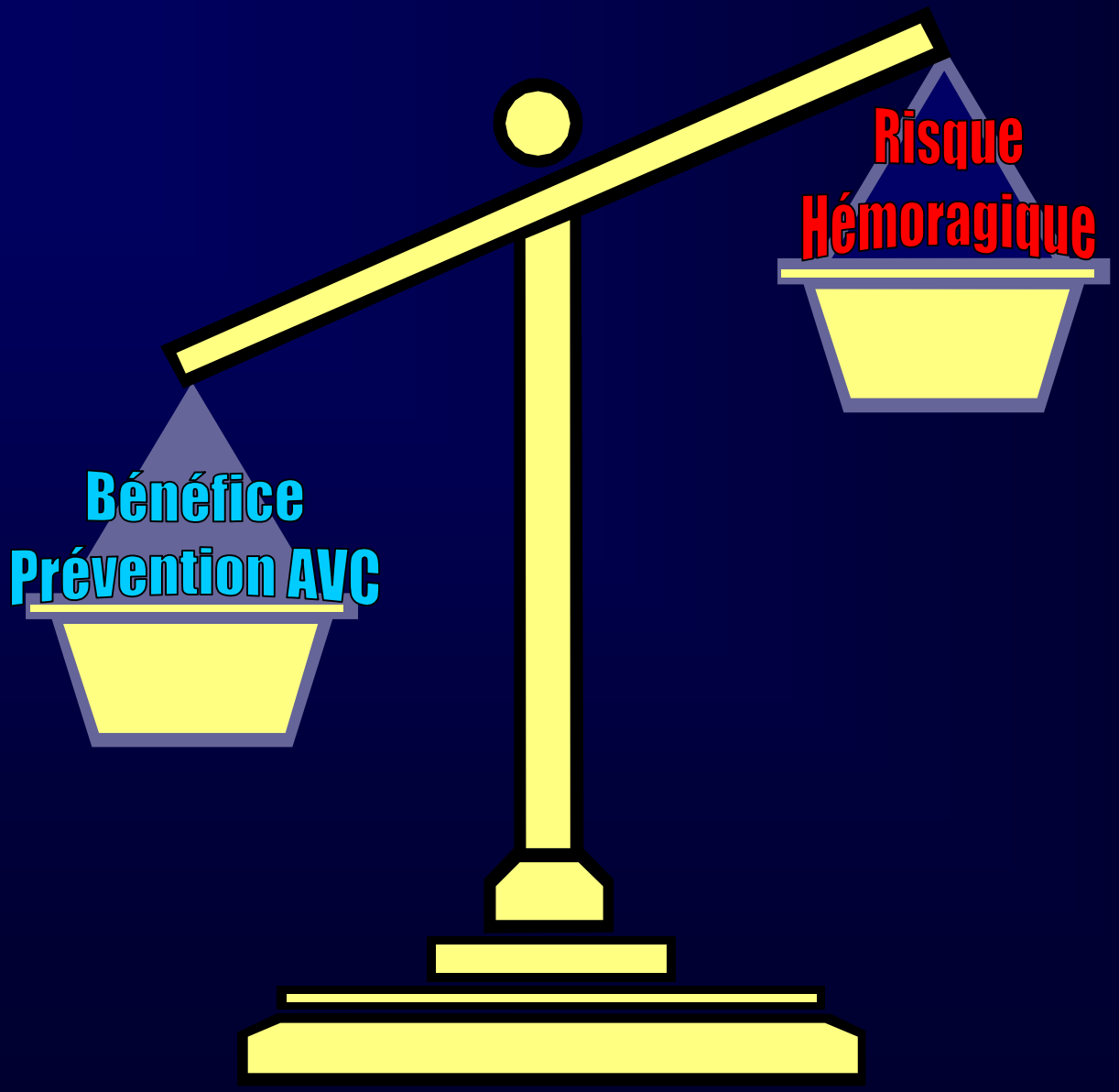


Risque d'AVC hémorragique

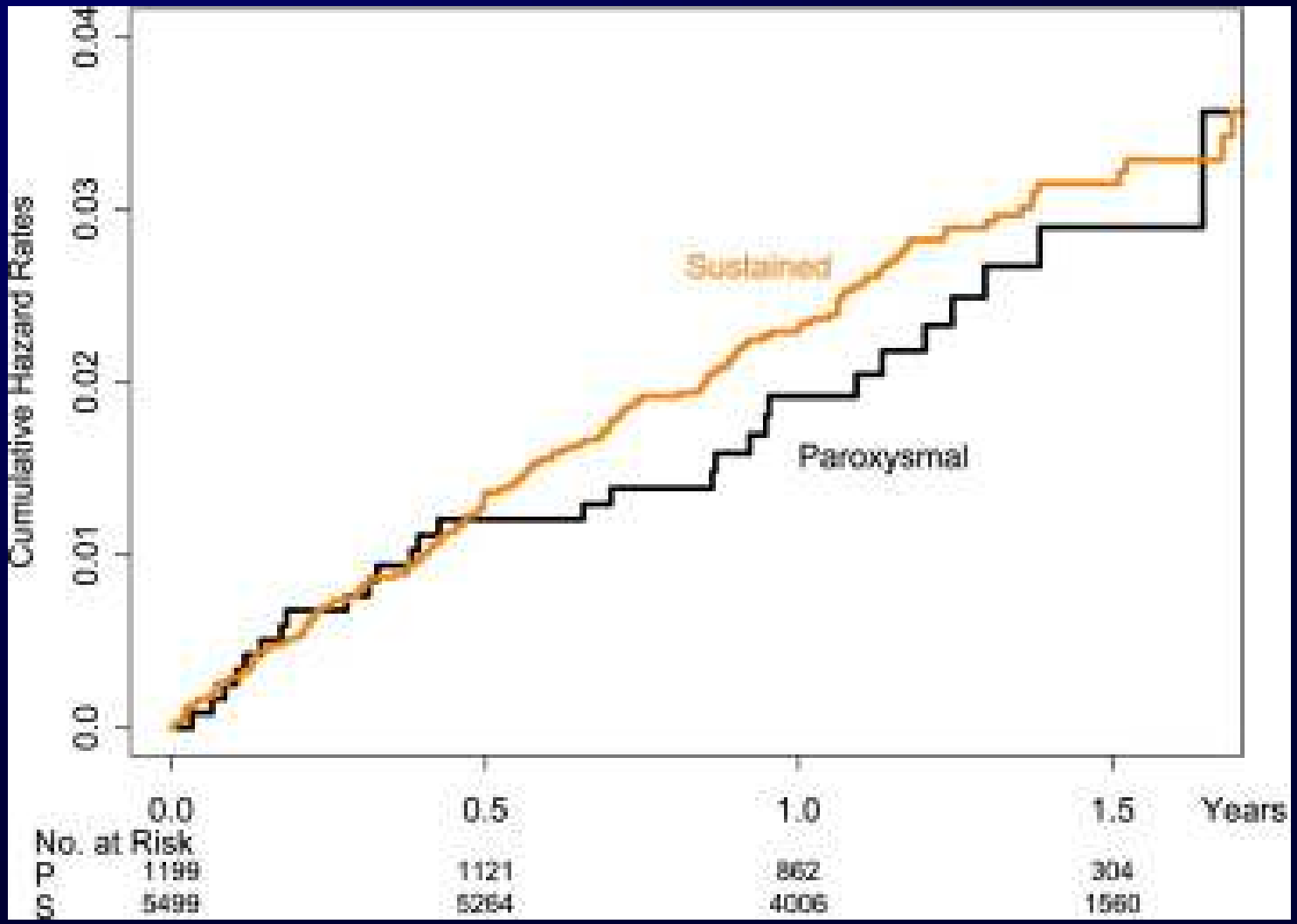
- 0.3 à 0.6% par an (INR 2 à 3)

- **SPAF-2:** risque 1.8%/an mais âge > 75 ans et INR 2 à 4.5

ACC/AHA guidelines Circulation 2001;104:2118-2150


Risque
Hémoragique
Bénéfice
Prévention AVC

Risque thrombo-embolique: parox/ persistente



ACTIVE W Substudy : JACC 2007;50:2156-61

STRATIFICATION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE DANS LA FA (1)

- Réalisé à partir des données épidémiologiques de :

- Atrial fibrillation investigators
- 6ème conférence de consensus de l'ACCP
- Méta-analyse des études SPAF 1 à 3

} AHA guidelines

- Schéma de stratification du risque de CHADS2

ACC/AHA guidelines Circulation 2001;104:2118-2150 JAMA 2001; 285:2864-2870

STRATIFICATION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE DANS LA FA (3)

Accord général sur les populations à haut et faible risque

- **Population à haut risque**
- Antcd AVC ou AIT ou embolie systémique
- Pathologie mitrale rhumatismale
- Valve prothétique
- Age >75ans (notamment ♀)
- Antcd HTA
- FR basse

- **Population à faible risque**
- age < 65 ans
- Pas de risque embolique élevé

6ème conférence de concensus de l'ACCP CHEST 2001(Suppl) ;119: 194S-199S

STRATIFICATION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE DANS LA FA (4)

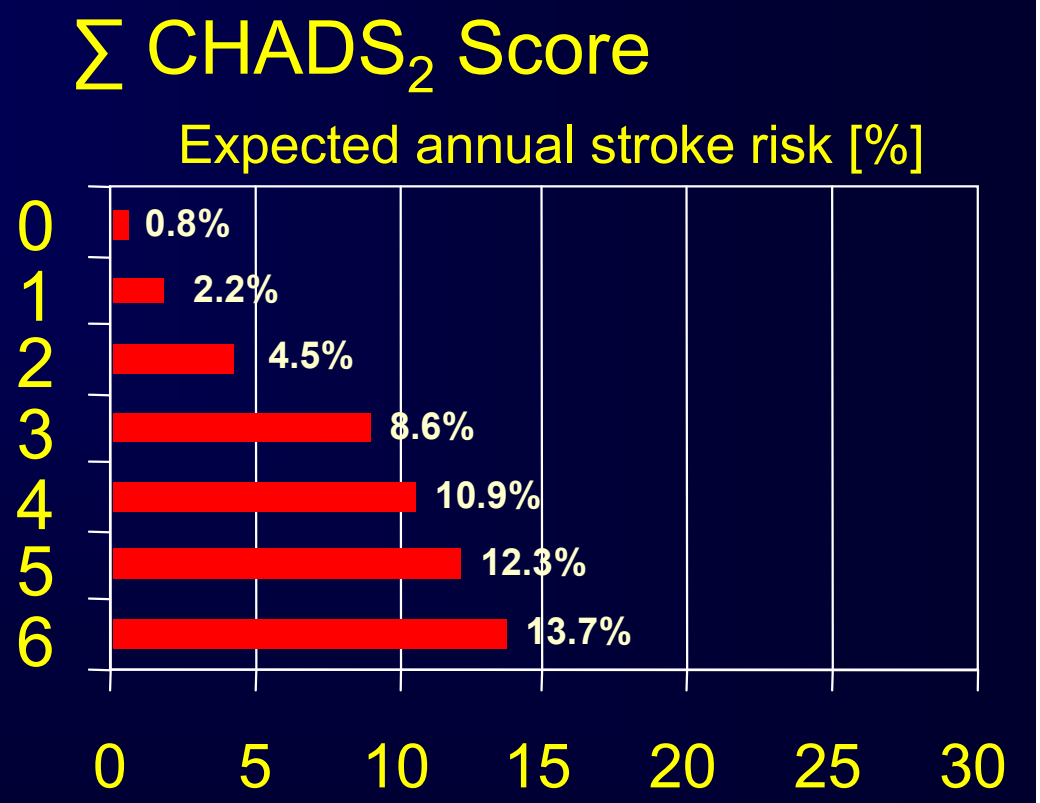
POPULATION A RISQUE INTERMEDIAIRE

- Age de 65 à 75 ans
- Maladie coronaire à fonction VG normale
- Diabète
- Thyrotoxicose
- >1 FDR intermédiaire reclasse le patient en catégorie à haut risque

6ème conférence de concensus de l'ACCP CHEST 2001(Suppl) ;119: 194S-199S

Stroke risk stratification scheme
$CHADS_2$ index[1,2]

Atrial fibrillation	all
CHF	+1
Art. Hypertension	+1
Age > 75 years	+1
Diabetes mellitus	+1
Prior embolic event Stroke/ TIA	+2
$\sum$ $CHADS_2$ Score	**6**

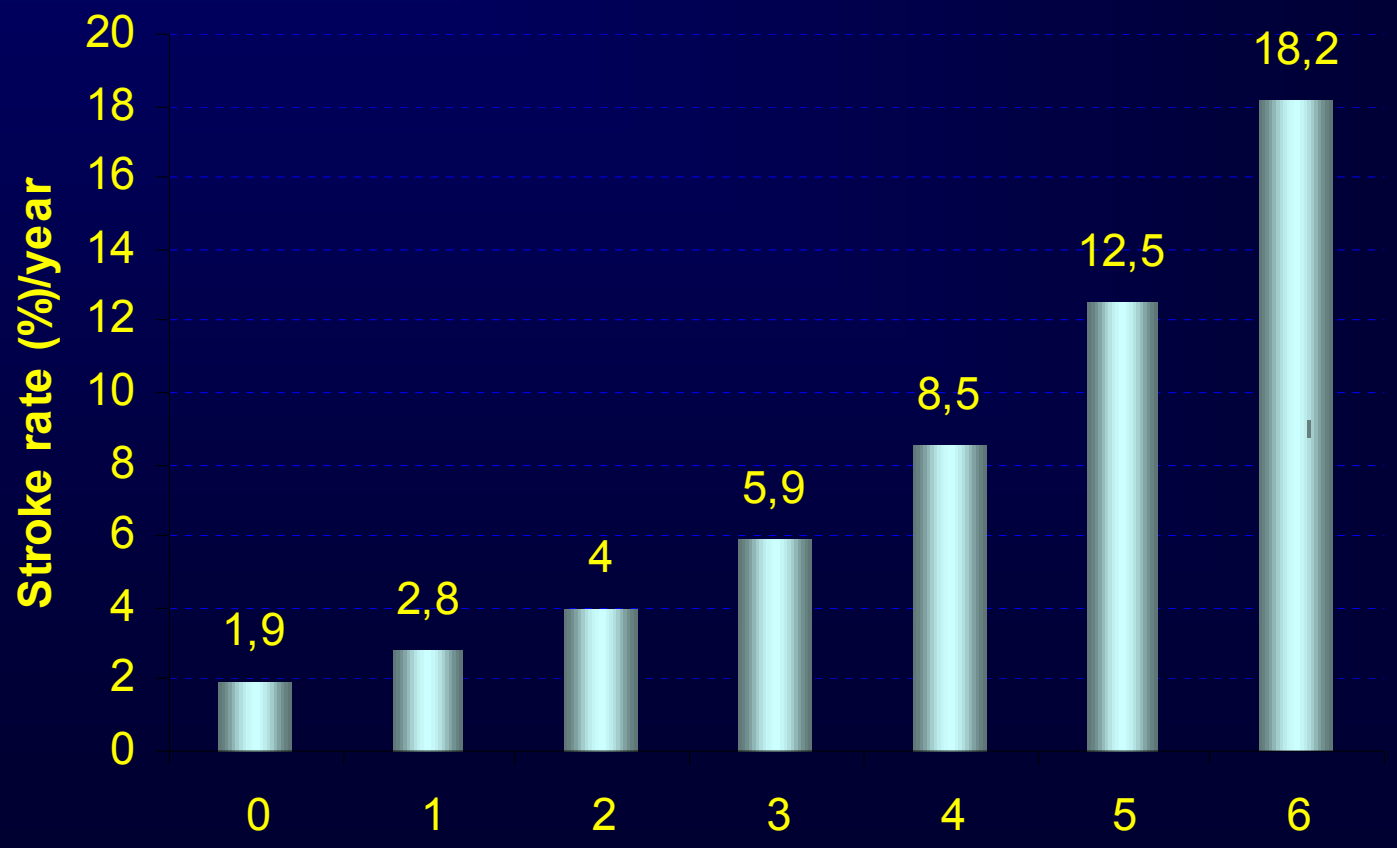


1 Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke. JAMA, 2001,285;2864-2870

2 Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al. Selecting Patients With Atrial Firbillation for Anticoagulation – Stroke Risk Stratification in Patients Taking Aspirin. Circulation, 2004;110:2287-92

STRATIFICATION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE DANS LA FA

Cardiopathie **H**ta **A**ge **D**iabéte **S**troke 2 points



Rockson et al JACC 2004 ;43: 929-935

STRATIFICATION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE DANS LA FA (5)

IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES

- **Si risque faible** aspirine 325 mg ou abstention thérapeutique
- **Si haut risque** AVK pour INR de 2 à3
- Probablement INR 2 à 2.5 si âge > 75 ans
- Probablement INR 2.5 à 3.5 si prothèse mitrale ou antcd d'AVC.

6ème conférence de concensus de l'ACCP CHEST 2001(Suppl) ;119: 194S-199S

STRATIFICATION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE DANS LA FA (6)

IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES

- **Patients à risque intermédiaire:**

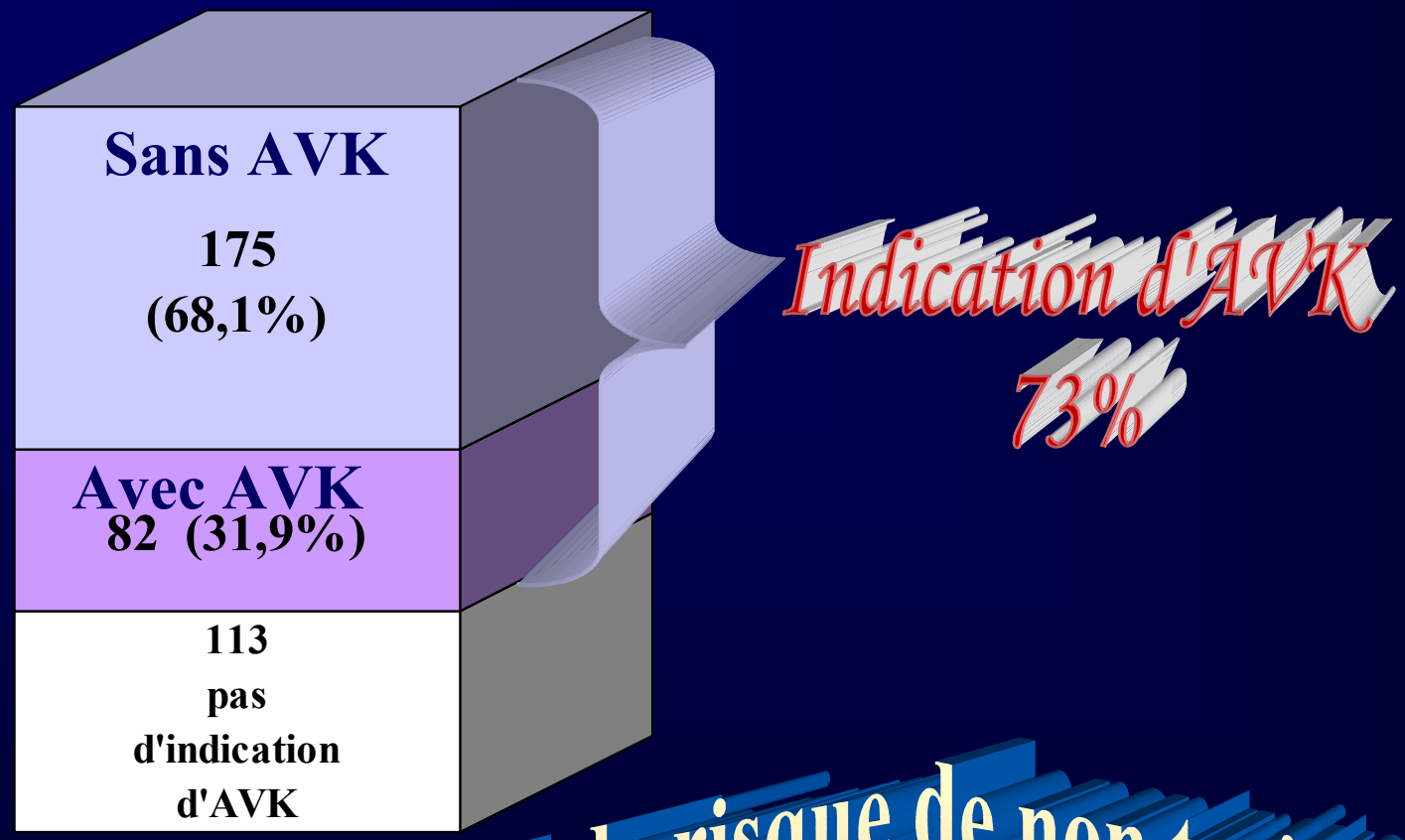
=> AVK pour INR 2 à 3 probablement

=> à discuter en fonction de la stabilité des INR, du risque hémorragique, de la compliance au traitement, des autres prises médicamenteuses, des difficultés d'éducation du patient…

6ème conférence de concensus de l'ACCP CHEST 2001(Suppl) ;119: 194S-199S

L'étude SAFE- 2:

350 pts hospitalisés pour AVC sur FA non valvulaire



Facteur de risque de non traitement:
ne pas être suivi par un cardiologue !!!

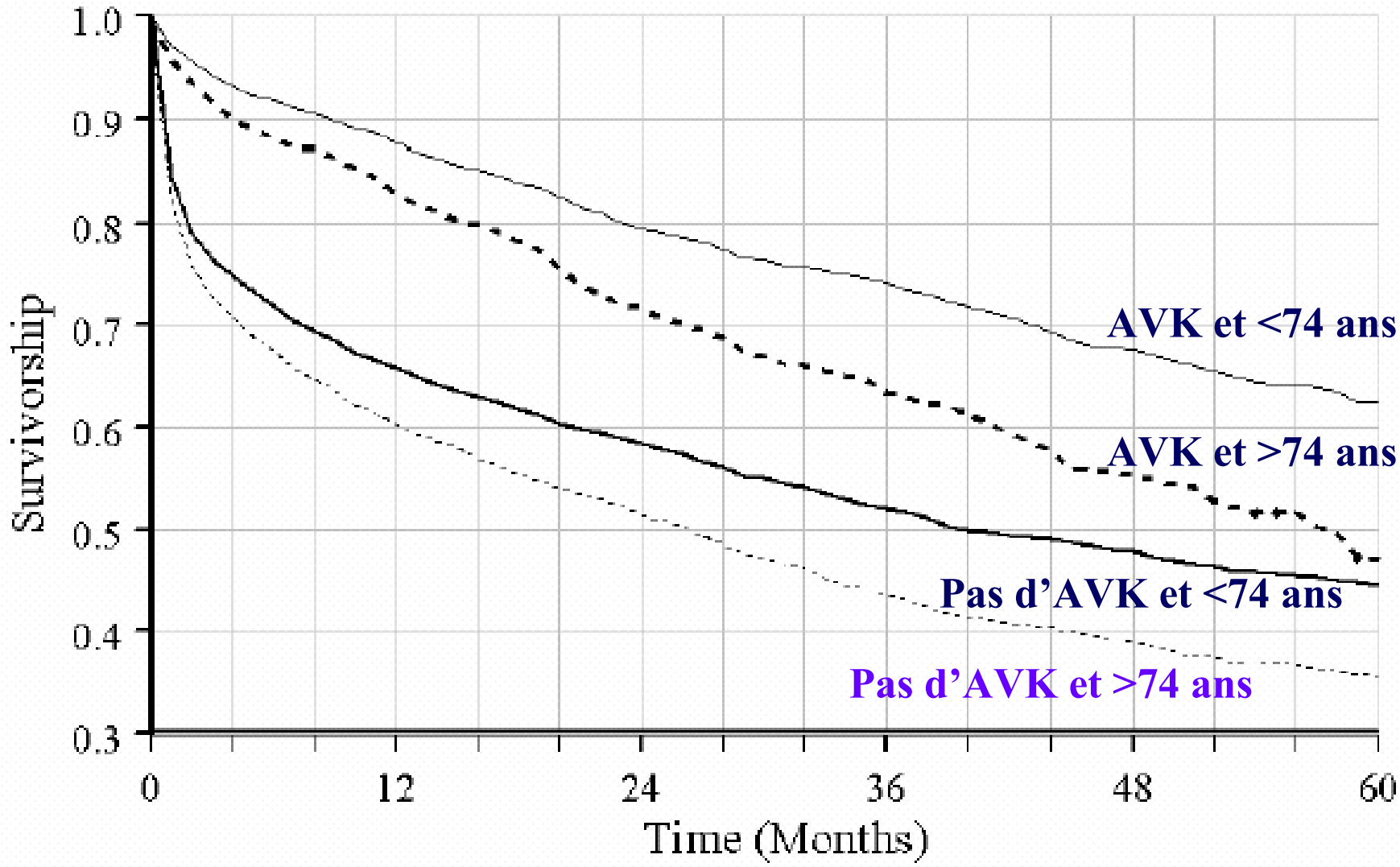
D. Delplanque: BJCP 2004; 57:1365

Limitations des guidelines

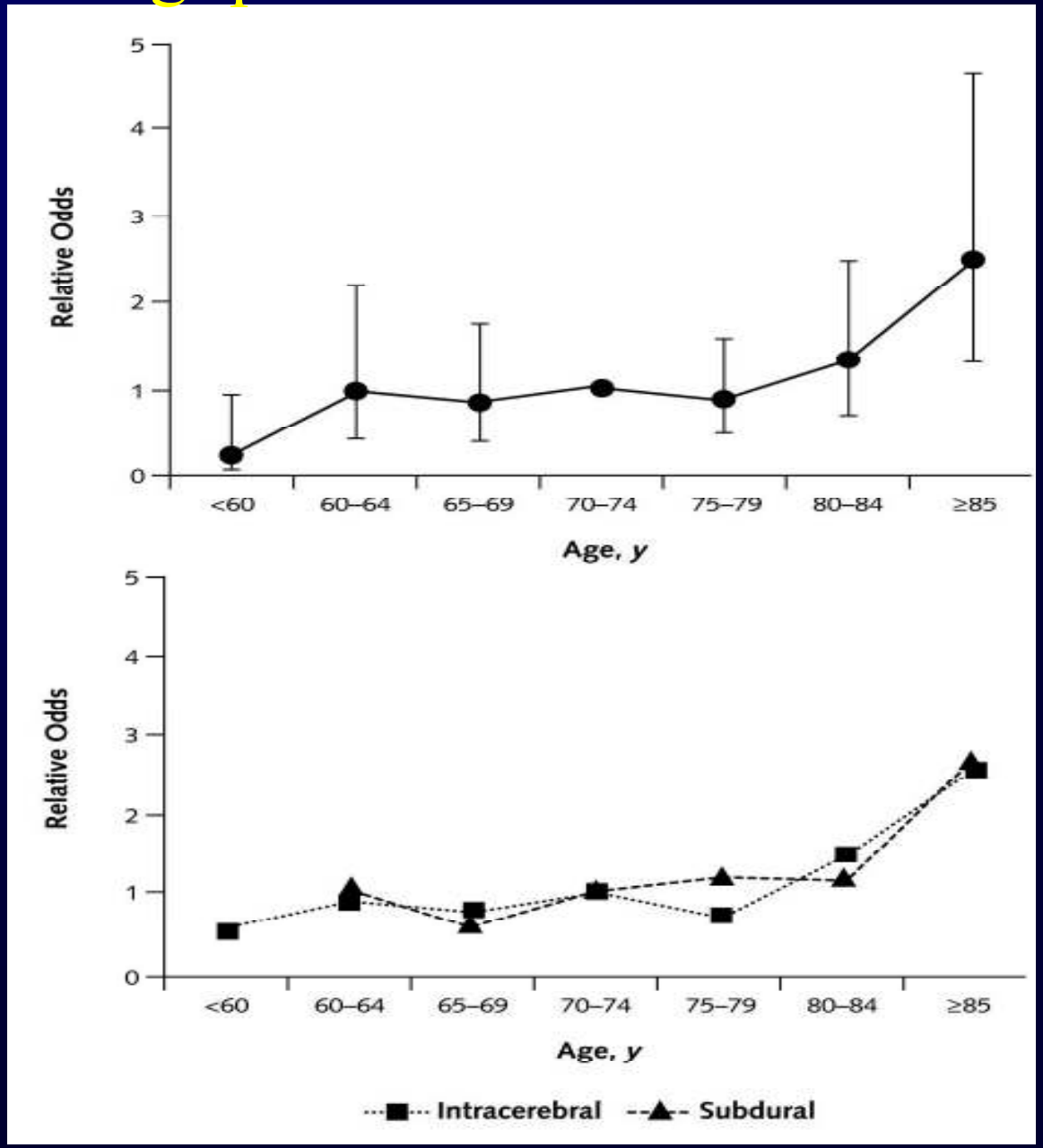
- Patients très âgés
  - 50% des patients dans les 50 ans à venir

- Pathologies associées
  - Néoplasie
  - Perte d'autonomie
  - Anémie
  - …

Figure 1. Survival using Kaplan-Meier in subjects with nonvalvular atrial fibrillation when treated and untreated with warfarin.



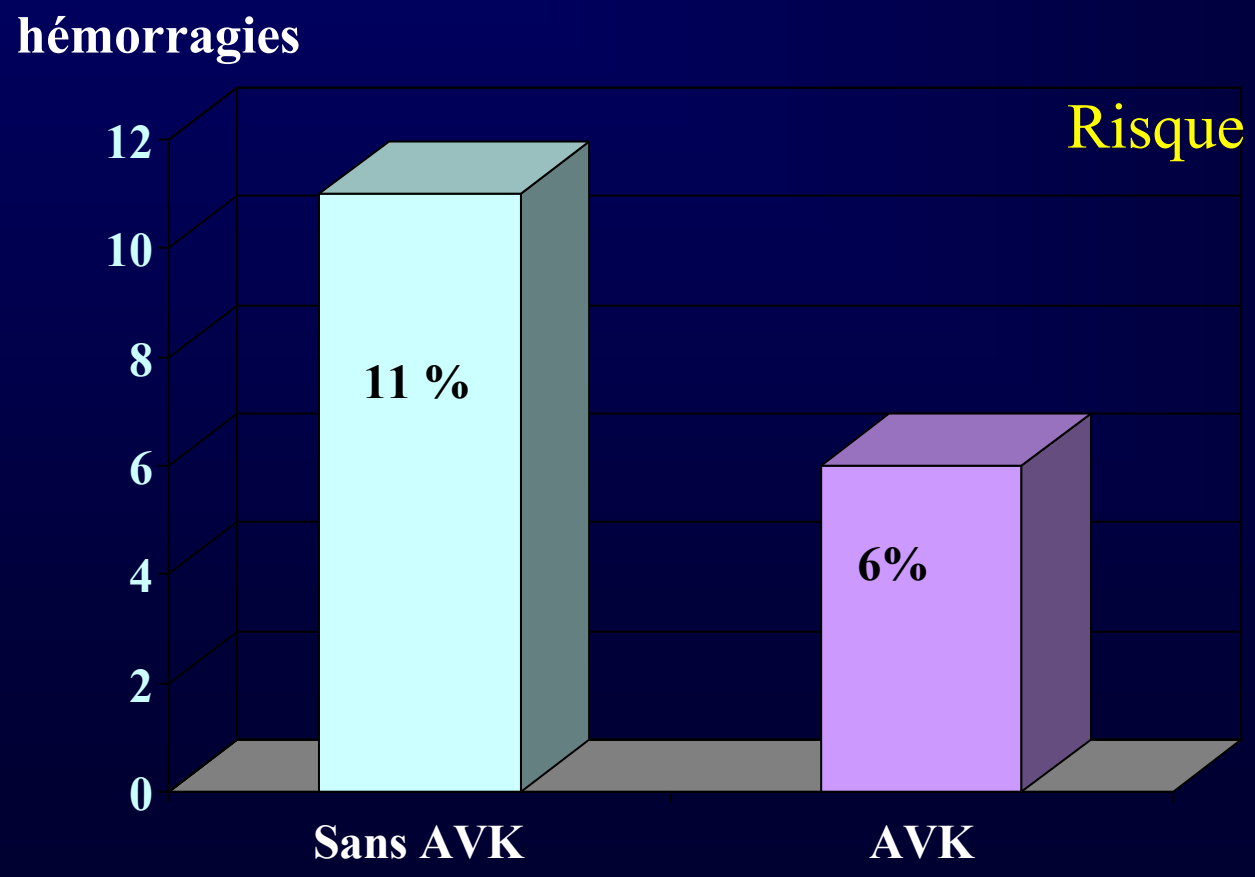
Risque hémorragique sous AVK en fonction de l'âge



Fang et al. Ann Intern Med 2004 ;141

Chutes et risque hémorragique

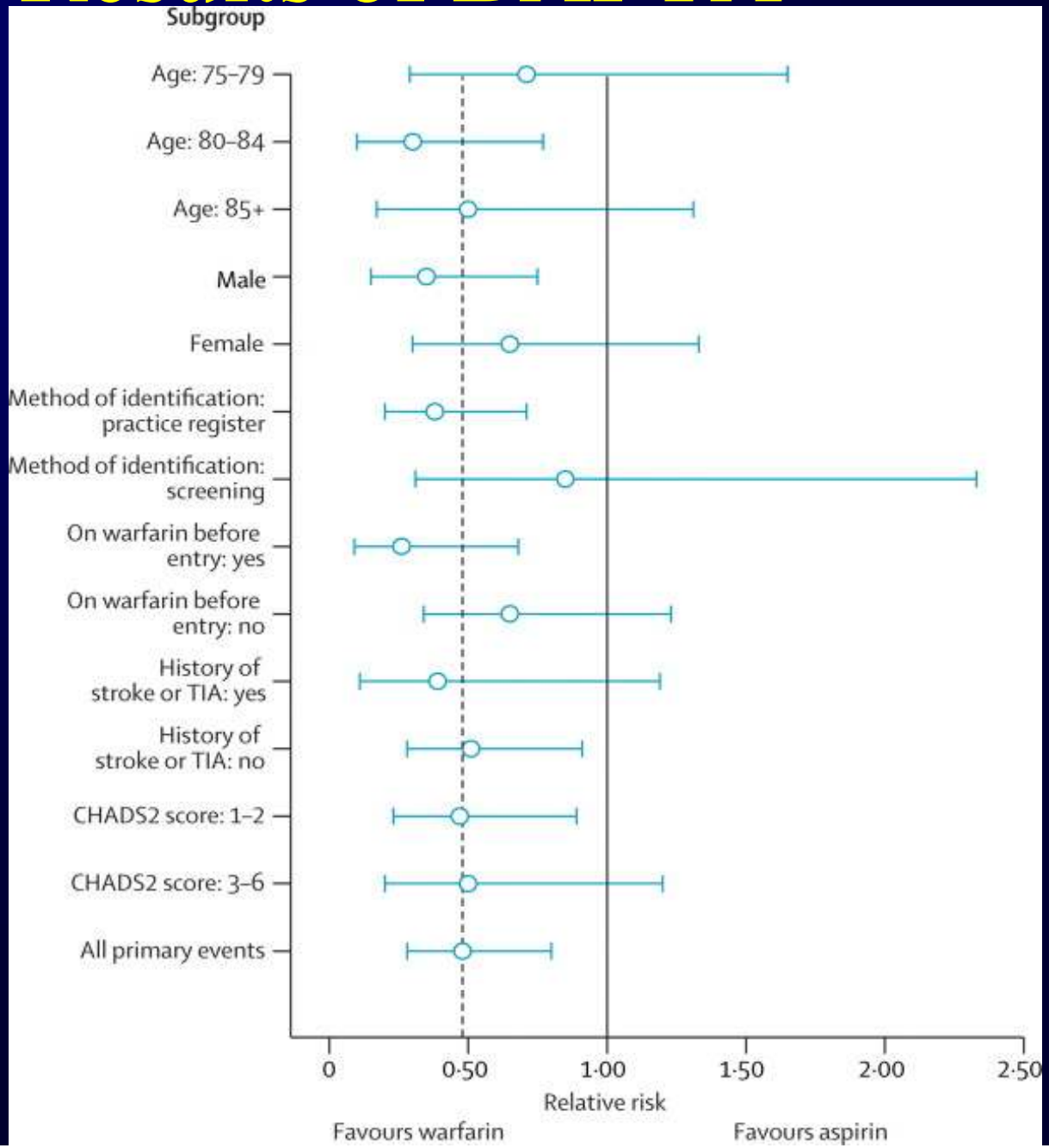
- 2635 chutes intra-hospitalières



Risque hémorragique associé:
sexe féminin
aspirine
clopidogrel

Bond AJ et al. Thromb j 2005

Results of BAFTA



Lancet 2007:370:493-503

Age >80 ans

CHADS2 > 2

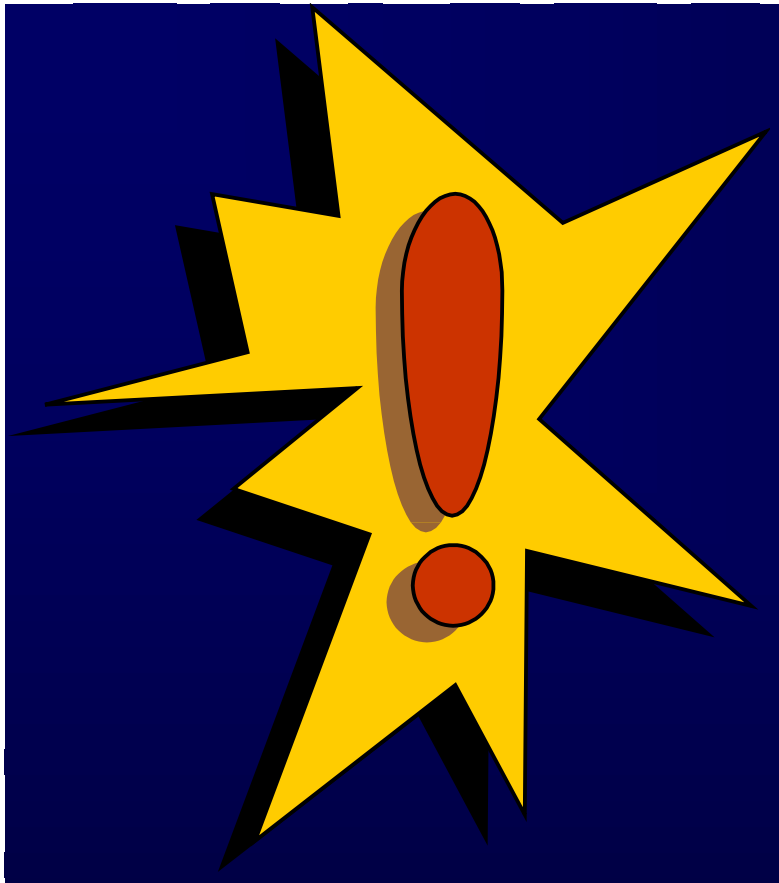
Bénéfice pour les AVK

Le bon usage des AVK

- 72% des AVC surviennent pour INR < 2 (RACE)
- Risque hémorragique augmente avec l'INR>3-4
- Le retour en RS ne doit pas faire arrêter les AVK +++ (AFFIRM)

=> 75% des AVC dans le groupe maintien en RS sont dus à l'arrêt des AVK après retour en RS…

NEJM 2002; 347: 1825- 1833



Il ne faut pas arrêter les AVK même si RS stable

FA ET CARDIOVERSION (1)

- AVK pdt 3 à 4 S pré choc et 1 M post choc indispensable

- Stratégie de l'ETO avant choc sans anticoagulation efficace possible (ACUTE). Choc sous héparine.

- Cardioversion immédiate sous héparine possible pour les FA < 48h sans ETO si risque thrombo embolique faible à modéré. HBPM possible (2C) dans 7éme ACCP (sep 2004)

Klein et al JACC 2000; 36: 324-330

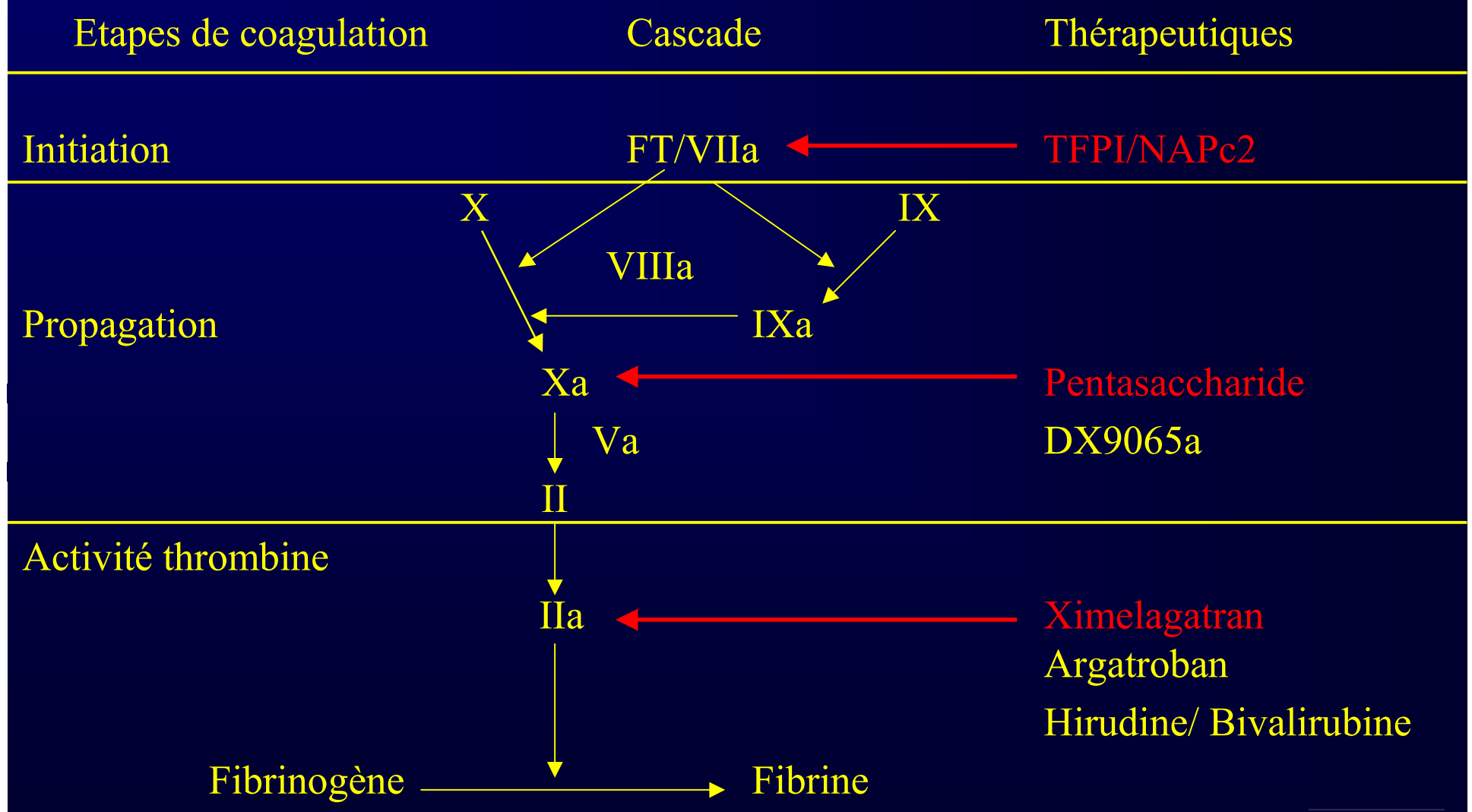
Il semble prudent de considérer les cardioversions chimique et électrique de la même manière.

FA - Flutter même combat

- Recommandations Européennes
  - Les recommandations pour la FA doivent être étendues au Flutter
  - L'ablation par radiofréquence doit être considérée comme une cardioversion

Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias: ACC/AHA/ ESC 2003

LES NOUVELLES THERAPEUTIQUES ANTI THROMBOTIQUES



Weitz et al Hematology 2000; : 266-284

XIMELAGATRAN (1)

- Inhibiteur direct de la thrombine
- Métabolisé en melagatran indépendamment du cytochrome P450
- Biodisponibilité indépendante du poids, des ttt, de l'alimentation…
- Pharmacocinétique stable, rapidement efficace
- Pas de surveillance de coagulation nécessaire ni d'ajustement de posologie
- Testé dans la MTE (THRIVE) et les SCA (ESTEEM)

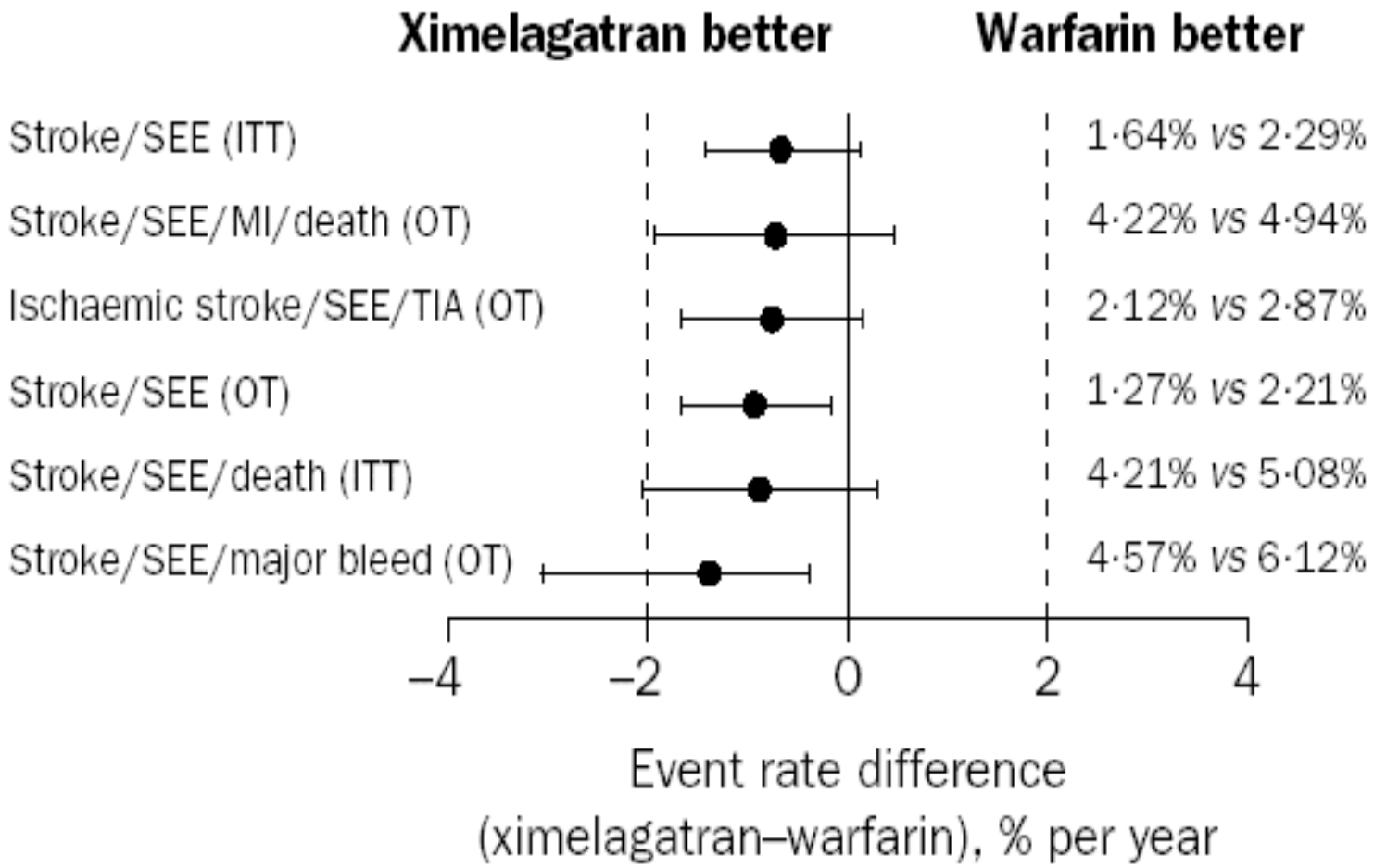
Schulman et al NEJM 2003; 349: 1713- 1721 Wallentin et al Lancet 2003; 362: 789-797

SPORTIF III et V (3)

- Design identique mais SPORTIF V double aveugle
- Population combinée de 7329 patients
- Objectif: non inferiorité du ximelagatran % warfarine
- 72% > 1 FDR thrombo embolique
- Objectif I^{aire}: AVC + Embolie systémique
- Objectifs II^{aires}: critères composites

Halperin AHA scientific session 11-11-2003 SPORTIF III Lancet 2003; 362: 1691-1698

SPORTIF III (4)



SPORTIF III Lancet 2003; 362: 1691-1698

Conséquences des essais SPORTIF (7)

En faveur du ximelagatran

- Non inferiorité à la warfarine
- Pas de monitoring de la coagulation
- Pas d'interaction
- Réduction des coûts
- Moins de saignements ?

Mais prudence !!!

- Compliance avec prise bi quotidienne ?
- Suivi des enzymes hépatiques
- Pas d'antidote

- ***Dabigatran* With or Without Concomitant *Aspirin* Compared With *Warfarin* Alone in Patients With nonvalvular Atrial Fibrillation (PETRO Study)**

- Dabigatran : Competitive and reversible direct inhibitor of thrombin

Am J Cardiol 2007;100:1419 –1426)

Adverse events leading to discontinuation

Event	Dabigatran Dose (twice daily)			Warfarin to INR of 2–3 (n = 70)
	50 mg (n = 107)	150 mg (n = 169)	300 mg (n = 169)	
Patients discontinuing with adverse events*	5	9	15	0
Cardiovascular and peripheral embolic events†	4	2	1	0
Major/clinically relevant hemorrhage	0	4	7	0
Gastrointestinal symptoms‡	2	2	8	0
ALT/AST increased	0	0	1	0
Other symptoms§	2	1	4	0

* Some patients had ≥1 event.

† Cardiac failure, acute coronary syndrome, cerebrovascular accident, and peripheral emboli, including renal infarction.

‡ Abdominal pain, dyspepsia, and nausea.

§ Fatigue, dyspnea, visual disturbance, worsening dizziness, renal pain, and chest pain.

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase.

PETRO Study: Am J Cardiol 2007;100:1419 –1426)

TTT anti aggrégant plaquettaire combiné

*Persistance d'un rationnel dans le thrombus « de stase »: PEP

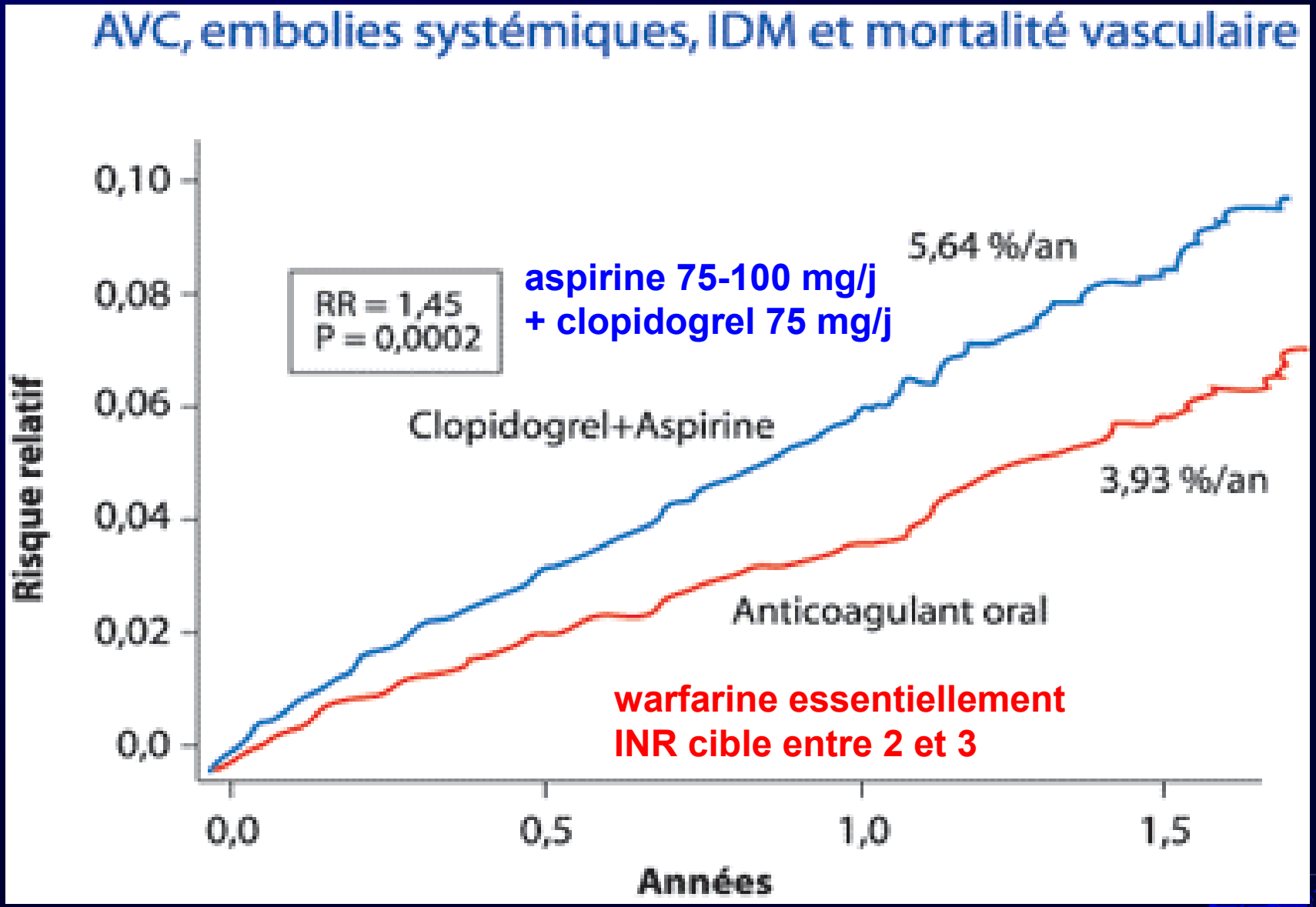
* ESPSII: prévention secondaire des AVC => RRR de 37 % dans le groupe aspirine + dipyridamole

*CURE: RRR 21% d'évènement thrombotique majeur sans majoration des saignements ($p < 0.00004$)

*CREDO: RRR 27% ($p = 0.02$)

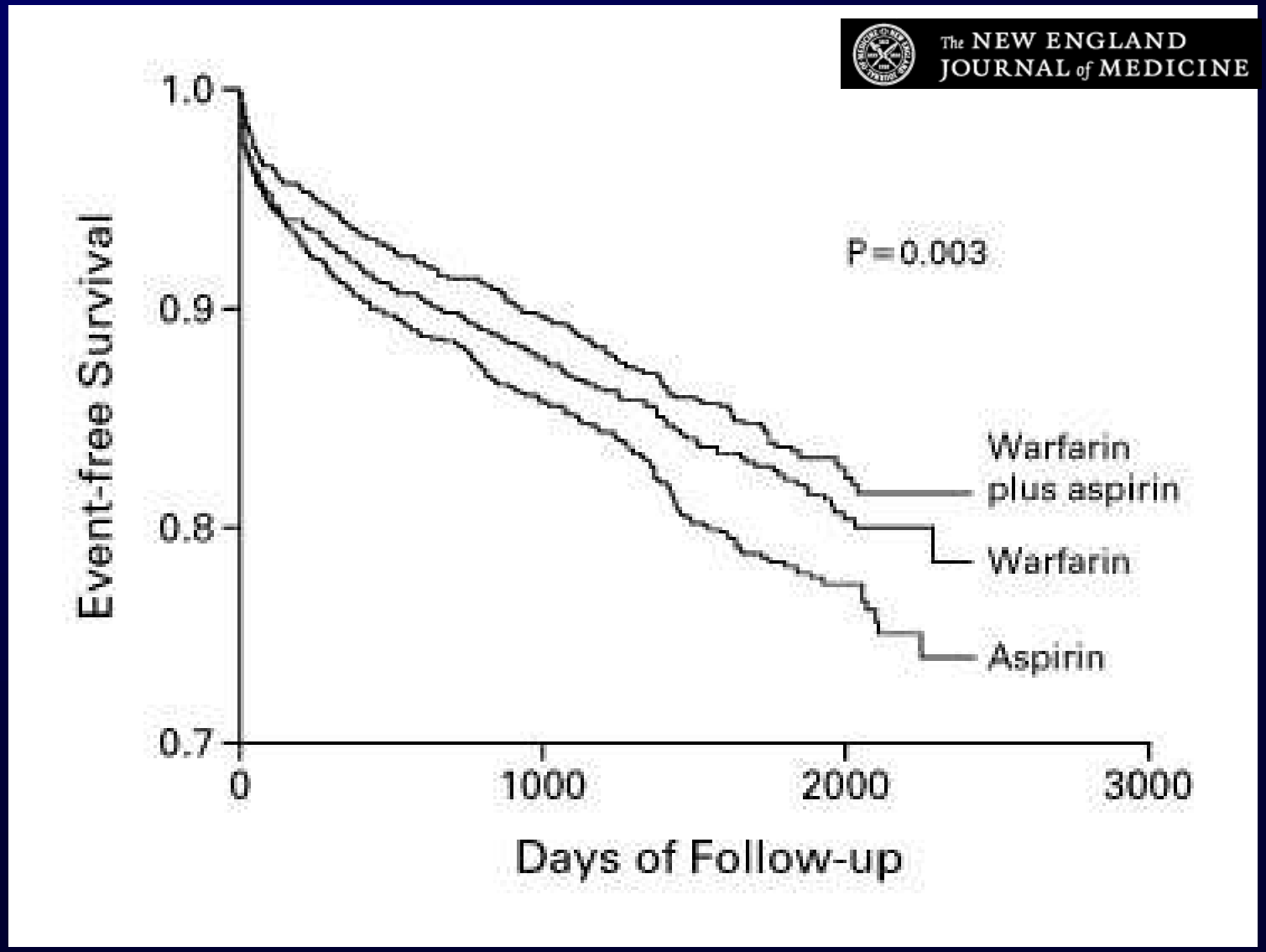
=> place pour un essai randomisé ttt antiaggrégant plaquettaire combiné vs AVK = ACTIVE trial

ACTIVE W: 6500 patients AHA 2005 arrêt prématuré



AVK ± aspirine dans le post IDM : 3630 pt

Event-free Survival Curves for the Composite End Point of Death, Nonfatal Reinfarction, and Thromboembolic Stroke



Hurlen, M. et al. N Engl J Med 2002;347:969-974

Nonfatal Bleeding Complications According to Treatment Group

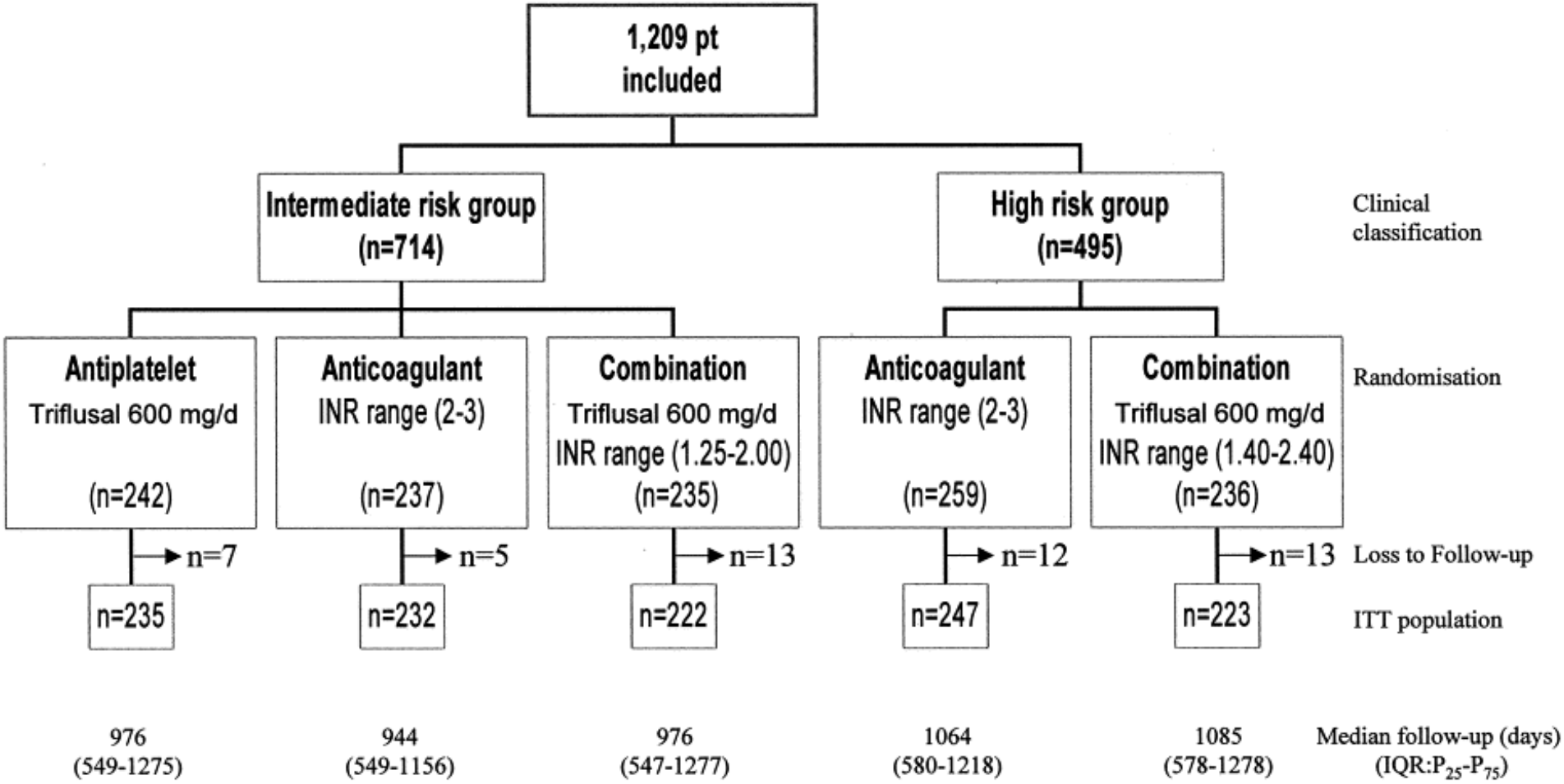
TABLE 5. NONFATAL BLEEDING COMPLICATIONS ACCORDING TO TREATMENT GROUP.

COMPLICATION	ASPIRIN	WARFARIN	ASPIRIN PLUS WARFARIN
		no. of patients	
Major bleeding			
Cerebral	1	5	3
Gastrointestinal	6	18	21
Urinary	—	2	—
Muscle or skin	—	1	—
Other	1	7	4
Total	8	33	28
Minor bleeding			
Nose or airways	7	20	30
Gastrointestinal	18	30	45
Urinary	7	24	27
Muscle or skin	—	8	16
Other	7	21	15
Total	39	103	133

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Hurlen, M. et al. N Engl J Med 2002;347:969-974

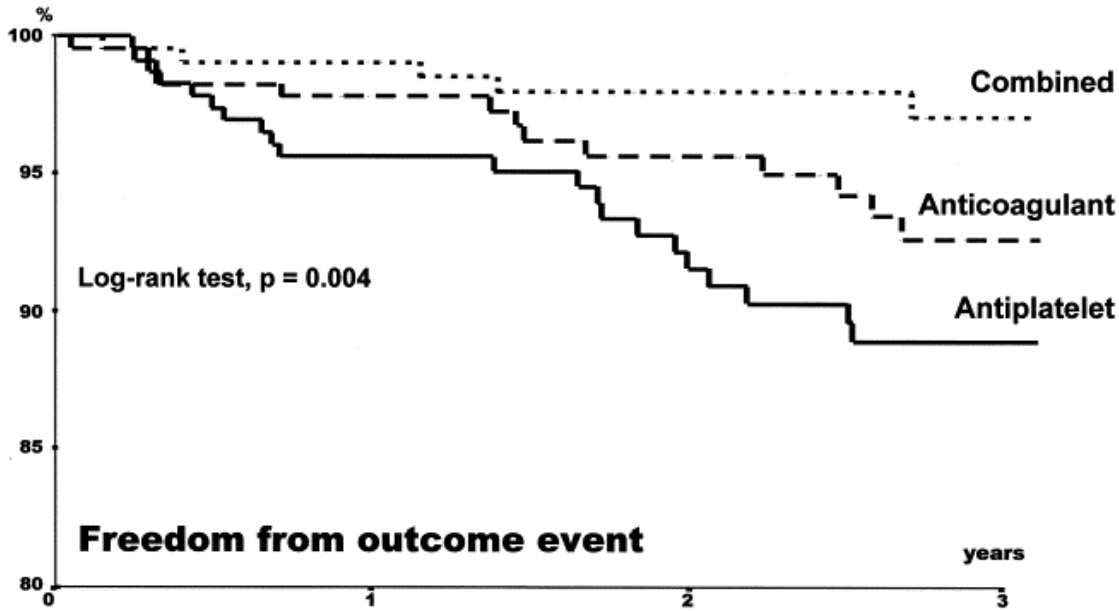
Traitement combiné dans la FA



INR: 2.47 INR: 1.93 INR: 2.17 INR: 2.50

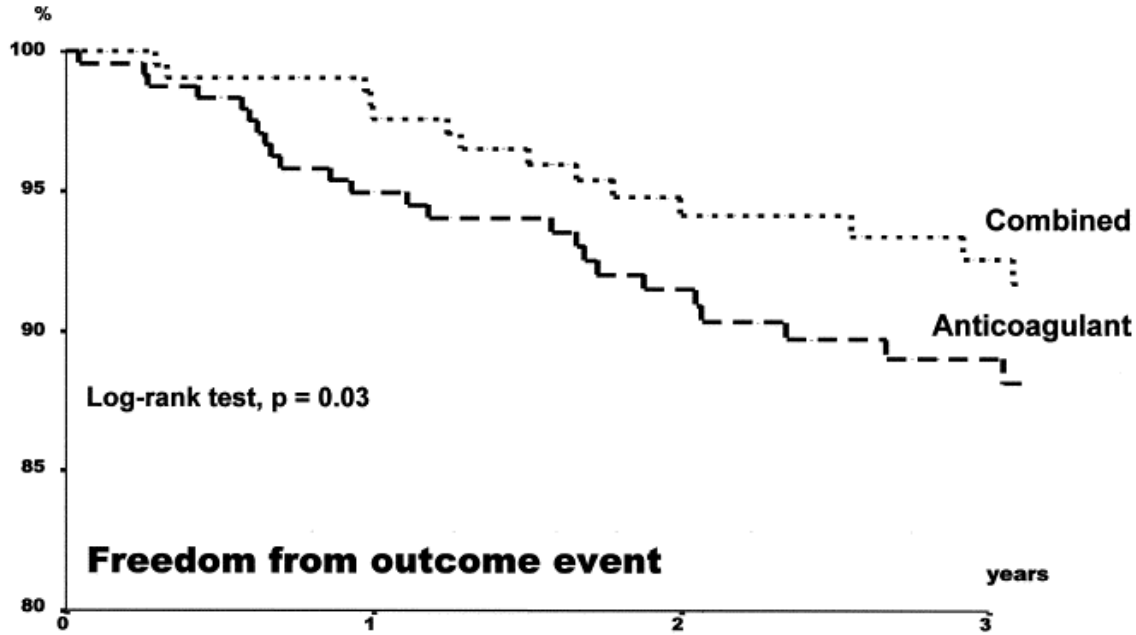
NASPEAF Investigators J Am Coll Cardiol. 2004 Oct 19;44(8):1557-66.

A



	N	% (SE) N	% (SE) N	% (SE) N
Combined	222	99.1 (0.7) 197	98.0 (1.0) 145	
Anticoagulant	232	97.8 (1.0) 211	95.7 (1.4) 153	
Antiplatelet	235	95.6 (1.4) 206	92.2 (1.9) 150	

B



	N	%(SE) N	% (SE) N	% (SE) N
Combined	223	98.1 (1.1) 197	94.2 (1.7) 146	92.6 (2.0) 110
Anticoagulant	247	95.0 (1.4) 216	91.5 (1.9) 164	89.0 (2.2) 109

NASPEAF Investigators
J Am Coll Cardiol. 2004 19;:1557

Distribution of Separate Events According to Treatment Group

TABLE 3. DISTRIBUTION OF SEPARATE EVENTS ACCORDING TO TREATMENT GROUP.*

EVENT	ASPIRIN (N=1206)	WARFARIN (N=1216)	ASPIRIN PLUS WARFARIN (N=1208)	RATE RATIO (95% CI)	P VALUE
		no. of events			
Reinfarction	117	90	69	0.56 (0.41–0.78)†	<0.001
				0.74 (0.55–0.98)‡	0.03
Thromboembolic stroke	32	17	17	0.52 (0.28–0.98)†	0.03
				0.52 (0.28–0.97)‡	0.03
Death	92	96	95		0.82

*CI denotes confidence interval, and NS not significant.

†The rate ratio is for aspirin plus warfarin as compared with aspirin.

‡The rate ratio is for warfarin as compared with aspirin.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Hurlen, M. et al. N Engl J Med 2002;347:969-974

Association AVK aspirine

- Dose inférieur à 100 mg efficacité comparable
- Dose inférieur à 100mg diminution du risque hémorragique

RIKS-HIA: anticoagulation dans la FA après IDM

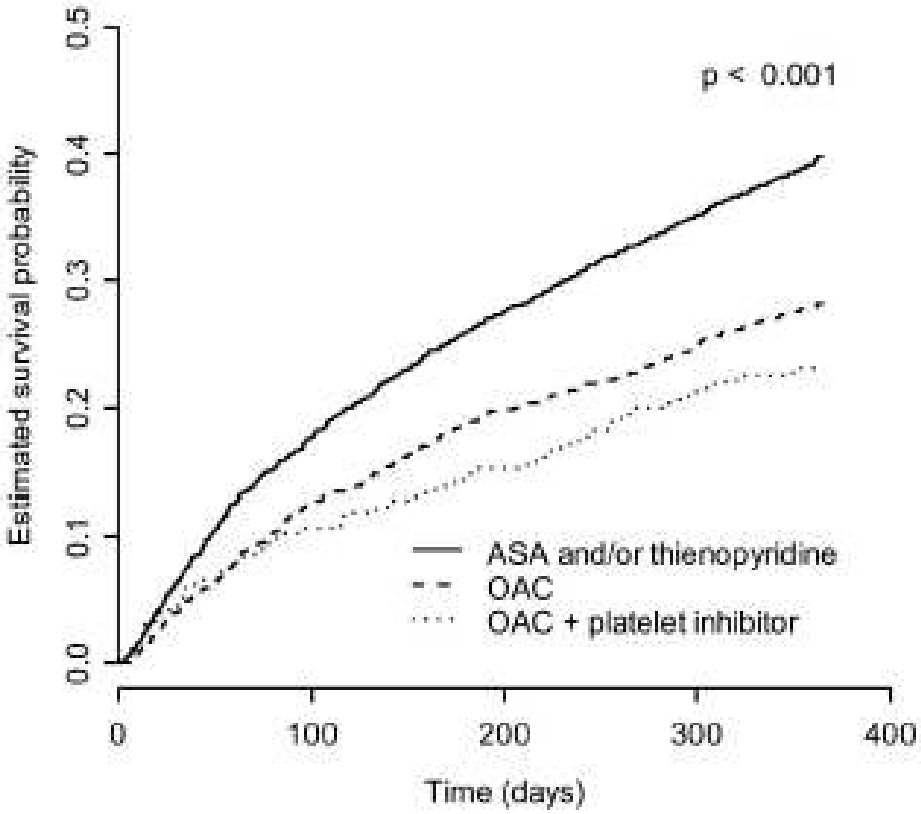


Figure 2. Unadjusted Kaplan-Meier cumulative hazard curve in patients discharged alive with AF and a diagnosis of AMI divided into 3 groups of antithrombotic therapy.

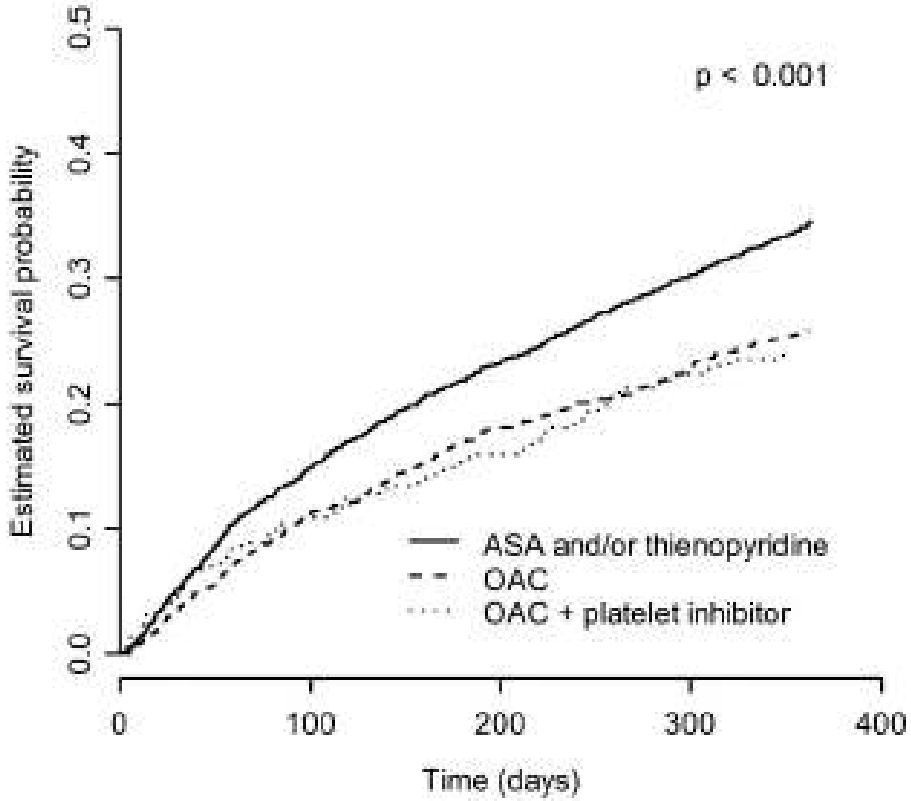
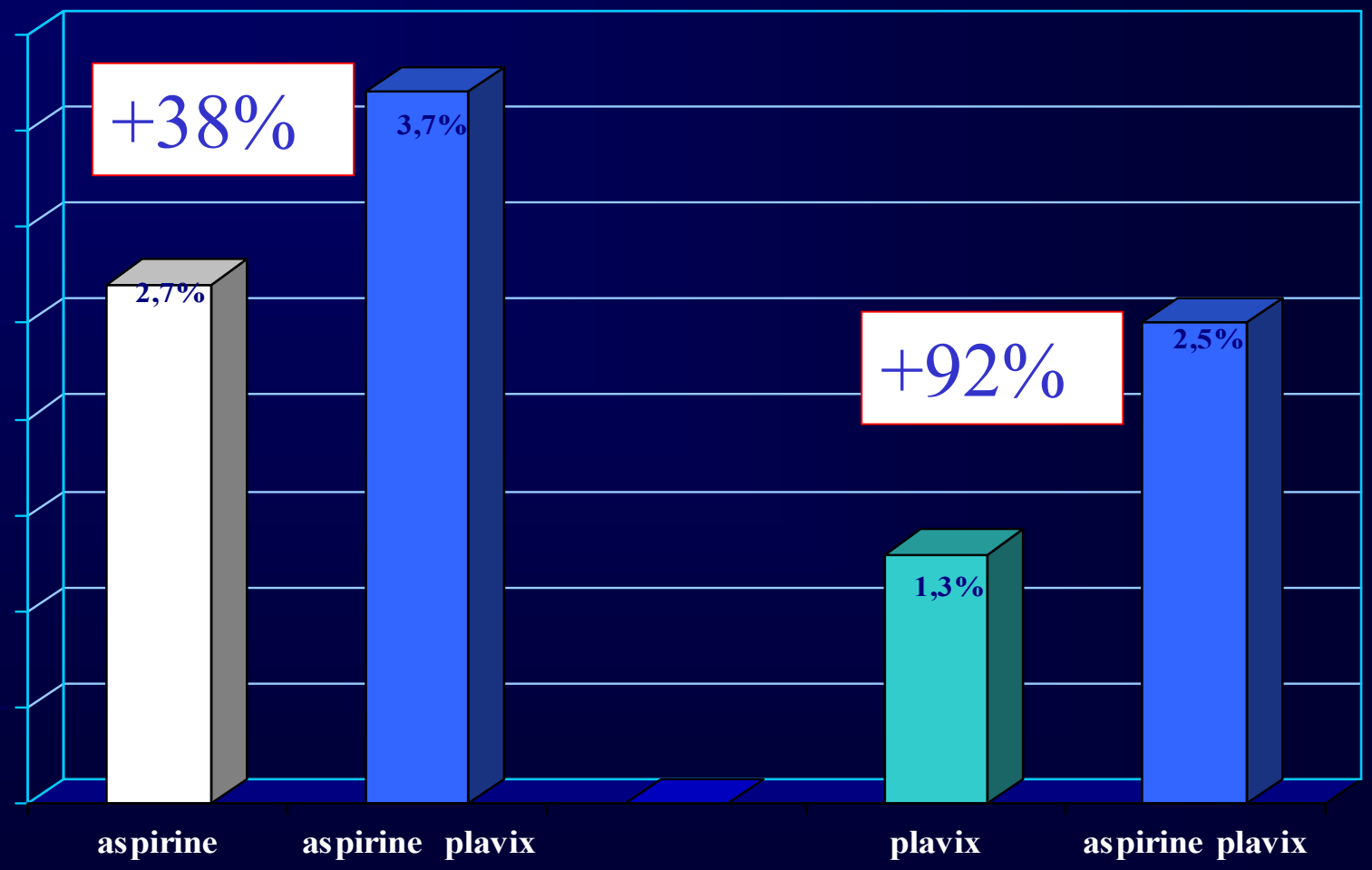


Figure 3. Propensity score–adjusted Cox cumulative hazard curves in patients discharged alive with AF and a diagnosis of AMI divided into 3 groups of antithrombotic therapy.

Ulf Stenestrand et al. ***Circulation*. 2005;112:3225-3231.**

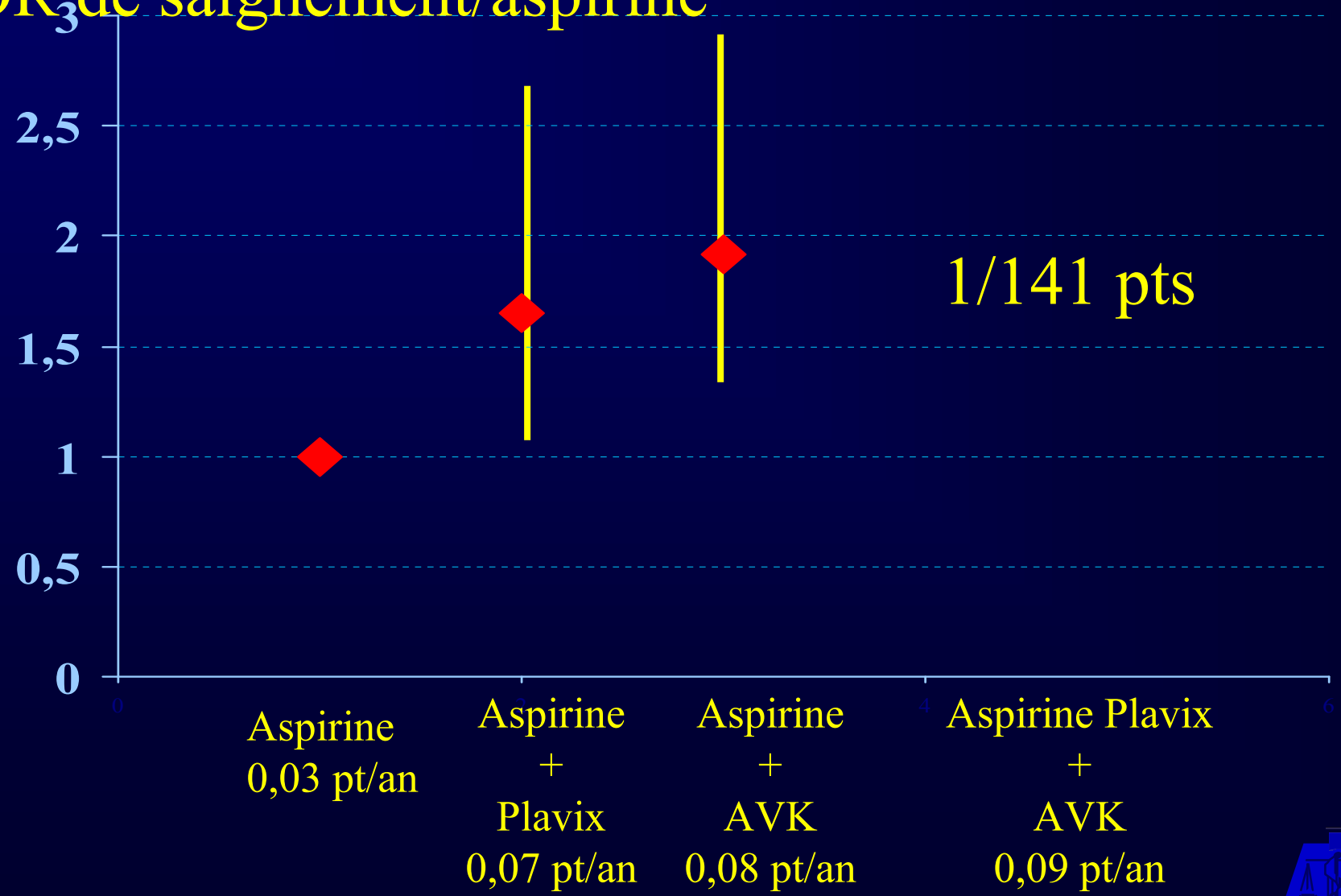
Risque de saignements graves



CURE:12 562 pts

MATCH: 7 599 pts

21443 pts survivants d'un IDM
1428 hospitalisations pour saignement (7%)
OR de saignement/aspirine



Buresly et al: Arch Intern Med 2005;165:784

Recommandations des AVK post IDM

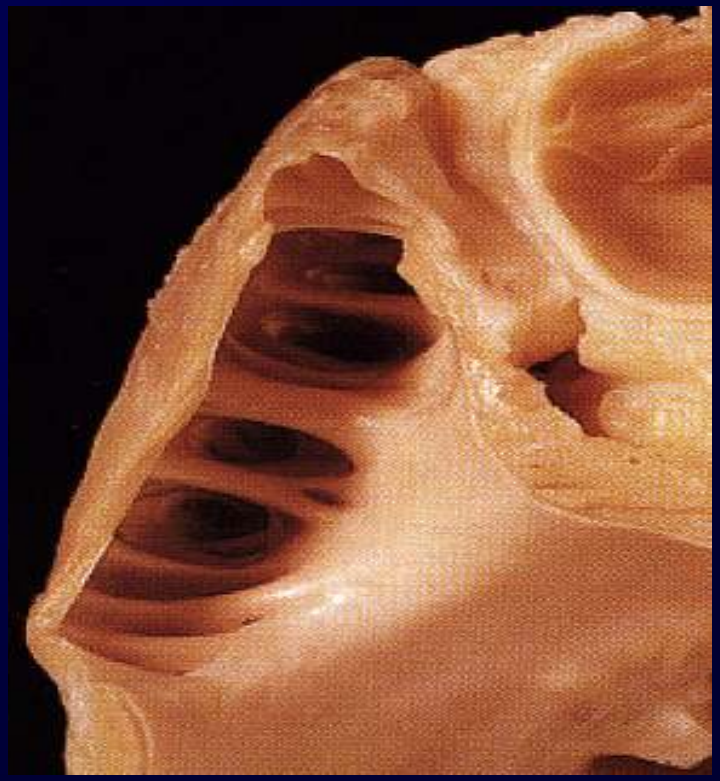
ACC/AHA guidelines for STEMI

- Class I niveau A
  - INR 2-3 post IDM + FA persistante
- Classe I niveau B
  - INR 2,5-3,5 ou 2-3 + aspirine 75-162mg sans stent et FA
- Classe IIa niveau B
  - Si FA parox
- Classe IIb niveau c
  - INR 2-3 + aspirine 75-162mg + plavix 75mg si stent et FA avec arrêt plavix 1M ou 3M si sirolimus et 6M si paclitaxel
- Attention pas de recommandations Européennes

OCCLUSION DE L'AURICULE GAUCHE (1)

- Siège d'un thrombus dans 13 à 17% des FA.
- Représente 91% des thromboses OG dans la FA
- Risque thrombo embolique de la FA correlé à la baisse des vélocités intra auriculaire gauche (HTA)

Auricule Gauche Humain



OCCLUSION DE L'AURICULE GAUCHE (2)

- Exclusion per chirurgicale réalisée fréquemment mais souvent (33 à 40%) incomplète
- Ligature per chirurgicale dans les remplacements valvulaires mitraux: RRR embolique
- Etude LAAOS: occlusion de l'auricule G au cours d'un pontage aorto coronaire avec risque thrombo embolique élevé
- Ligature thoracoscopique chez les patients avec CI aux AVK efficace sur le risque thrombo embolique mais morbidité post opératoire importante

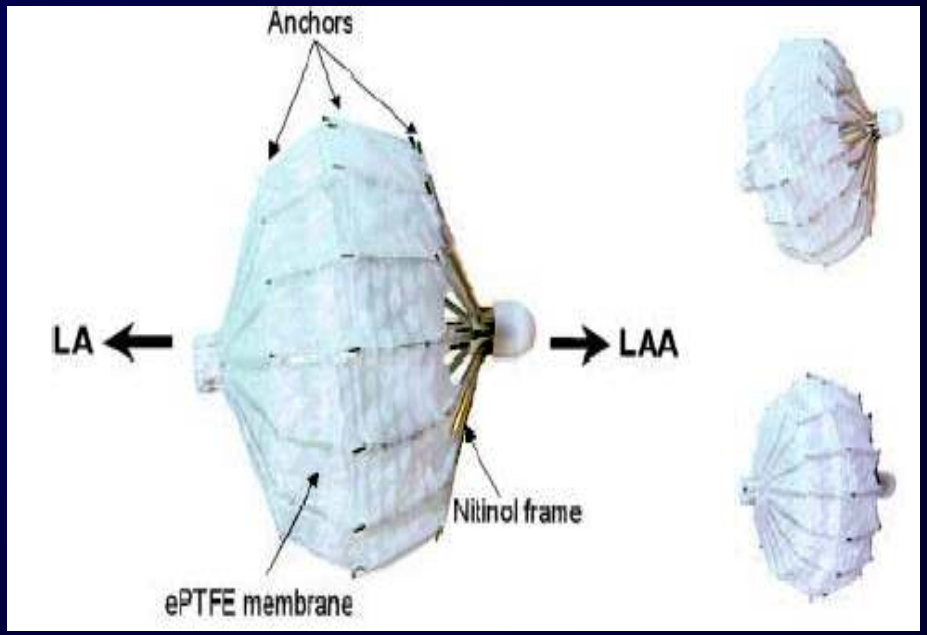
Garcia-Fernandez et al JACC 2003;42:1253-1258 Crystal et al Am Heart J 2003; 145: 1711-1714 Blackshear et al JACC 2003; 42:1249-1253)

OCCLUSION DE L'AURICULE GAUCHE (3)

*15 patients avec AVK inefficace ou contre indiqués

*Occlusion per cutanée par cathétérisme trans septal

*Pas de complications post procédure

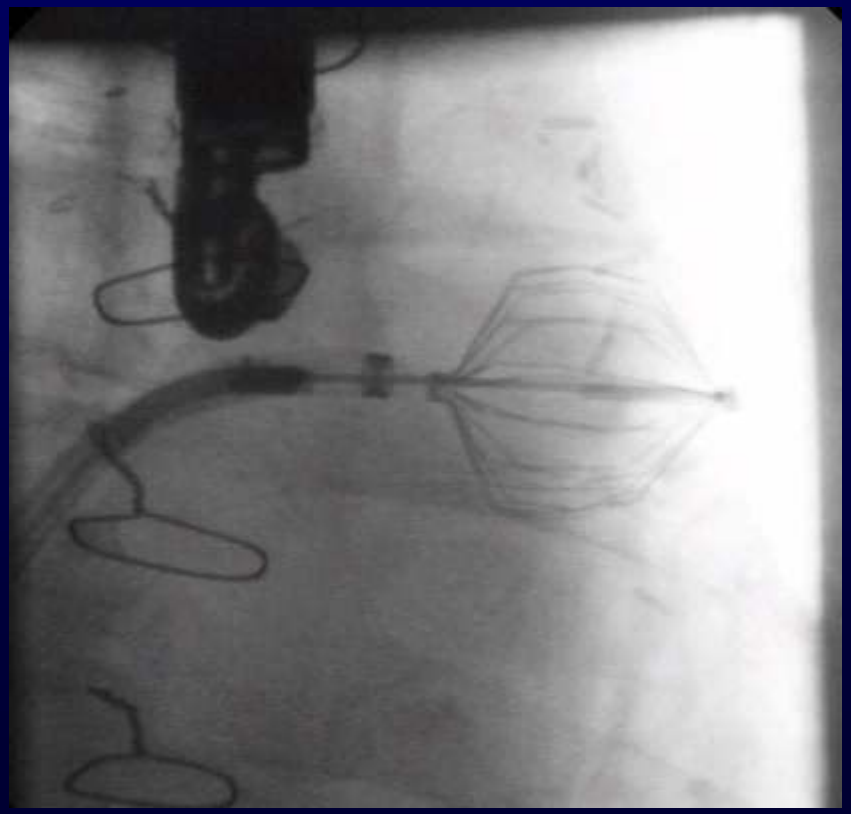


Système PLAATO

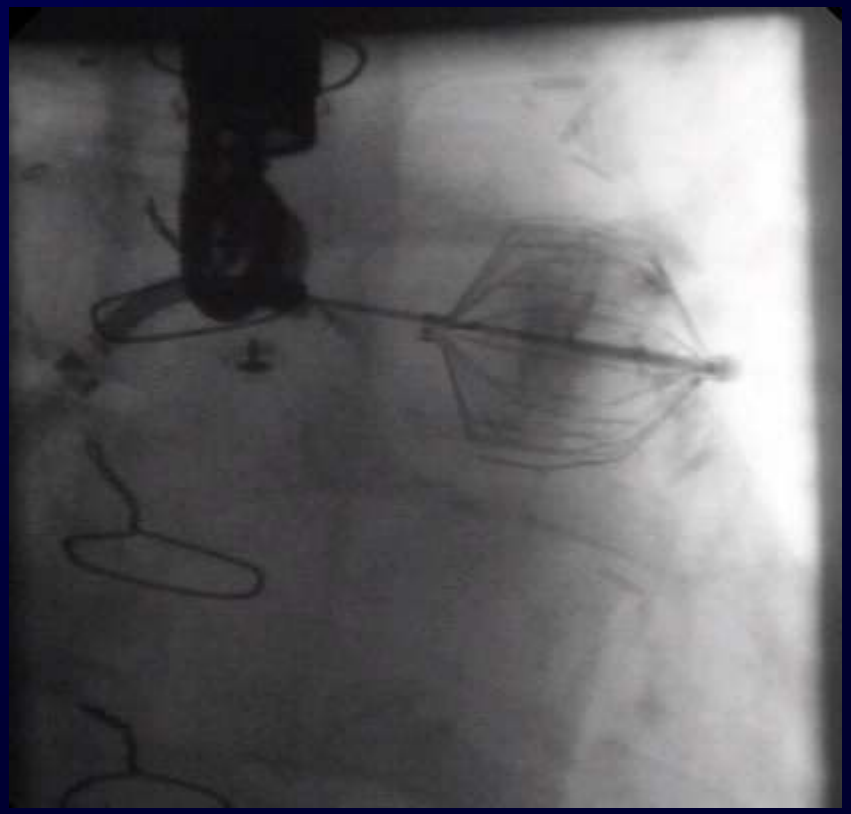
Sievert et al Circulation 2002; 105: 1887-1889

Vérification de l'implantation

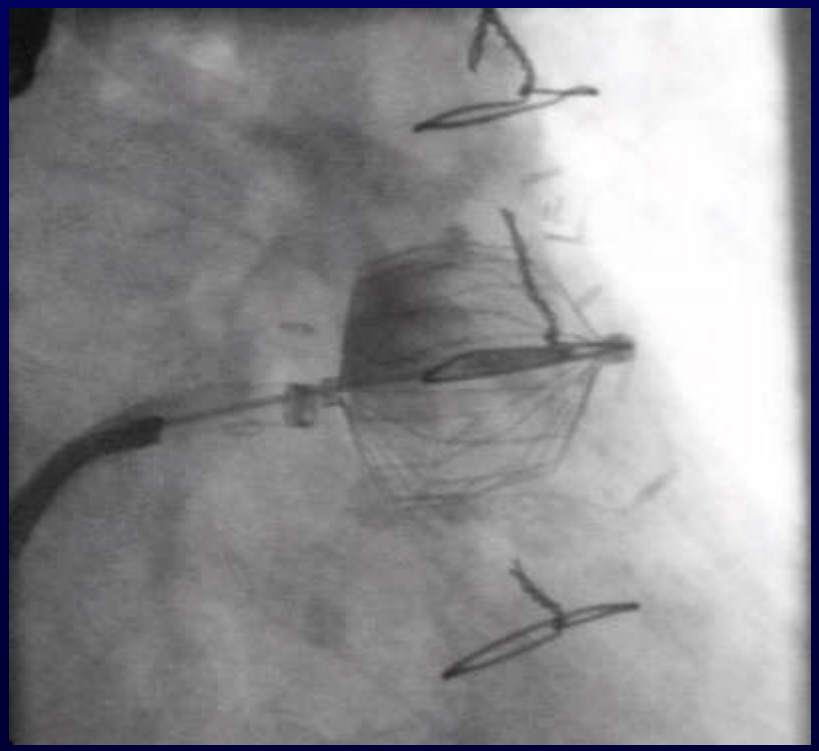
Injection prox



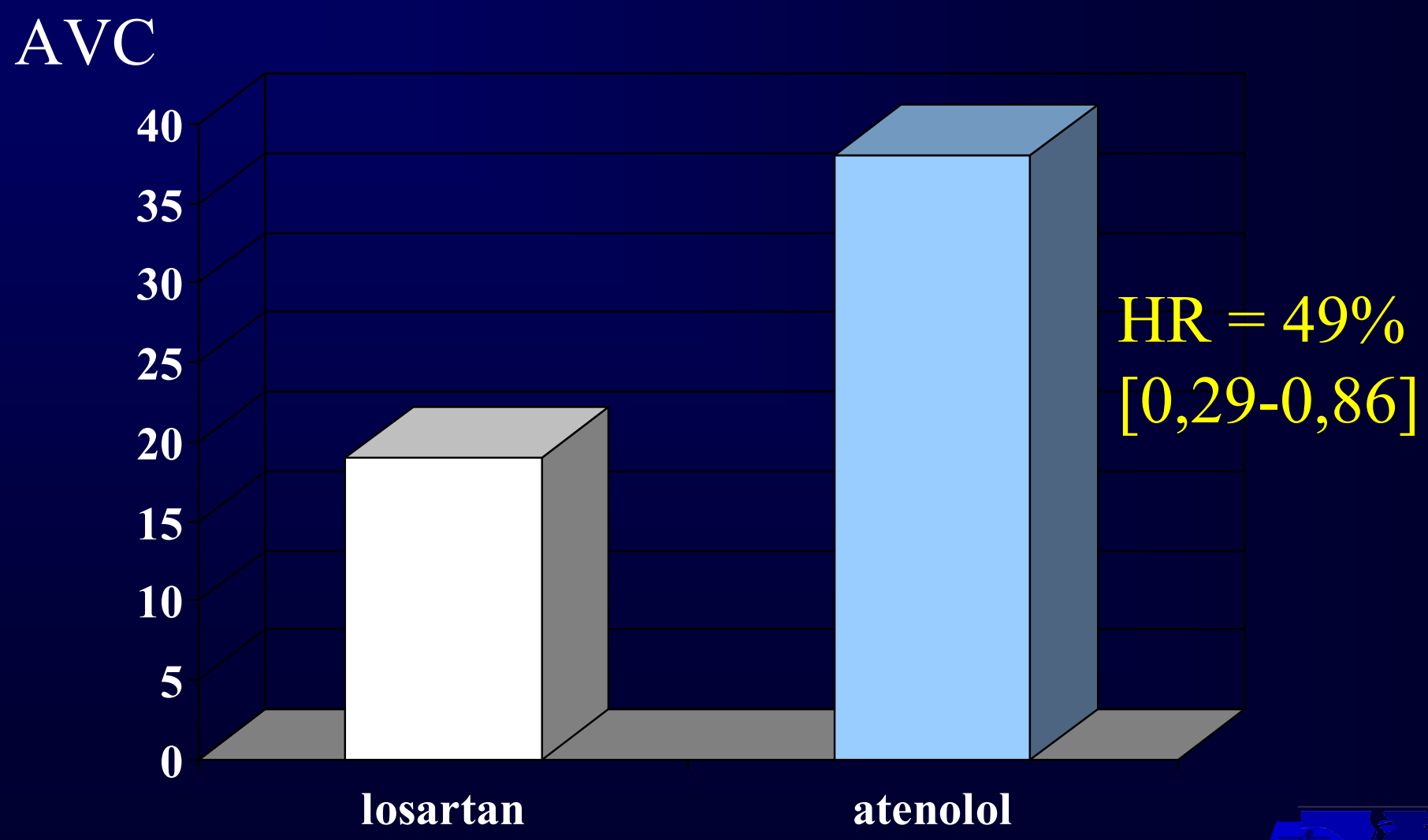
Injection distale



Releasing the Device



Étude LIFE: 391 pts avec apparition d'une FA



Wachtell et al JACC 2005; 45:712

CONCLUSION

- Pour l'instant la warfarine reste indiquée dans la prévention des accidents thrombo-emboliques de la FA, notamment en cas de risque élevé
- Le ximelagatran offre une maniabilité + importante
- Les thérapeutiques anti agrégantes c'est moins bien
- L'occlusion de l'auricule G reste encore marginale