

## PREVENTION THROMBO-EMBOLIQUE DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE : LES ETUDES ACTIVE

Les études ACTIVE W et ACTIVE A confirment que, chez les patients atteints de fibrillation auriculaire avec un risque thrombo-embolique élevé, les antagonistes de la vitamine K restent le premier choix en prévention des accidents vasculaires cérébraux. Elles montrent également que lorsque les antagonistes de la vitamine K sont contre-indiqués ou ne sont pas souhaitables pour d'autres raisons, l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique est un peu plus efficace que l'acide acétylsalicylique seul, mais avec un risque accru d'hémorragies.

La prévention thrombo-embolique dans la fibrillation auriculaire a déjà été discutée à plusieurs reprises dans les Folia. Des études et méta-analyses ont clairement montré que chez les patients atteints de fibrillation auriculaire avec un risque thrombo-embolique élevé, les antagonistes de la vitamine K étaient plus efficaces que les antiagrégants pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux (AVC), y compris chez les sujets âgés. En réalité, beaucoup de patients ne peuvent cependant pas être traités par des antagonistes de la vitamine K, p. ex. en raison d'une contre-indication, de problèmes d'observance, de co-morbidité, de polymédication et dans ces cas, l'acide acétylsalicylique est une alternative raisonnable [voir Folia de janvier 2008].

Les études ACTIVE – deux études randomisées contrôlées en double aveugle – ont été réalisées chez des patients atteints de fibrillation auriculaire présentant un risque thrombo-embolique élevé (c.-à-d. encore au moins un facteur de risque supplémentaire d'AVC en plus de la fibrillation auriculaire). Ces études ont examiné si l'association de clopidogrel (75 mg p.j.) et d'acide acétylsalicylique (75 à 100 mg p.j.) peut être une alternative efficace à l'administration soit d'un antagoniste de la vitamine K (en particulier la warfarine,

l'étude ACTIVE W), soit de l'acide acétylsalicylique seul (l'étude ACTIVE A) chez des patients chez lesquels les antagonistes de la vitamine K ne sont pas souhaitables (voir plus haut).

– L'étude ACTIVE W [*Lancet* 2006; 367: 1903-12] a montré que l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique était moins efficace que les antagonistes de la vitamine K (INR entre 2 et 3) pour réduire le risque d'accident ischémique majeur (5,9% par an avec l'association d'antiagrégants versus 3,9% par an avec la warfarine). Cent patients devaient être traités pendant un an par la warfarine à la place de l'association d'antiagrégants pour éviter un accident vasculaire cérébral supplémentaire (NNT = 100). En raison de cette différence significative d'efficacité, l'étude a été interrompue prématurément [voir Folia de mars 2007].

– L'étude ACTIVE A a été publiée récemment [*New Engl J Med* 2009;360:2066-78 avec un éditorial 2127-9]. Les résultats montrent avec l'association d'antiagrégants par rapport à l'acide acétylsalicylique seul: une faible diminution du risque d'accident vasculaire cérébral (2,4% versus 3,3% par an), mais une augmentation de 0,7% du risque d'hémorragie majeure (2% versus 1,3% par an) et de 0,1% du risque d'hémorragie fatale (0,3% versus 0,2% par an).

Deux cents patients devaient être traités pendant un an par l'association d'antiagrégants à la place de l'acide acétylsalicylique seul pour éviter un accident vasculaire cérébral supplémentaire (NNT=200).

La conclusion que l'on peut tirer de ces études ACTIVE est que, chez les patients atteints de fibrillation auriculaire avec un risque thrombo-embolique élevé, les antagonistes de la vitamine K restent le premier choix. Lorsque ceux-ci sont contre-indiqués ou ne sont pas souhaitables pour d'autres raisons, l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique est un peu plus

efficace que l'acide acétylsalicylique seul. Cette association n'est toutefois pas recommandée à ce jour dans les directives, et la prudence reste de rigueur vu le risque accru d'hémorragies, notamment chez les personnes âgées.

Nous rappelons qu'en ce qui concerne la prévention secondaire des AVC chez des patients **sans** fibrillation auriculaire, l'étude CHARISMA n'a montré aucune différence d'efficacité entre l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique et l'acide acétylsalicylique seul [voir Folia d'août 2006 et de février 2009].

## Informations récentes

- Chapitre 1.9.2. Le **dabigatran** (**Pradaxa®**) et le **rivaroxaban** (**Xarelto®**) sont deux nouveaux anticoagulants à usage oral (disponibles depuis octobre 2009). Ils sont tous les deux enregistrés pour la prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes en cas de chirurgie orthopédique majeure (prothèse totale de la hanche ou du genou).

- Le dabigatran (Pradaxa®) est un inhibiteur direct de la thrombine (chapitre 1.9.2.2.). Il est administré sous forme d'une pro-drogue, le dabigatran étexilate, qui est rapidement transformée dans l'organisme en substance active, le dabigatran. La posologie mentionnée dans la notice est de 220 mg par jour en une prise pendant 28 à 35 jours après une intervention chirurgicale majeure de la hanche, et pendant 10 jours après une intervention chirurgicale majeure du genou. La posologie doit être réduite à 150 mg par jour chez les patients âgés de plus de 75 ans, en cas d'insuffisance rénale modérée ou de traitement concomitant

par l'amiodarone. Les études réalisées en prévention des événements thrombo-emboliques veineux après chirurgie de la hanche (l'étude Re-Novate) et après chirurgie du genou (l'étude Re-Model) n'ont pas montré d'efficacité supérieure du dabigatran (150 ou 220 mg p.j.) par rapport à l'énoxaparine (40 mg p.j.) en ce qui concerne la mortalité globale, l'incidence des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses profondes symptomatiques. Il n'y avait pas non plus de différence entre ces deux médicaments en ce qui concerne le risque d'hémorragie et de troubles hépatiques. Il faut cependant attirer l'attention sur le fait que ces études ont inclus relativement peu de patients âgés et/ou atteints d'une insuffisance rénale chez lesquels le risque d'hémorragie peut être accru. La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la glycoprotéine P tels que l'amiodarone, et les associations à d'autres antithrombotiques sont à éviter. Par ailleurs, la parenté structurelle