

Traitement médical de la fibrillation auriculaire : quoi de neuf en 2010 ?

Pr JM DAVY

Nice, 6 mars 2010



La FA : un tueur silencieux !

Comme l'HTA (OMS 1966)

Ou le diabète

La FA : les chiffres qui font peur !

- **Épidémiologie:**
 - 2/3 des patients entre 60 et 80 ans
 - « épidémie » de FA (1950/2000) : + 0,5% par an
 - 25% = risque cumulé de FA au cours de la vie après 50 ans
- **morbidité**
 - AVC : fréquence x 3-4 ; gravité x 2
 - IC : fréquence 30% ; sur-risque x 2,5
 - 21% à 36% : risque d'hospitalisation cardio-vasculaire /an
- **Mortalité : x 2,4 à 3,5**
 - en présence de FA le bénéfice de longévité associé au sexe féminin disparaît.
- **Coûts médico-économiques :**
 - 2500 à 3500 euros par an ; 1% des dépenses de santé
 - 50 % pour les hospitalisations et 25% pour les médicaments

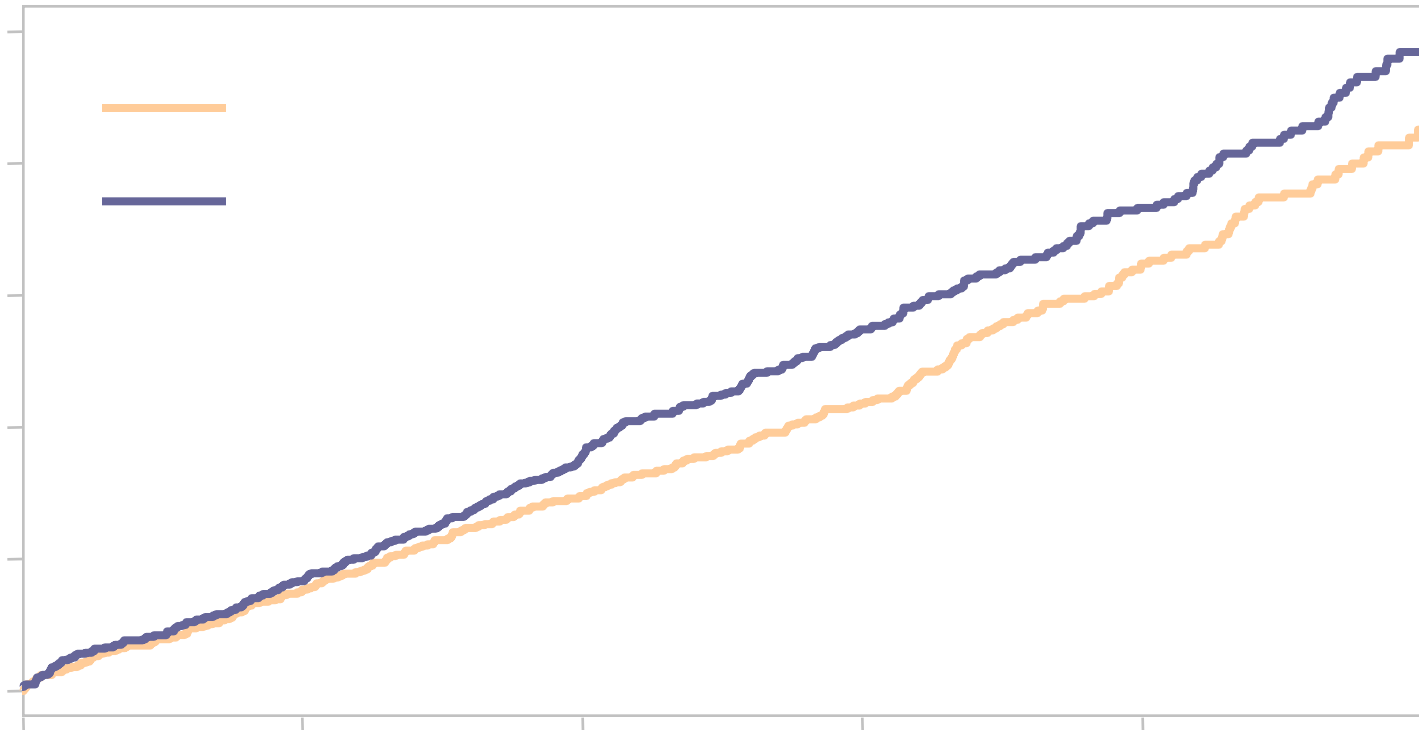
FA, AA et AT : deux constats décevants des années 2000

- Réduire ou ralentir :
 - Rien ne vaut le rythme sinusal, sans les AA actuels ...
 - Le bénéfice du contrôle de la FC est indépendant de la FC obtenue !
- bénéfices/risques des AVK dans la FA :
 - Supériorité des AVK dès CHADS² > 2
 - Le risque hémorragique augmente avec le score CHADS² ...
 - 30% des INR hors cible chez les patients bien traités !

La question des années 2000: réduire ou ralentir

La réponse dronedarone :
Réduire et ralentir ?

Critère d'évaluation principal : mortalité totale (toutes étiologies confondues)



"Fréquence" n :	2027,0	1926,78	1827,148	1329,210	774,275	236,306
"Rythme" n :	2033,0	1932,80	1807,175	1316,257	780,314	255,352

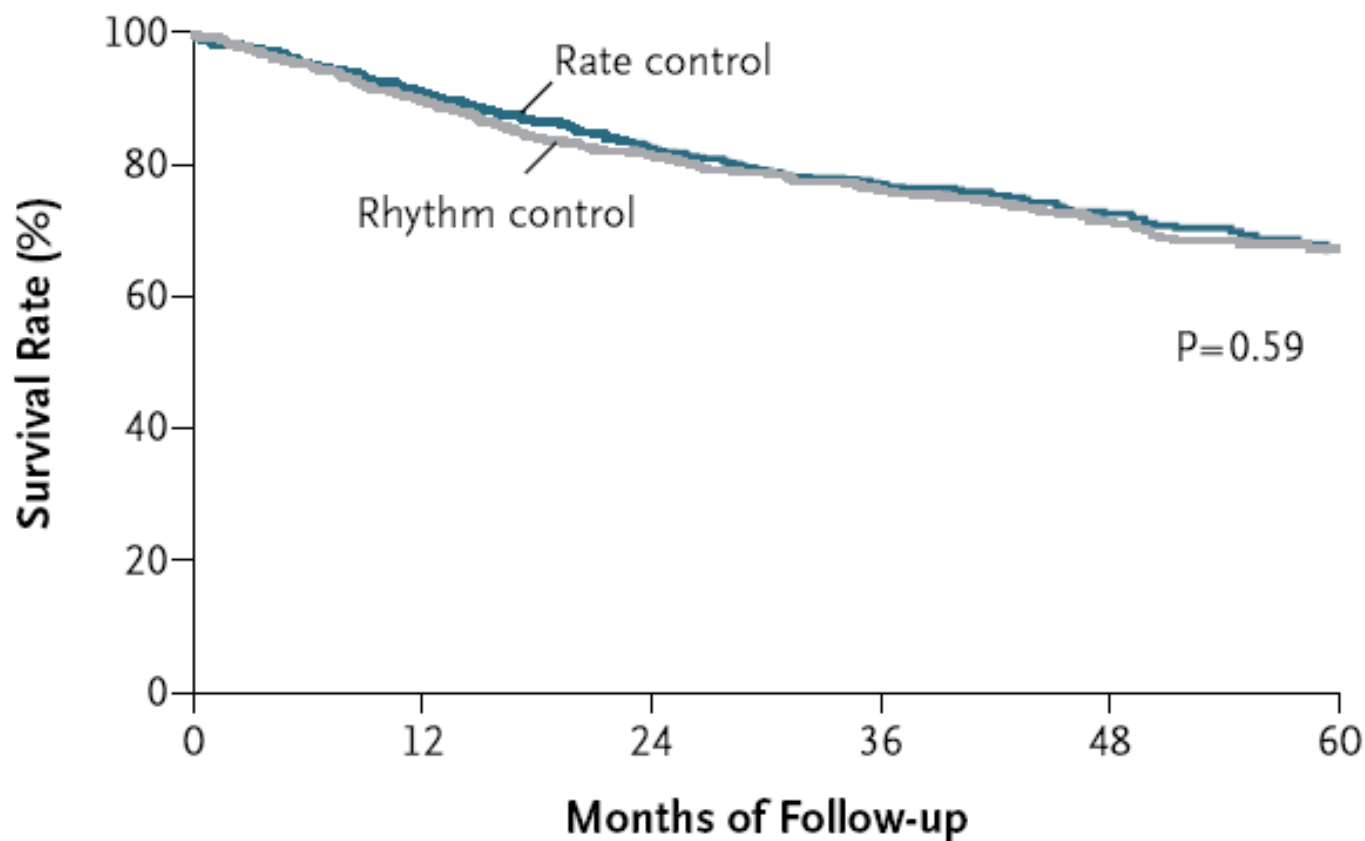
The AFFIRM investigators N Engl J Med 2002; 347(23): 1825-33.

AF - CHF

The Atrial Fibrillation and Congestive
Heart Failure trial
Début : 2001 – Fin : 2007

AF CHF : pas de différence

1376 patients avec FE < 35 % - 31% NYHA III ou IV



No. at Risk

Rhythm control	593	514	378	228	82
Rate control	604	521	381	219	69

Un éditorial pessimiste ...

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

EDITORIAL



Rhythm Control in Atrial Fibrillation — One Setback after Another

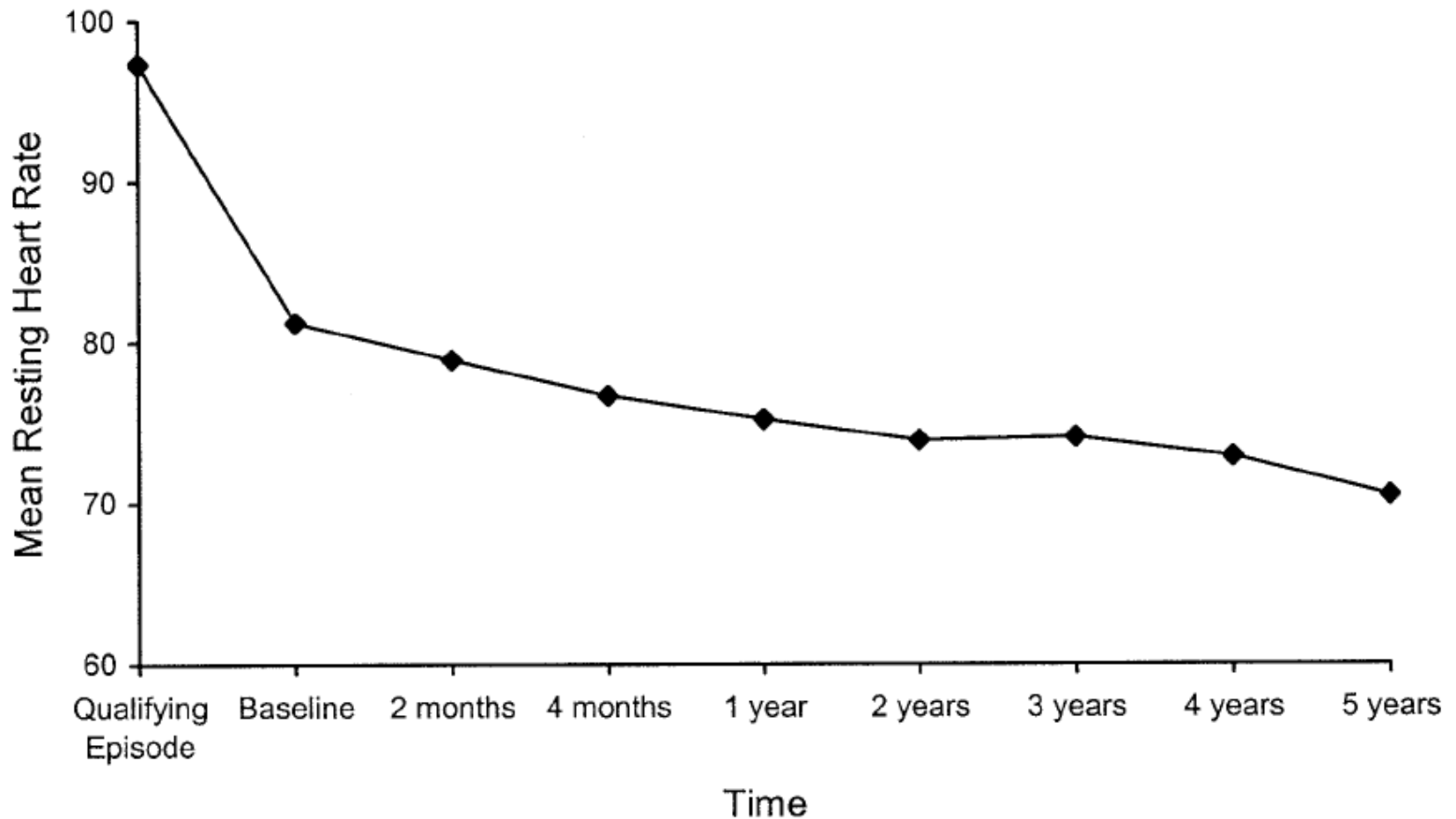
Michael E. Cain, M.D., and Anne B. Curtis, M.D.

n engl j med 358;25 www.nejm.org june 19, 2008

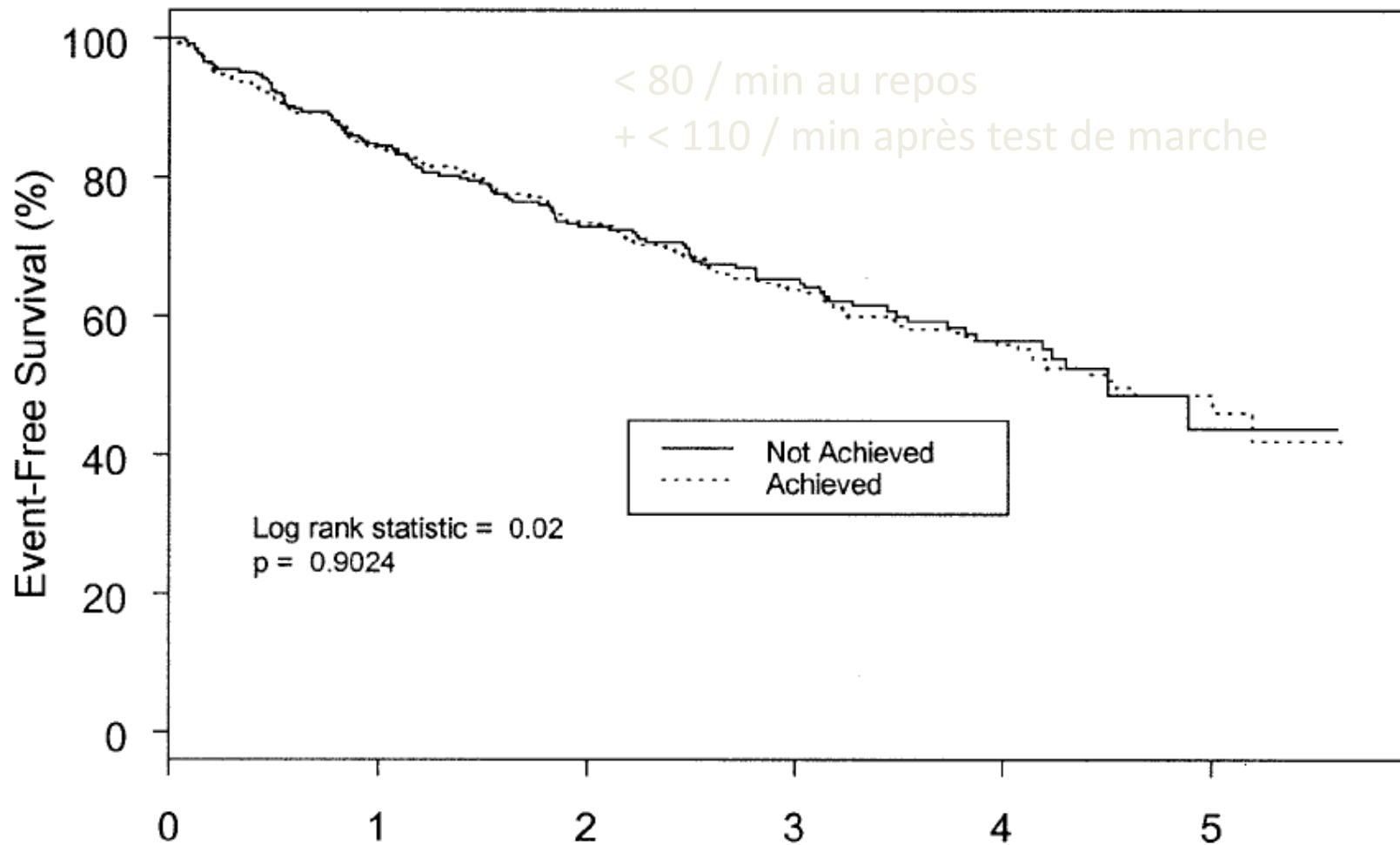
Les études « réduire vs ralentir » :

rien ne vaut le rythme sinusal,
mais sans les AA actuels ...

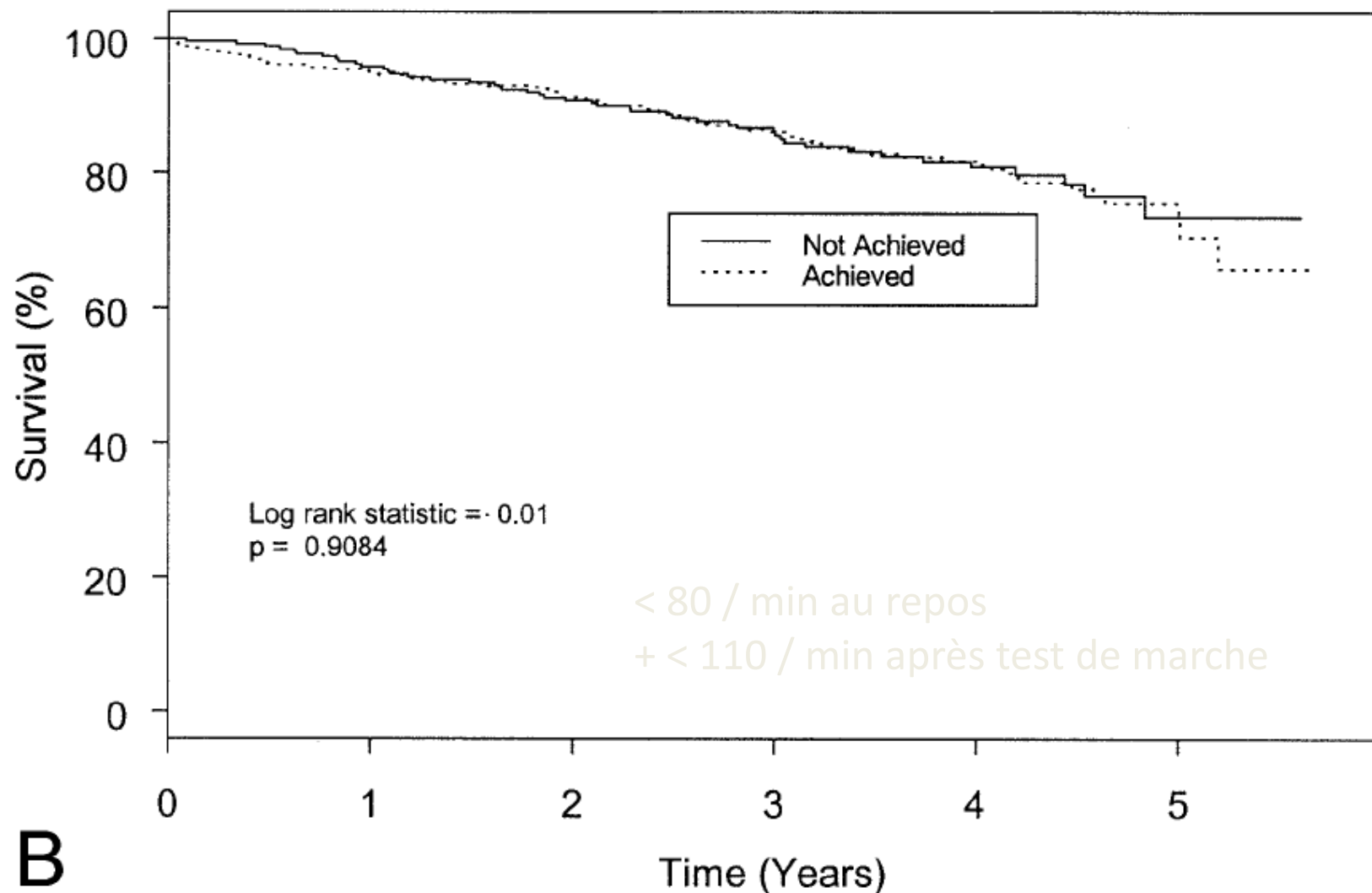
AFFIRM : sous-étude de 680 patients en FA à J0 et à M2



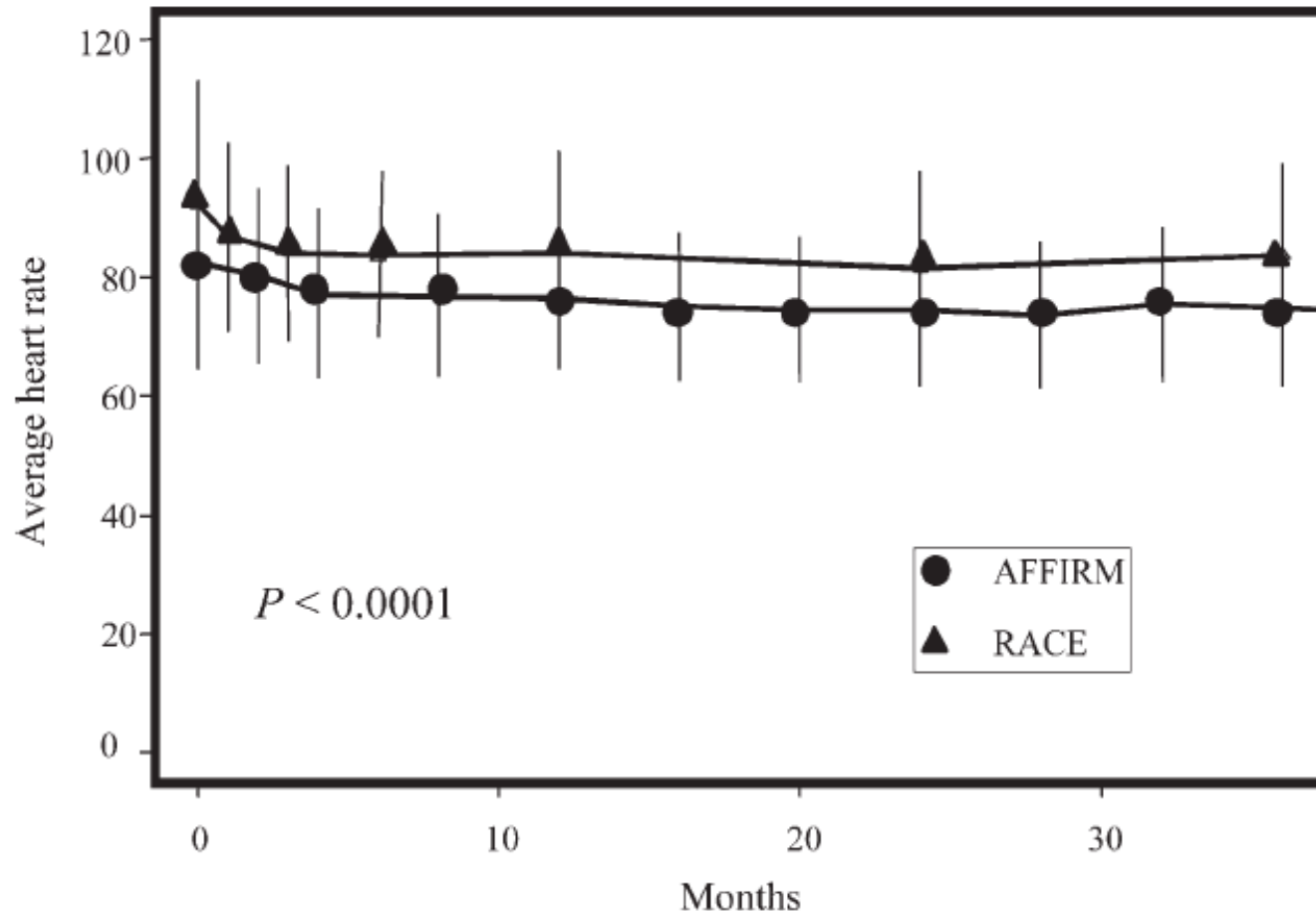
Décès + hospitalisation pour IC



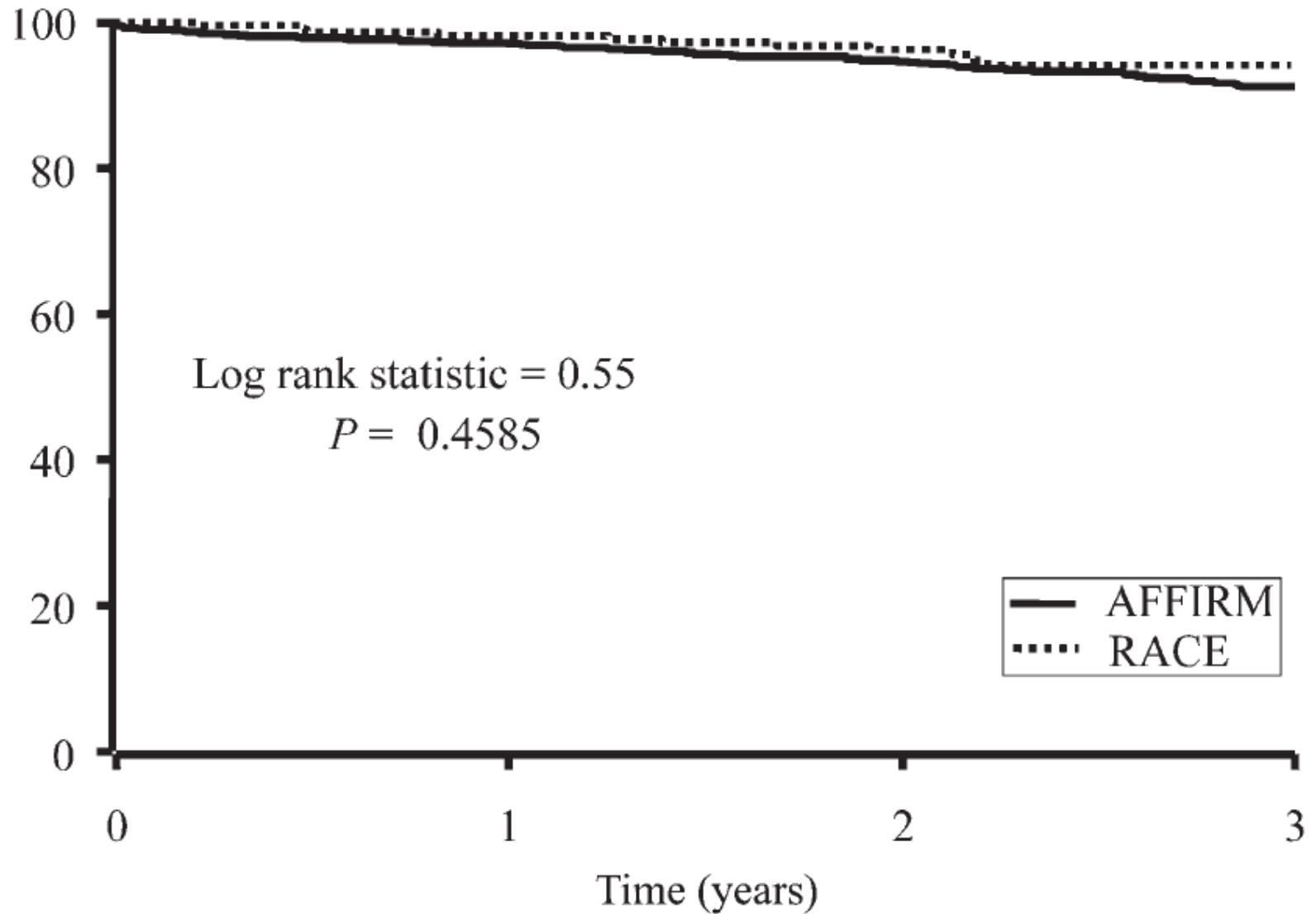
Mortalité et qualité du contrôle de la FC



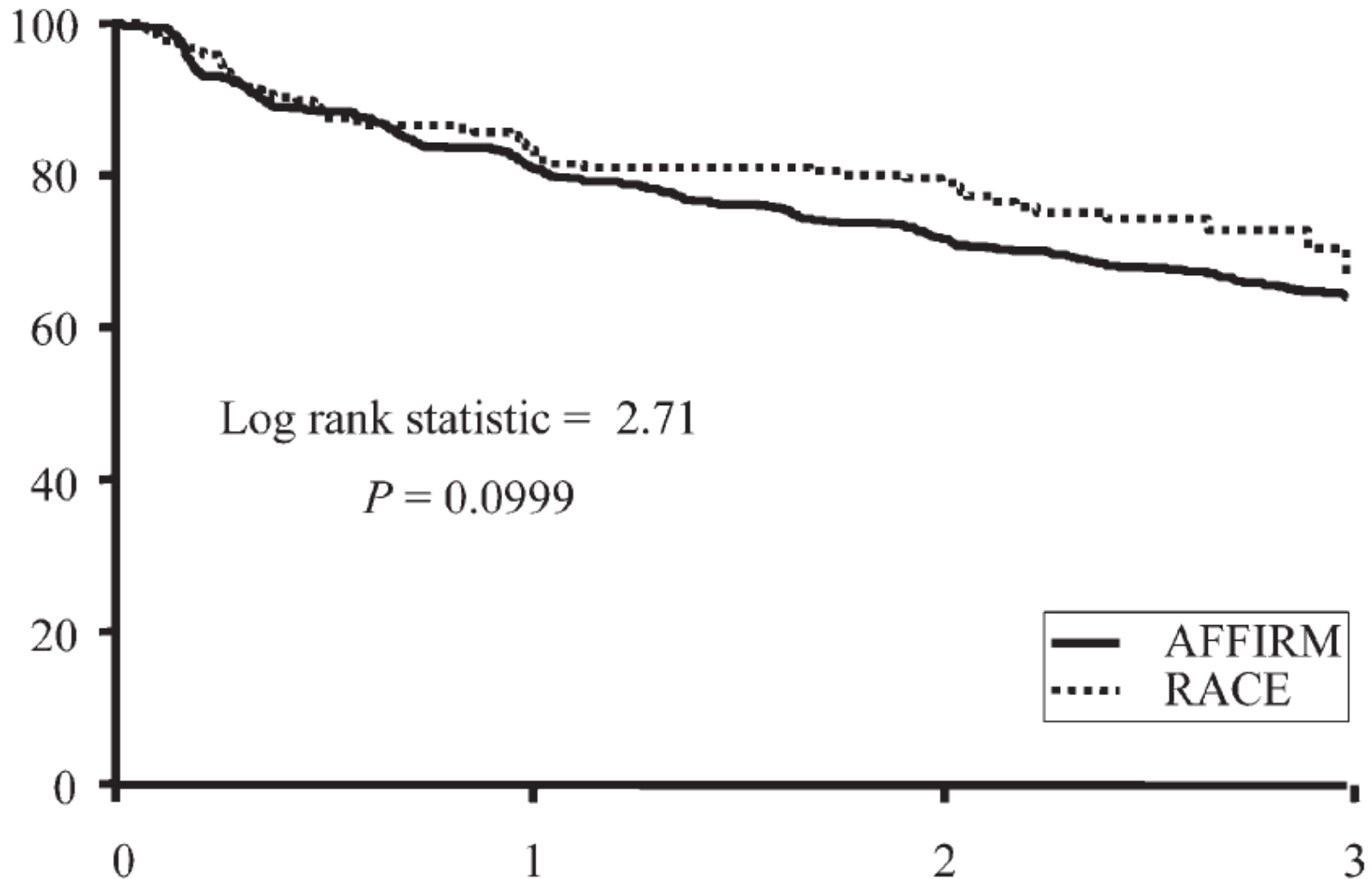
Contrôle strict ou souple de la FC: AFFIRM vs RACE



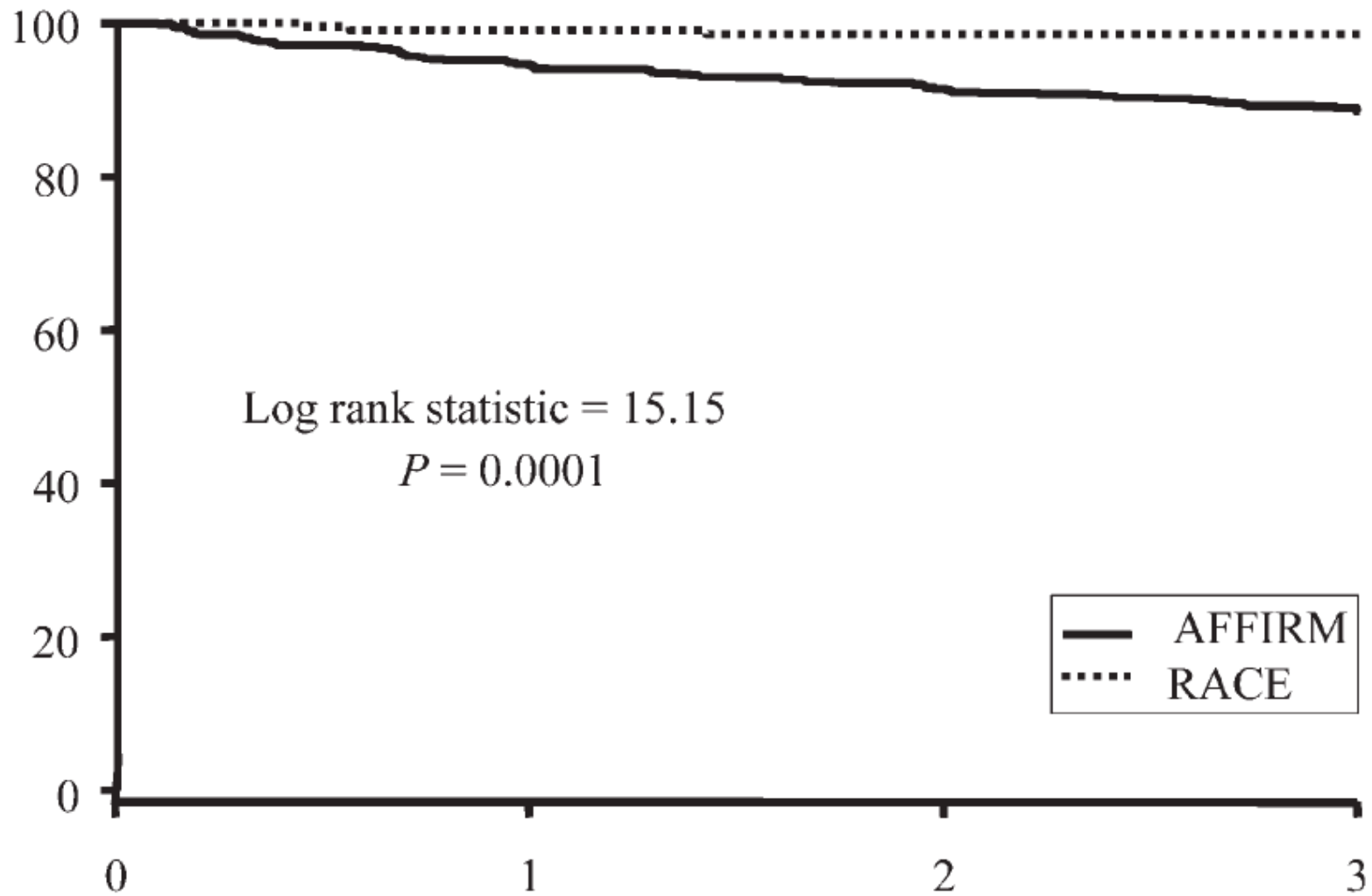
Mortalité totale : ns



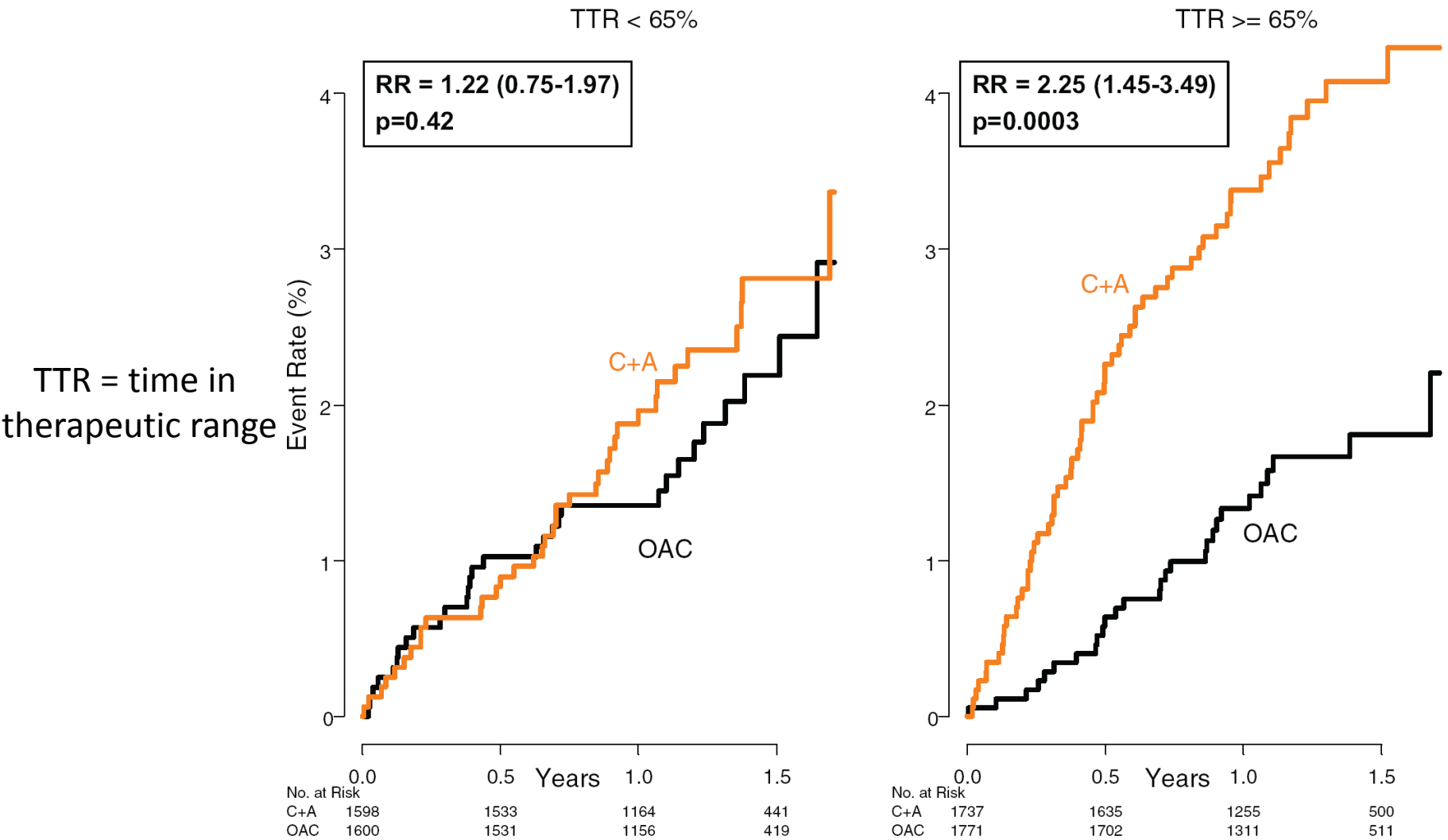
Décès et AVC : ns



Plus de PMK !

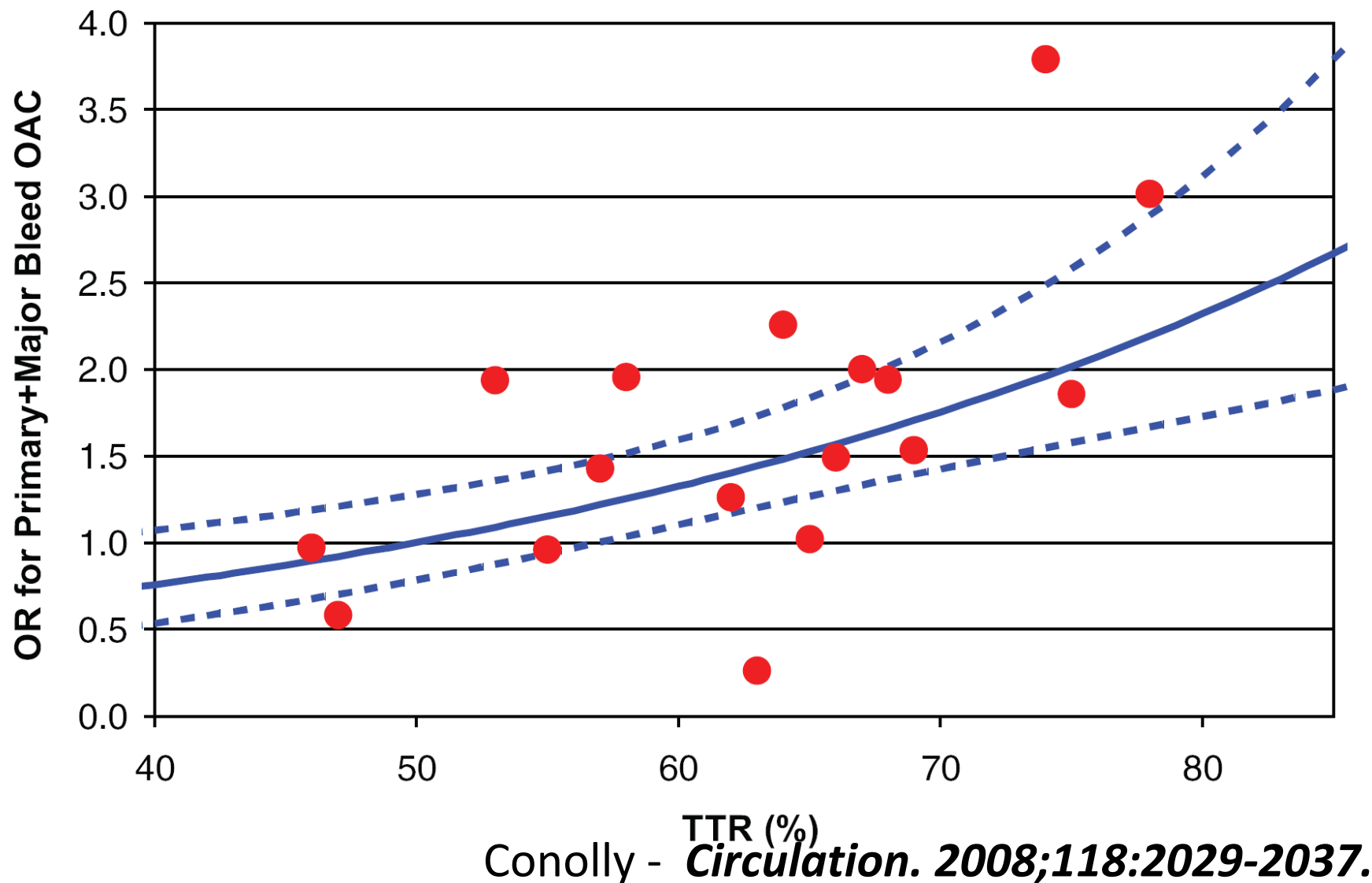


Étude ACTIVE W – médiane = 65%



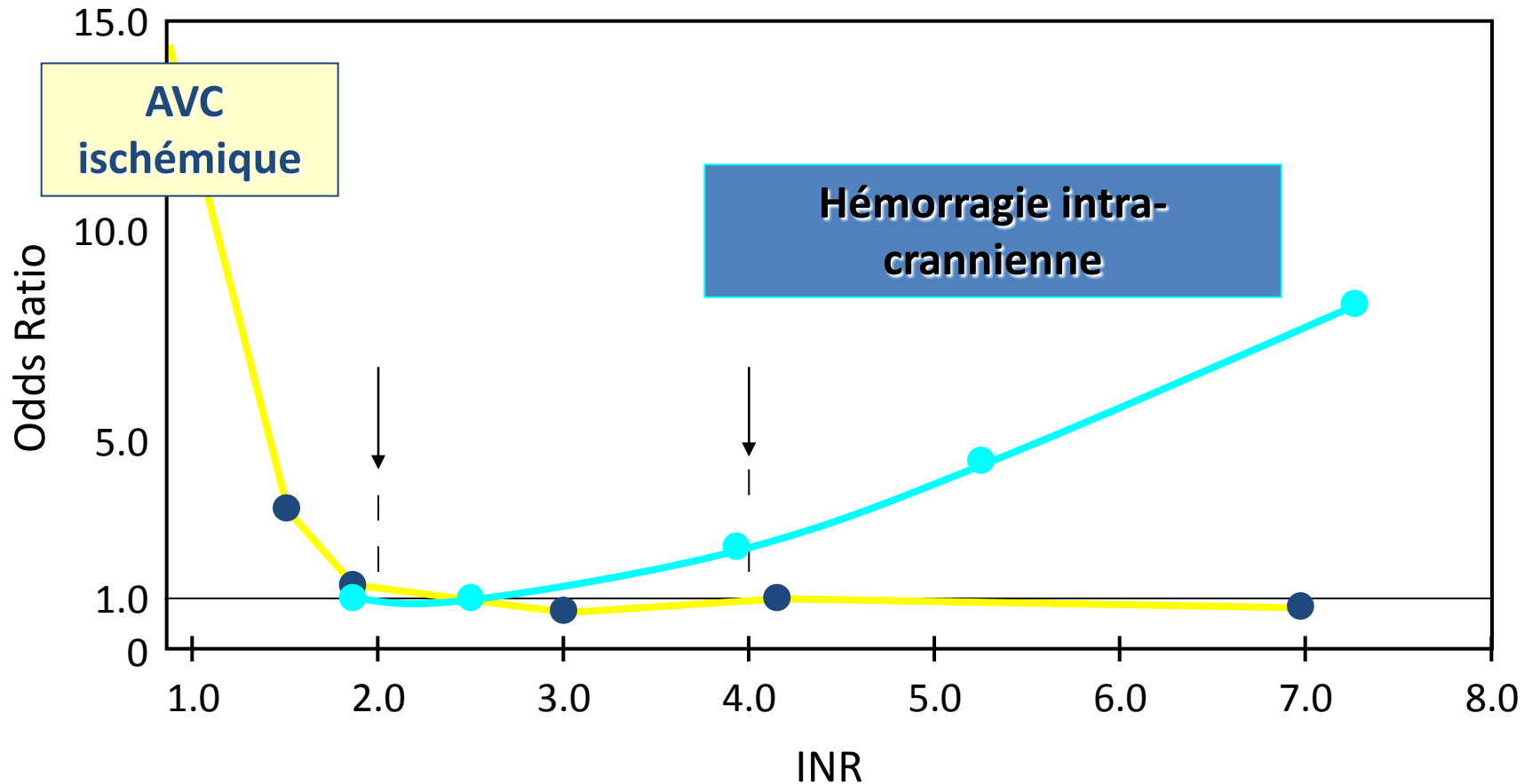
Conolly - *Circulation*. 2008;118:2029-2037.

Pas de bénéfice si TTR < 58 %

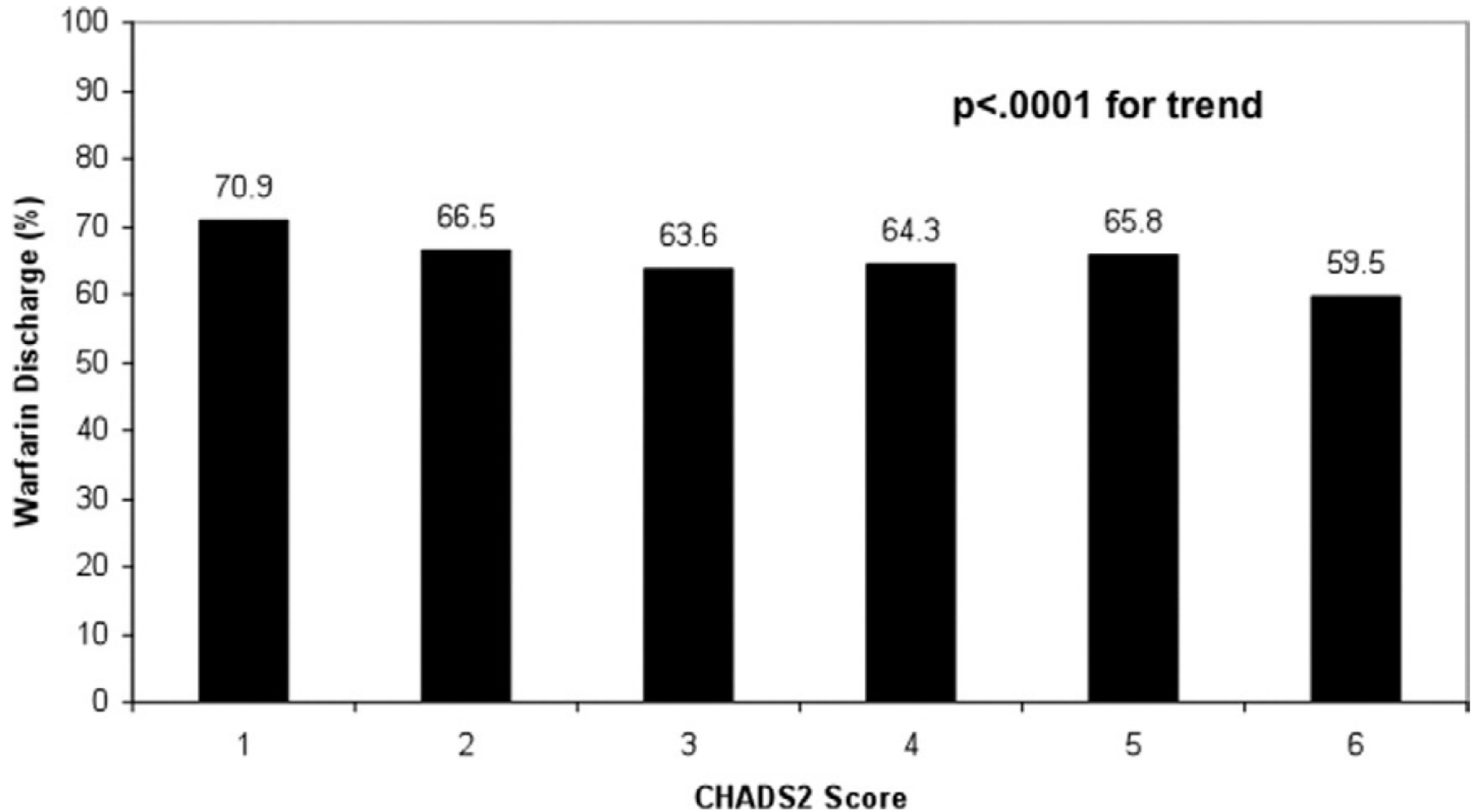




Une fenêtre thérapeutique étroite



AVK selon les critères de CHADS2



24819 patients hospitalisés avec FA + IC

PICCINI - J Am Coll Cardiol 2009;54:1280–9

Des médicaments anciens

1916 Découverte de **l'héparine**

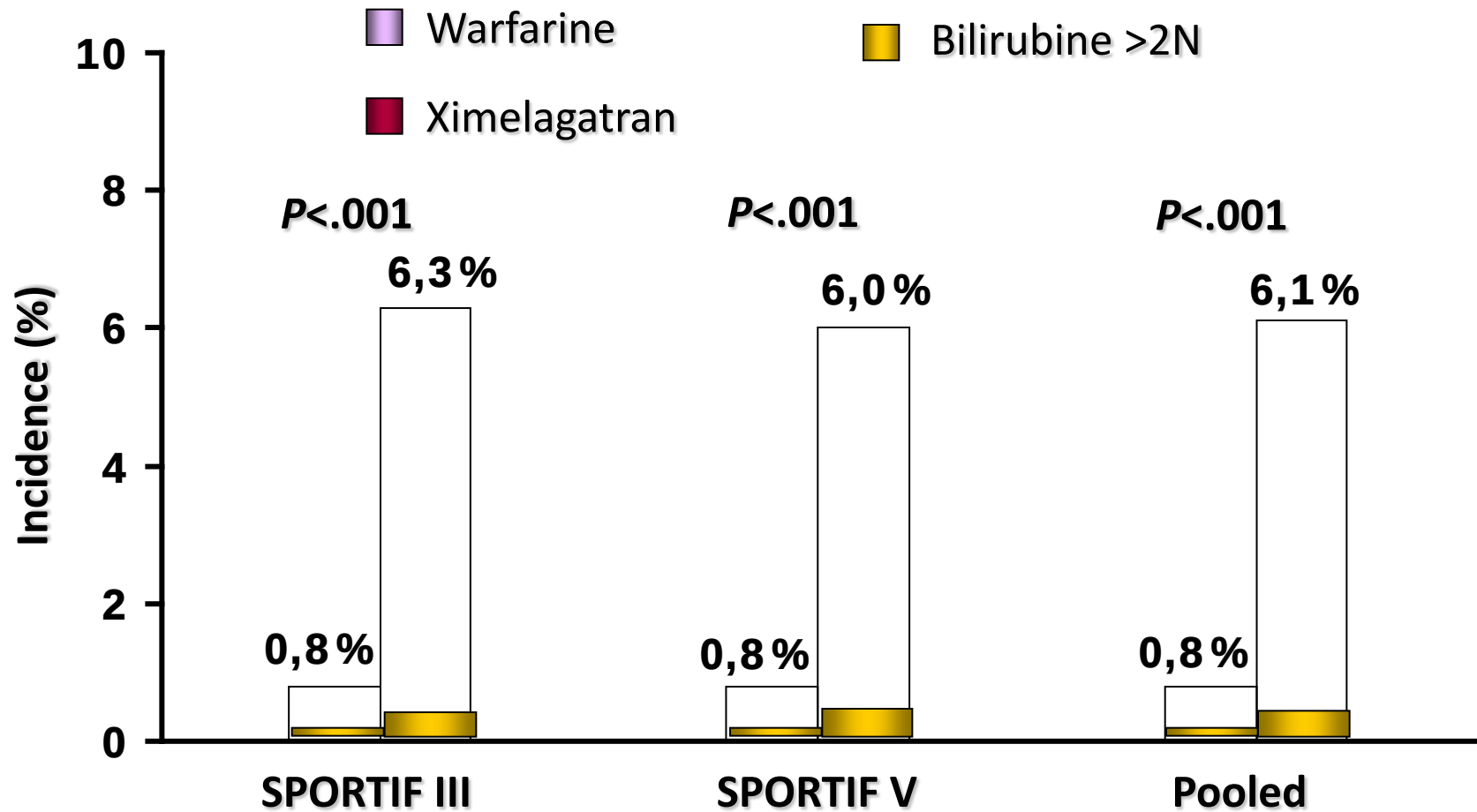
1936 Utilisation thérapeutique de l'héparine

1941 AVK comme raticide



2010 AMM européenne **dabigatran** dans la FA

Ximelagatran: SPORTIF élévation enzymatique



deux promesses à notre portée en 2010

Deux résultats presque inespérés :

1. Un antiarythmique qui améliore la morbi-mortalité cardio-vasculaire !
2. Un antithrombotique très facile à prescrire et bien meilleur que les AVK !

1

Un antiarythmique qui améliore la morbi-mortalité cardio-vasculaire !

Dronédarone – MULTAQ

US – juillet 2009

EU – décembre 2009

ATHENA

A Trial with dronedarone to prevent
Hospitalization or dEath in patieNts
with Atrial fibrillation/flutter

Stefan H. Hohnloser, Harry J.G.M. Crijns, Martin van Eickels, Christophe Gaudin,
Richard L. Page, Christian Torp-Pedersen, and Stuart J. Connolly

Hohnloser SH - N Engl J Med 2009;360:668-78.

1 - Les résultats recherchés

**une population identique
à celle de l'étude AFFIRM**

ATHENA: Inclusion criteria

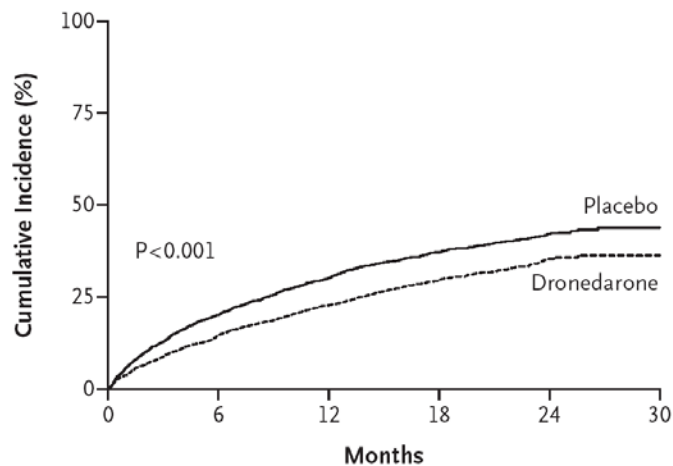
- Paroxysmal or persistent AF:
 - Patients ≥ 75 years or 70-74 years with 1 or more of the following:
 - Hypertension (antihypertensive drugs of at least 2 different classes)
 - Prior CVA (stroke or TIA) or systemic embolism
 - Diabetes
 - Left atrium diameter ≥ 50 mm by echocardiography
 - LVEF < 0.40 by 2D-echo

Population ATHENA

Characteristic	Dronedarone (N = 2301)	Placebo (N = 2327)	All (N = 4628)
Age			
Mean $\pm$ SD — yr	71.6 $\pm$ 8.9	71.7 $\pm$ 9.0	71.6 $\pm$ 9.0
<65 yr — no. (%)	431 (18.7)	442 (19.0)	873 (18.9)
65 to <75 yr — no. (%)	923 (40.1)	907 (39.0)	1830 (39.5)
$\geq$ 75 yr — no. (%)	947 (41.2)	978 (42.0)	1925 (41.6)
Female sex — no. (%)	1131 (49.2)	1038 (44.6)	2169 (46.9)
Atrial fibrillation or flutter — no. (%)	569 (24.7)	586 (25.2)	1155 (25.0)
Structural heart disease — no. (%) [†]	1330 (58.3)	1402 (60.9)	2732 (59.6)
Hypertension — no. (%)	1999 (86.9)	1996 (85.8)	3995 (86.3)
Coronary heart disease — no. (%)	668 (29.0)	737 (31.7)	1405 (30.4)
Valvular heart disease — no. (%)	379 (16.5)	380 (16.3)	759 (16.4)
Nonischemic cardiomyopathy — no. (%)	123 (5.3)	131 (5.6)	254 (5.5)
History of CHF, NYHA class II or III — no. (%)	464 (20.2)	515 (22.1)	979 (21.2)
LVEF — no. (%) [‡]			
<45%	255 (11.3)	285 (12.5)	540 (11.9)
<35%	92 (4.1)	87 (3.8)	179 (3.9)

**un bénéfice net sur les critères de
morbi-mortalité**

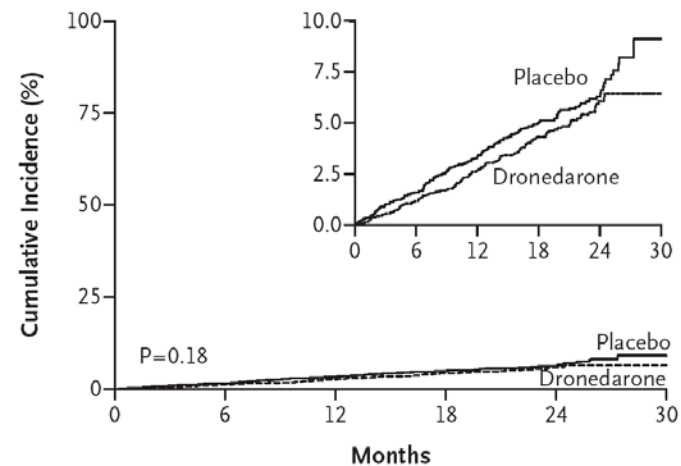
A Primary Outcome



No. at Risk

Placebo	2327	1858	1625	1072	385	3
Dronedaron	2301	1963	1776	1177	403	2

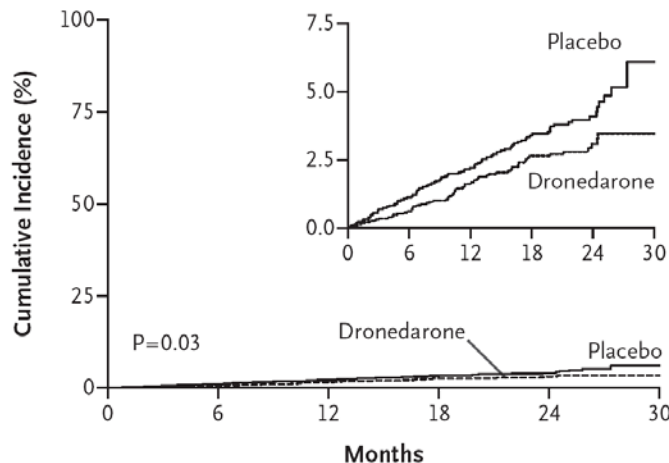
B Death from Any Cause



No. at Risk

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

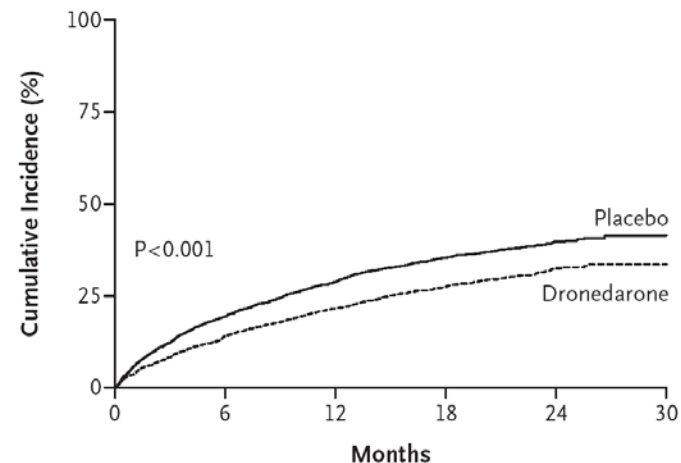
C Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

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

D First Hospitalization Due to Cardiovascular Events



No. at Risk

Placebo	2327	1858	1625	1072	385	3
Dronedaron	2301	1963	1776	1177	403	2

Hohnloser SH - N Engl J Med 2009;360:668-78.

ATHENA : sous-groupes

Characteristic	No. of Patients (N=4268) <i>no./total no.</i>	Hazard Ratio (95% CI)		P Value for Interaction
Age				0.93
<75 yr	942/2703	•	0.76 (0.67–0.87)	
≥75 yr	709/1925	•	0.75 (0.65–0.87)	
Sex				0.65
Male	850/2459	•	0.74 (0.64–0.85)	
Female	801/2169	•	0.77 (0.67–0.89)	
Presence of atrial fibrillation or flutter				0.85
Yes	396/1155	•	0.74 (0.61–0.91)	
No	1255/3473	•	0.76 (0.68–0.85)	
Structural heart disease				0.85
Yes	1115/2732	•	0.76 (0.67–0.85)	
No	524/1853	•	0.77 (0.65–0.92)	
Any congestive heart failure				0.83
Yes	603/1365	•	0.75 (0.64–0.88)	
No	1048/3263	•	0.76 (0.68–0.86)	
LVEF				0.55
<35%	86/179	•	0.68 (0.44–1.03)	
35 to <45%	145/361	•	0.66 (0.47–0.92)	
≥45%	1387/4004	•	0.78 (0.70–0.86)	
Use of ACE or ARB				0.59
Yes	1175/3216	•	0.74 (0.66–0.83)	
No	476/1412	•	0.79 (0.66–0.95)	
Use of beta-blocker				0.41
Yes	1226/3269	•	0.78 (0.69–0.87)	
No	425/1359	•	0.71 (0.58–0.86)	

0.1 1.0 10.0

←
Dronedarone
Better

Placebo
Better →

2 - Les résultats inattendus

- Un AA qui diminue le risque de mort cardio-vx
- Un AA qui diminue le risque de SCA
- Un AA qui diminue le risque de mort subite
- Un AA qui diminue le risque d'AVC

- Effet anti-FA ou effet cardio-métabolique ?

ATHENA: mortalité et morbidité

Outcome	Dronedarone (N=2301) <i>number (percent)</i>	Placebo (N=2327)	Hazard Ratio for Dronedarone (95% CI)	P Value
Primary outcome	734 (31.9)	917 (39.4)	0.76 (0.69–0.84)	<0.001
First hospitalization due to cardiovascular events	675 (29.3)	859 (36.9)	0.74 (0.67–0.82)	<0.001
First hospitalization				
For atrial fibrillation	335 (14.6)	510 (21.9)	0.63 (0.55–0.72)	<0.001
For congestive heart failure	112 (4.9)	132 (5.7)	0.86 (0.67–1.10)	0.22
For acute coronary syndrome	62 (2.7)	89 (3.8)	0.70 (0.51–0.97)	0.03
For syncope	27 (1.2)	32 (1.4)	0.85 (0.51–1.42)	0.54
For ventricular arrhythmia or nonfatal cardiac arrest	13 (0.6)	12 (0.5)	1.09 (0.50–2.39)	0.83
Death from any cause	116 (5.0)	139 (6.0)	0.84 (0.66–1.08)	0.18
From noncardiovascular causes	53 (2.3)	49 (2.1)	1.10 (0.74–1.62)	0.65
From cardiovascular causes	63 (2.7)	90 (3.9)	0.71 (0.51–0.98)	0.03
From nonarrhythmic cardiac causes	17 (0.7)	18 (0.8)	0.95 (0.49–1.85)	0.89
From cardiac arrhythmia	26 (1.1)	48 (2.1)	0.55 (0.34–0.88)	0.01
From noncardiac vascular causes (including stroke)	20 (0.9)	24 (1.0)	0.84 (0.47–1.52)	0.57
Any hospitalization due to any cardiovascular event or death from any cause	1253 (54.5)	1668 (71.7)	0.76 (0.68–0.84)	<0.001

ATHENA : Mortalité

	Placebo	Dronedaron e	RR	p
mortalité totale	139	116	0,84	-
Non cardio-vx	49	53	1,10	-
Cardio-vx	90	63	0,71	+
Non arrhythmique	18	17	0,95	-
Arrrhythmique	48	26	0,55	+
Vx	24	20	0,84	-

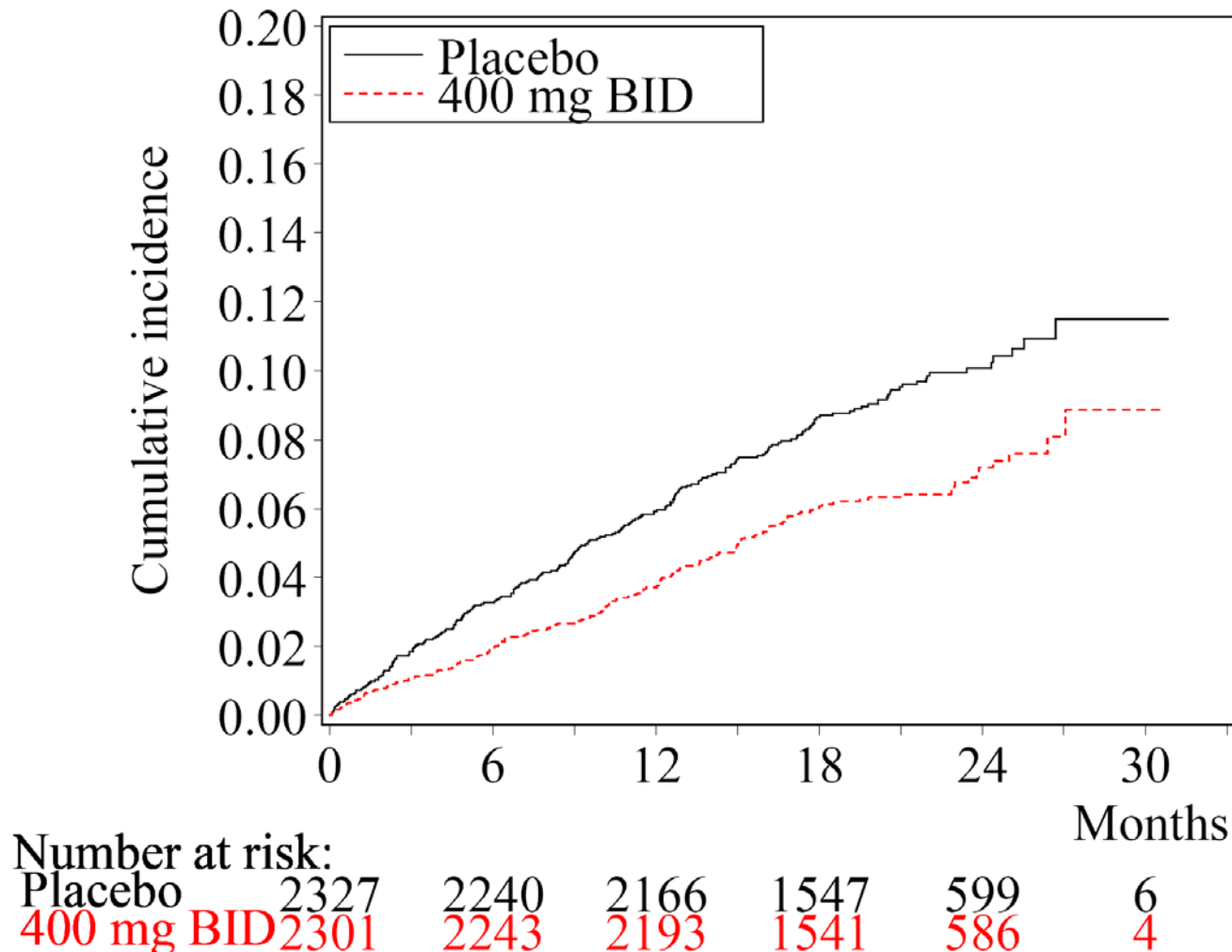
Hohnloser SH - N Engl J Med 2009;360:668-78.

ATHENA : Morbidité

	Placebo	Dronedarone	HR	p
Hospitalisations	917	734	0,76	+
Cardio vx	859	675	0,74	+
FA	510	335	0,63	+
IC	132	112	0,86	-
SCA	89	62	0,70	+
Syncope	32	27	0,85	-
Arythmies V	12	13	1,09	-

Hohnloser SH - N Engl J Med 2009;360:668-78.

Décès cardio-vx , IDM ou AVC : une cardio-neuro protection ?



1^{ère} étude avec un AA dans la FA,
n'évaluant pas les récurrences de FA !

Ni charge en FA ni nombre de récurrences
ni délai de survenue du 1^{er} accès

Ni Holter ECG ni enregistreur
d'évènements

AF in ATHENA

- AF at baseline : 25%
- Therapy w/ beta- (71%), Ca- (13%), dig (13%)
- Time to 1st recurrence : RR = 0,75
- Time to 1st EEC : HR = 0,69 (33% / 27%)
- Permanent AF : 13% / 8%
- Mean heart rate : 87 bpm / 78 bpm

Population à risque d'AVC

	Placebo (n=2327)	Dronedarone (n=2301)
Age, mean (SD), y	72 (9)	72 (9)
Female gender, n (%)	1038 (45)	1131 (49)
AF/atrial flutter at baseline, n (%)	586 (25)	569 (25)
Mean baseline systolic BP (SD), mm Hg	134 (18)	135 (18)
History of CHF, n (%)	693 (30)	672 (29)
Hypertension, n (%)	1996 (86)	1999 (87)
Age ≥ 75 y, n (%)	978 (42)	947 (41)
Diabetes mellitus, n (%)	463 (20)	482 (21)
Prior stroke or TIA, n (%)	300 (13)	316 (14)

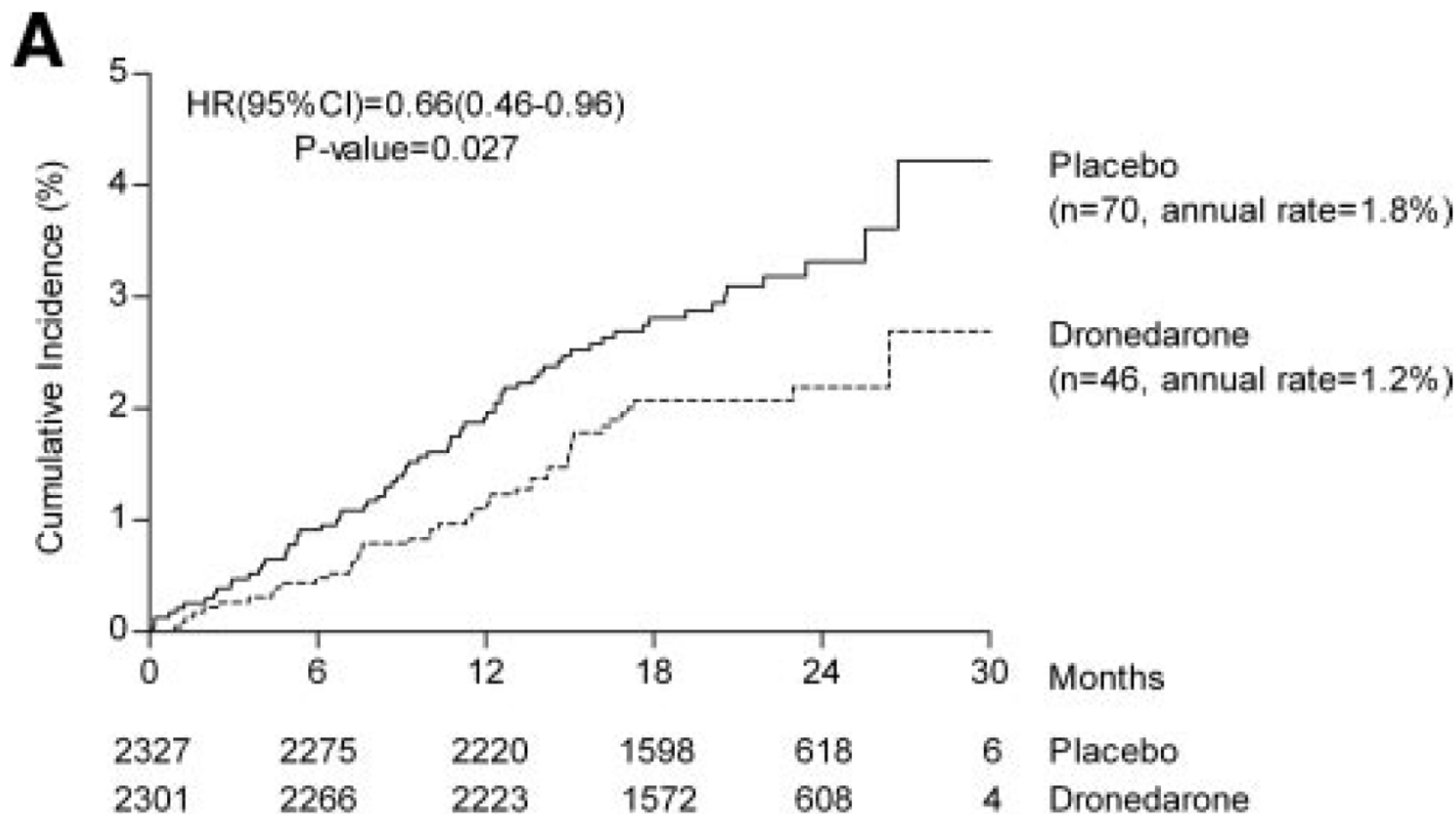
Connolly - Circulation. 2009;120:1174-1180.

CHADS₂ et AVK/ASP

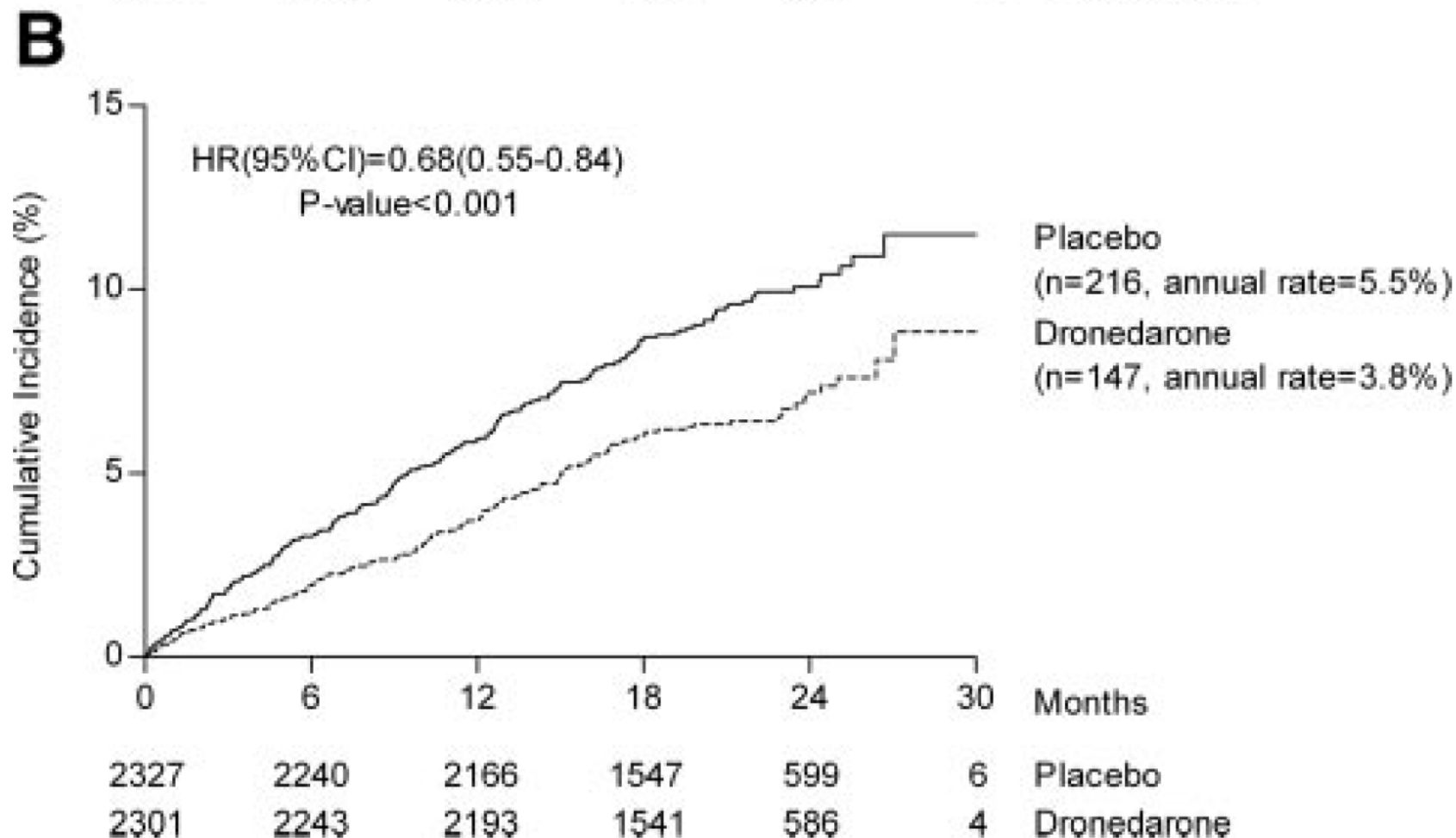
Mean CHADS ₂ score (SD)	2.0 (1.1)	2.1 (1.1)
CHADS ₂ 0–1, n (%)	846 (36)	793 (35)
CHADS ₂ 2–3, n (%)	1234 (53)	1263 (55)
CHADS ₂ 4–6, n (%)	247 (11)	245 (11)
CHADS ₂ ≥ 2 , n (%)	1481 (64)	1508 (66)
Baseline antithrombotic therapy, n (%)		
OAC only	1050 (45)	1055 (46)
OAC plus antiplatelet	334 (14)	348 (15)
Antiplatelet only	765 (33)	723 (31)
Neither OAC nor antiplatelet	178 (8)	175 (8)

Connolly - Circulation. 2009;120:1174-1180.

Risque d'AVC – RR = 0,66



Risque d'AVC + IDM + DC cardio-vx



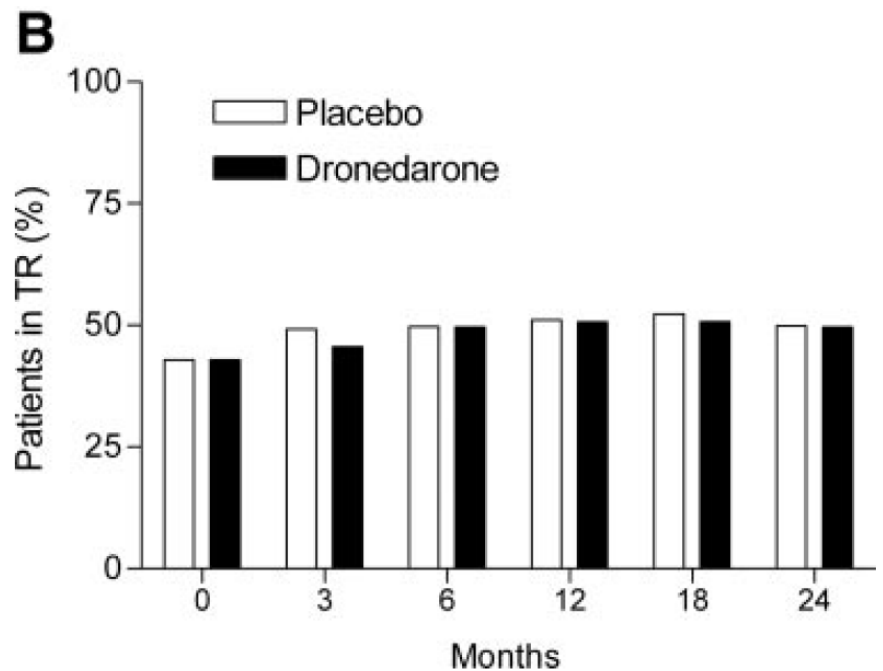
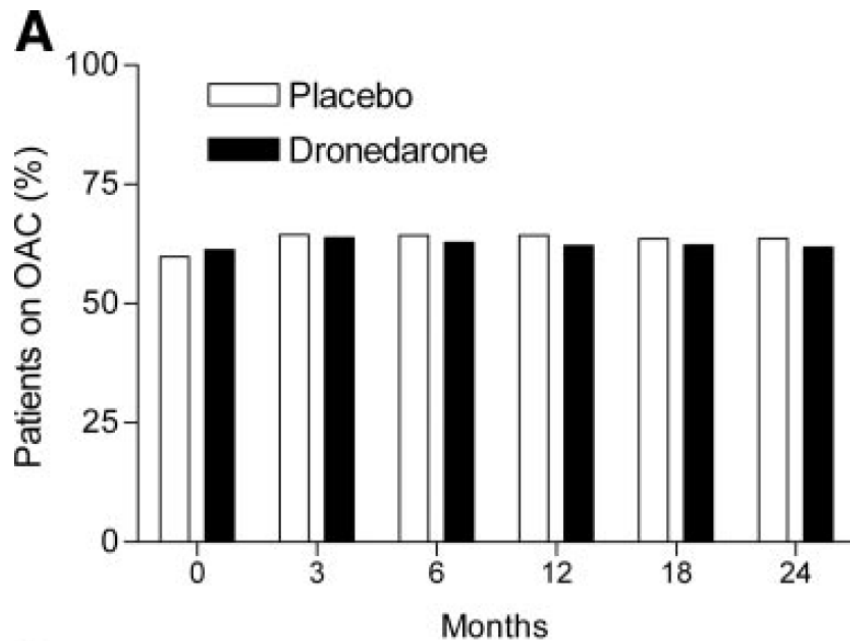
Connolly - Circulation. 2009;120:1174-1180.

FR – analyse multivariée

Prognostic Factors	Odds Ratio	95% CI	<i>P</i>
Prior stroke/TIA (yes/no)	2.19	1.43–3.35	<0.001
Age (per year; continuous parameter)	1.04	1.02–1.07	0.001
Treatment (dronedarone vs placebo)	0.64	0.44–0.93	0.020
Diabetes mellitus (yes/no)	1.41	0.92–2.15	0.112
Baseline OAC treatment (yes/no)	0.74	0.51–1.09	0.124
CHF (yes/no)	1.31	0.88–1.94	0.181
LVEF % (continuous parameter)	0.99	0.97–1.01	0.182
Hypertension (yes/no)	1.30	0.72–2.35	0.393

Connolly - Circulation. 2009;120:1174-1180.

Qualité du TT AVK



Connolly - Circulation. 2009;120:1174-1180.

3 - Les questions en suspens

1. Les troubles digestifs
2. La fonction rénale
3. Les interférences médicamenteuses
4. Quelle efficacité comparative ?
 - vs amiodarone - DIONYSOS
5. La dose unique ?
6. Le relais amiodarone / dronédarone :
 - 1j / 15j / 30j ? - ARTEMIS

Effets secondaires : digestifs

Event*	Dronedarone (N = 2291) number (percent)	Placebo (N = 2313) number (percent)	P Value†
Any TEAE	1649 (72.0)	1603 (69.3)	0.048
Cardiac events			
Any	260 (11.3)	221 (9.6)	0.048
Bradycardia	81 (3.5)	28 (1.2)	<0.001
QT-interval prolongation	40 (1.7)	14 (0.6)	<0.001
Respiratory events	332 (14.5)	337 (14.6)	0.97
Cough	83 (3.6)	83 (3.6)	1.00
Dyspnea	120 (5.2)	97 (4.2)	0.10
Interstitial lung disease‡	5 (0.2)	5 (0.2)	1.00
Gastrointestinal events	600 (26.2)	508 (22.0)	<0.001
Diarrhea	223 (9.7)	144 (6.2)	<0.001
Nausea	122 (5.3)	72 (3.1)	<0.001
Abnormal liver-function test§	12 (0.5)	14 (0.6)	0.84
Endocrine events	25 (1.1)	25 (1.1)	1.00
Hypothyroidism	11 (0.5)	6 (0.3)	0.23
Hyperthyroidism	6 (0.3)	7 (0.3)	1.00
Neurologic events	373 (16.3)	381 (16.5)	0.87
Dizziness	169 (7.4)	152 (6.6)	0.30
Headache	70 (3.1)	87 (3.8)	0.19
Skin-related events	237 (10.3)	176 (7.6)	0.001
Rash	77 (3.4)	47 (2.0)	0.006
Urticaria	11 (0.5)	9 (0.4)	0.66
Serum creatinine increase	108 (4.7)	31 (1.3)	<0.001

Aucun effet II° grave (ns)

Event*	Dronedarone (N = 2291)	Placebo (N = 2313)	P Value†
Any serious TEAE	456 (19.9)	489 (21.1)	0.31
Cardiac events	15 (0.7)	15 (0.6)	1.00
Respiratory events	41 (1.8)	45 (1.9)	0.74
Gastrointestinal events	81 (3.5)	68 (2.9)	0.28
Endocrine events	4 (0.2)	5 (0.2)	1.00
Neurologic events	21 (0.9)	27 (1.2)	0.47
Skin-related events	7 (0.3)	6 (0.3)	0.79
Increase in serum creatinine	5 (0.2)	1 (<0.1)	0.12
Premature discontinuation of study drug because of an adverse event	290 (12.7)	187 (8.1)	<0.001

L'âge

âge, poids, et sexe dans ATHENA

Parameter		Placebo (N=2327)		Dronedaronne 400 mg BID (N=2301)	
Age (years)	n	2327		2301	
	Median	73		73	
	Mean	71.7		71.6	
	SD	9.0		8.9	
	Min - Max	33 - 95		23 - 97	
Age (years) [n(%)]	<65	442	(19.0%)	431	(18.7%)
	[65-75[	907	(39.0%)	923	(40.1%)
	>=75	978	(42.0%)	947	(41.2%)
Weight (kg)	n	2327		2301	
	Median	79.2		79.5	
	Mean	80.54		80.35	
	SD	17.78		17.18	
	Min - Max	31.0 – 208.2		33.0 – 168.2	
Gender [n(%)]	Male	1289	(55.4%)	1170	(50.8%)
	Female	1038	(44.6%)	1131	(49.2%)

Rôle de l'âge, du poids, du sexe et de la fonction rénale

Table 3 - Combined Effect of Intrinsic and Extrinsic Factors: Population at Risk of Higher Dronedarone Exposures

Parameters	Range	Dronedarone AUC ₀₋₁₂ ratio of mean exposures
Age	≥ 65 y vs < 65 y	1.2
	≥ 75 y vs < 65 y	1.4
Gender	Female vs Male	1.3
Weight	≤ 60 kg vs]60-100 kg[	1.4
Elderly (≥ 75 y) female with low weight (≤ 60 kg)		1.6
Elderly (≥ 75 y) female with low weight (≤ 60 kg) + CYP3A4 moderate inhibitor		2.4

CY P3A4

Inhibiteur fort - Kétoconazole : taux sanguin de dronédarone x 5 à 8

Inhiibiteur faible – vérapamil : dronédaronémie x 1,5

Prise du TT à jeun : - 30 à 40 %

Insuffisance rénale sans effet – métabolisme hépatique extensif

Morbi-mortalité comparée: âge, poids, IC

Characteristic	N	RR [95% CI] (a)	P-value (b)
----------------	---	-----------------	-------------

Age (years)

<65	873	0.89[0.71;1.11]	0.27
[65-75[	1830	0.71[0.60;0.83]	
>=75	1925	0.75[0.65;0.87]	

Weight (Kg)

<=60	505	0.64[0.47;0.86]	0.18
]60-100[	3571	0.75[0.67;0.84]	
>=100	552	0.92[0.71;1.20]	

Gender

Male	2459	0.74[0.64;0.85]	0.65
Female	2169	0.77[0.67;0.89]	

Race

Asian/oriental	304	0.62[0.38;1.00]	0.82
Black	50	0.81[0.38;1.76]	
Caucasian	4137	0.76[0.69;0.85]	
Other	137	0.87[0.40;1.87]	

Presence of AF/AFL

Yes	1155	0.74[0.61;0.91]	0.85
No	3473	0.76[0.68;0.85]	

Structural Heart Disease

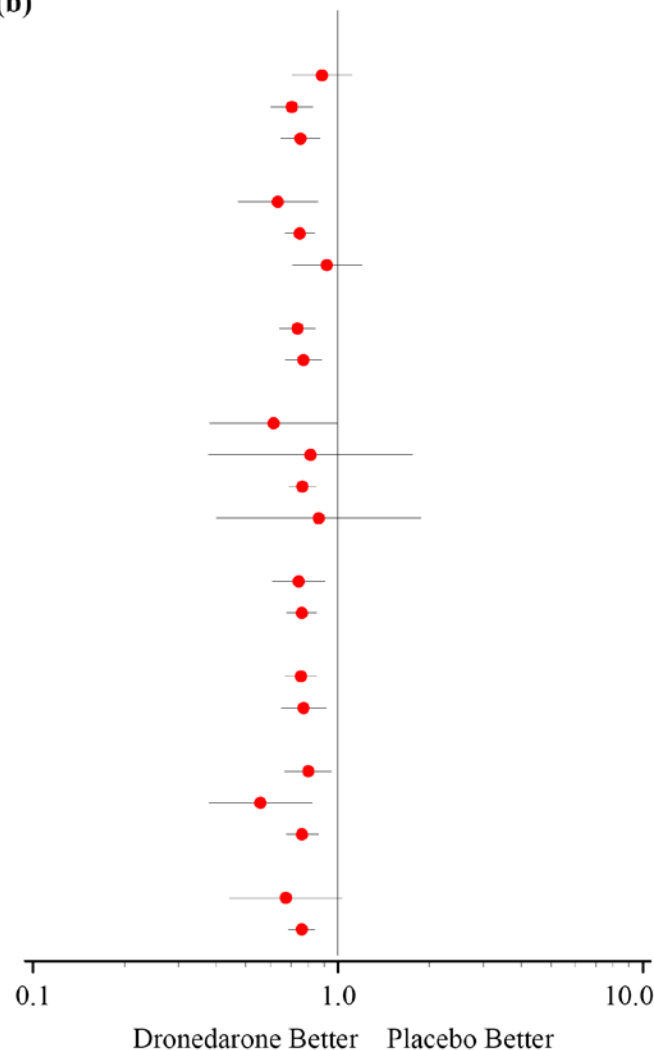
Yes	2732	0.76[0.67;0.85]	0.85
No	1853	0.77[0.65;0.92]	

NYHA

Class I or II	1165	0.80[0.67;0.96]	0.22
Class III	200	0.56[0.38;0.82]	
No CHF	3263	0.76[0.68;0.86]	

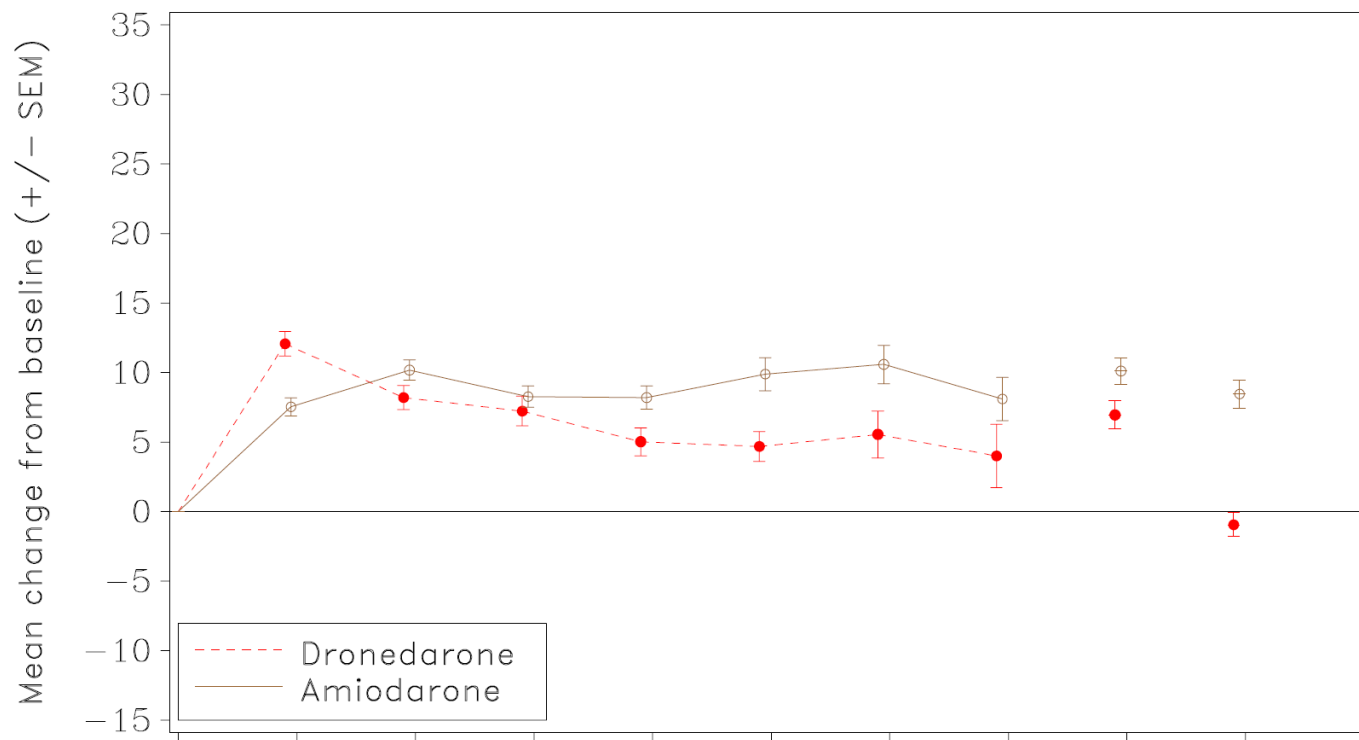
LVEF(%)

<35	179	0.68[0.44;1.03]	0.58
>=35	4365	0.76[0.69;0.84]	



La fonction rénale

Créatininémie : + 10%



	B	D5	D10	D40	M3	M6	M9	M12	EOT	EOS
Number of patients:										
Dronedarone	241	234	209	215	196	166	105	46	238	240
Amiodarone	250	245	220	217	206	191	128	52	249	249

Élévation de la créatininémie

Table 4 - Percent changes from baseline in renal clearances - PDY5487

	Placebo D7/D-1 (%)	Dronedarone 400 mg bid D7/D-1 (%)	(D7/D-1)Dronedarone/ Estimate (%)	(D7/D-1)Placebo ratio 95% CI (%)	P-value ANOVA
Sinistrin clearance	1.35	-2.11	-3.42	[-20.41,17.21]	0.7229
Creatinine clearance	4.91	-13.66	-17.70	[-31.68,-0.85]	0.0405
Creatinine clearance over sinistrin clearance	3.42	-11.80	-14.72	[-20.72,-8.25]	<.0001
PAH clearance	0.06	-5.72	-5.77	[-22.47,14.51]	0.5471
NMN clearance	-0.86	-17.74	-17.02	[-31.58, 0.65]	0.0581
NMN clearance over PAH clearance	-1.11	-12.75	-11.76	[-19.35, -3.45]	0.0068

Inhibition de la sécrétion tubulaire , apparait en 4-8 jours et réversible

Idem pour le NMN : N-methylnicotinamide

Aucune toxicité rénale

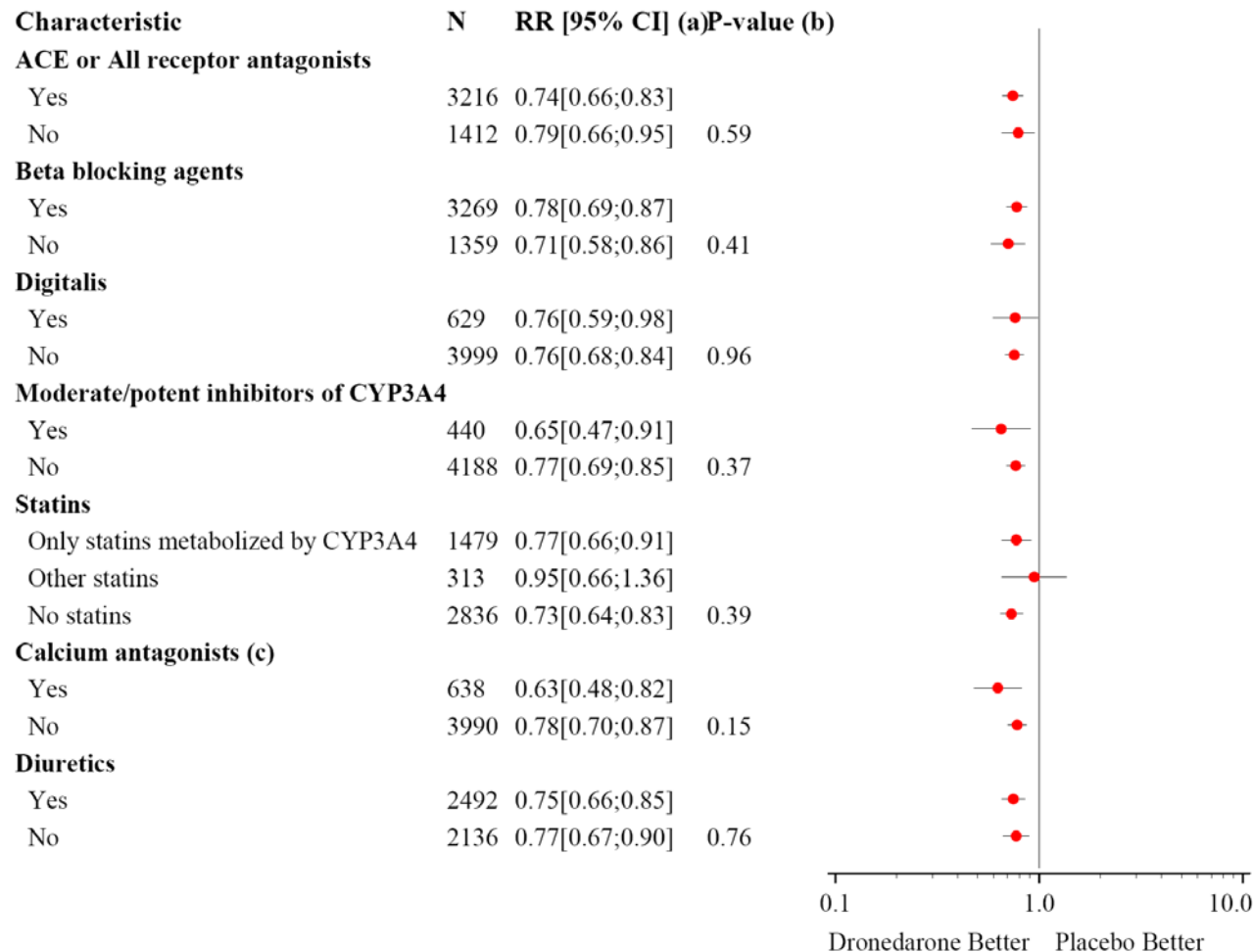
Aucun effet de l'insuffisance rénale sévère sur la dronédaronémie

Interactions médicamenteuses

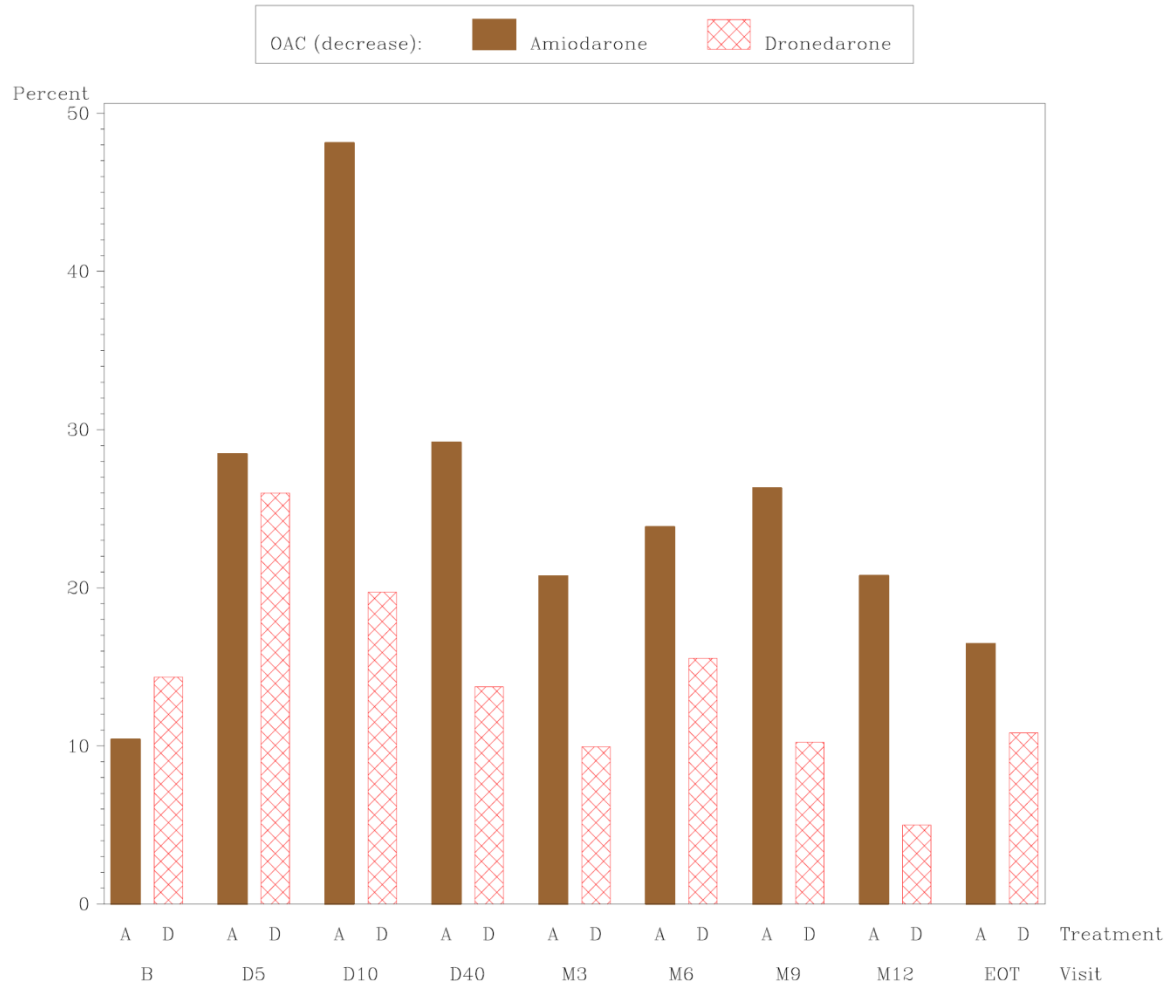
Interactions médicamenteuses

- De médicaments sur la dronédarone
 - Inhibiteurs de la CY P3A4 : kétoconazole, pamplemousse,
- De la dronédarone sur certains médicaments:
 - CY P3A4 – taux x 3-4 pour les statines, hors fluva et rosuva
 - Warfarin et INR

Interactions médicamenteuses ?



INR : ajustement plus souvent nécessaire avec amiodarone



Dronédarone et amiodarone: que savons-nous ?

Efficacité ?

Effets II° cardiaques: IC ?

Effets II° extra-cardiaques ?

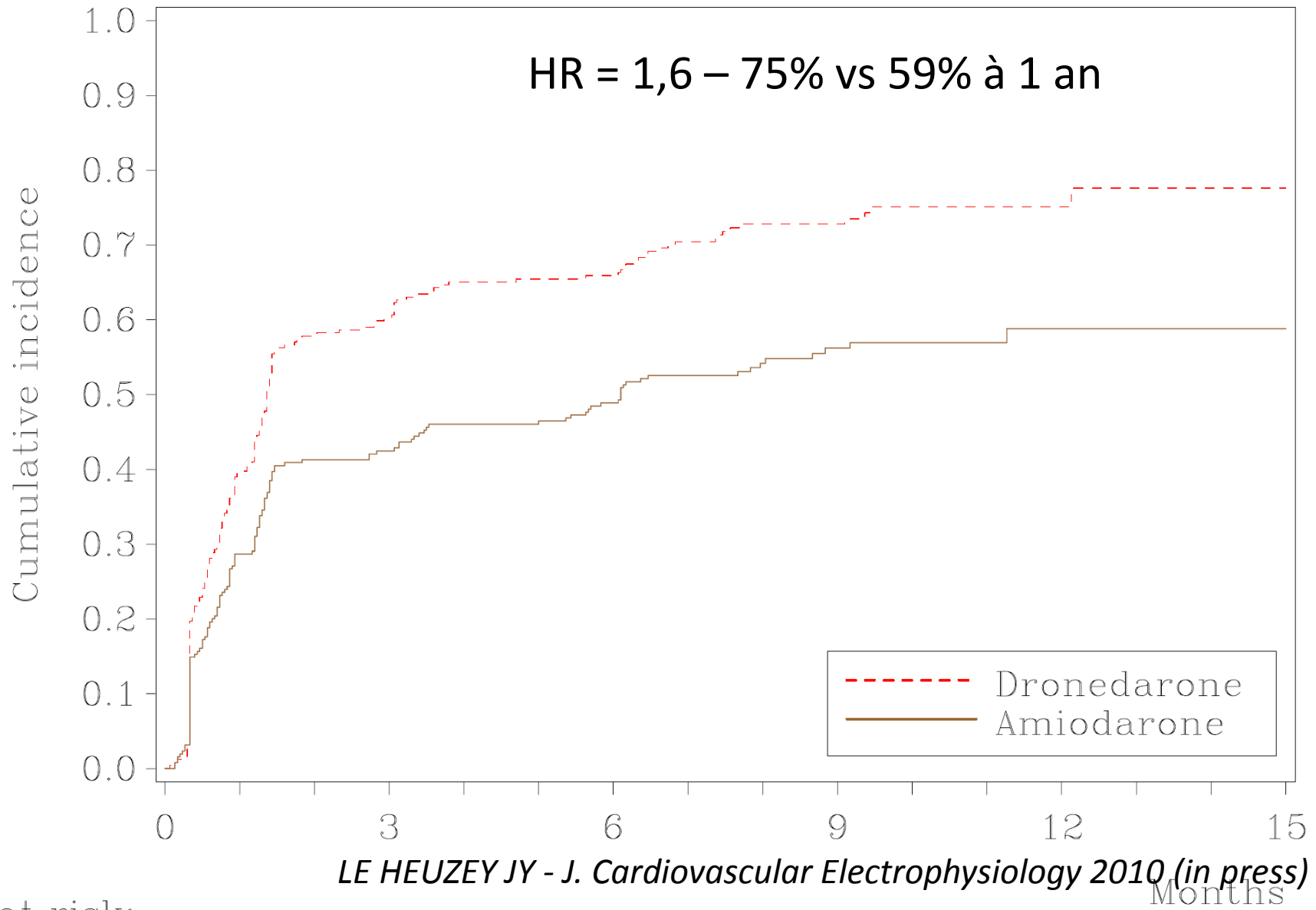
DIONYSOS : efficacité et intolérance

504 patients avec FA persistante – suivi > 6 mois (moy = 7 mois)

Table 25 - Components of the primary endpoint– All randomized and treated patients - DIONYSOS

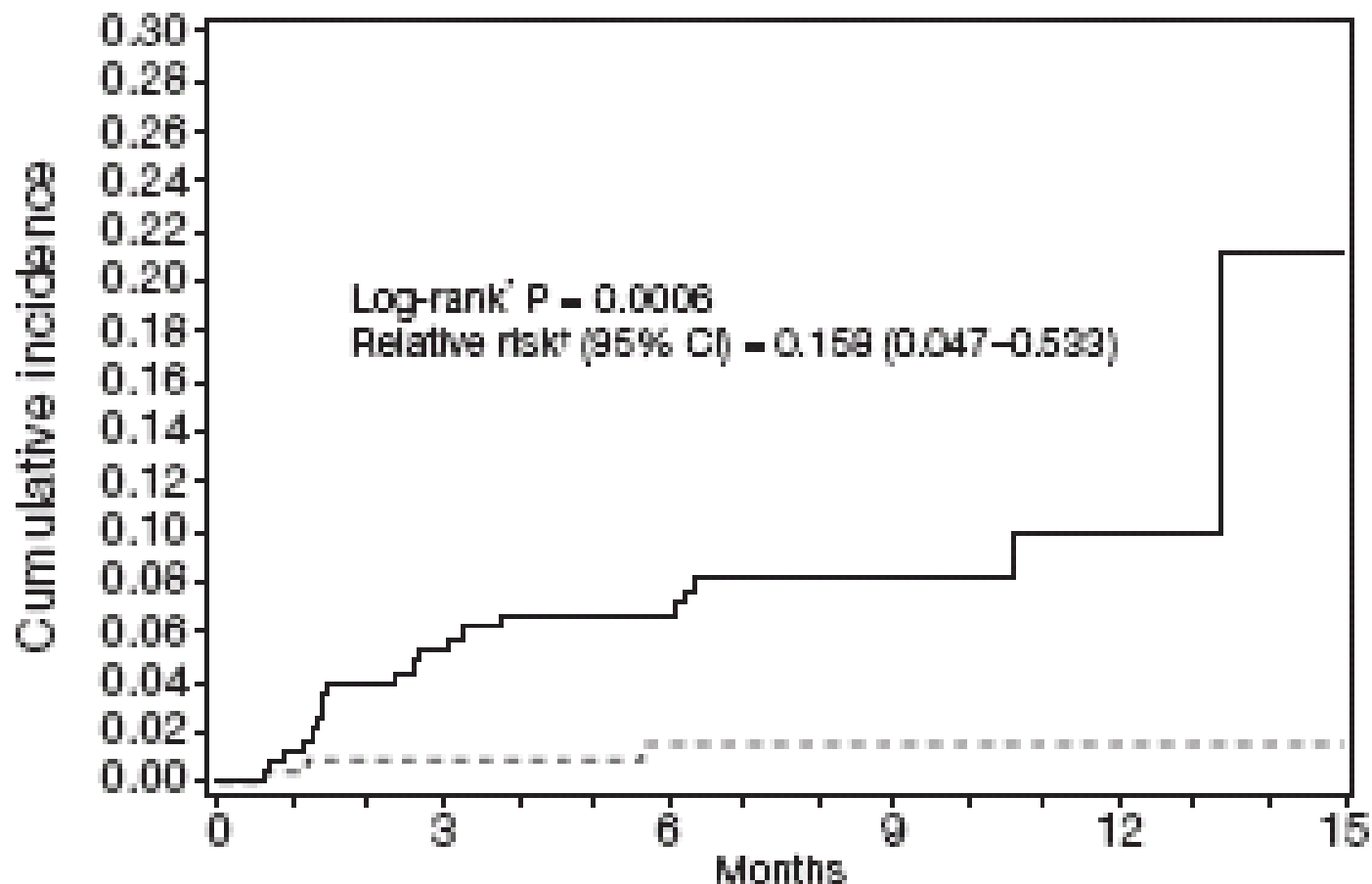
	Dronedarone 400 mg BID (N=249)	Amiodarone 600 mg/200 mg OD (N=255)
Number of patients with endpoint	184 (73.9%)	141 (55.3%)
Af recurrence	158 (63.5%)	107 (42.0%)
Documented AF after conversion	91 (36.5%)	62 (24.3%)
Unsuccessful electrical cardioversion	29 (11.6%)	16 (6.3%)
No spontaneous conversion and no electrical cardioversion on day 10 to day 28	38 (15.3%)	29 (11.4%)
Premature study drug discontinuation	26 (10.4%)	34 (13.3%)
Lack of efficacy	1 (0.4%)	0
Intolerance	25 (10.0%)	34 (13.3%)

DIONYSOS : efficacité (récidives + intolérance)



DIONYSOS – effets thyroïdiens

C.

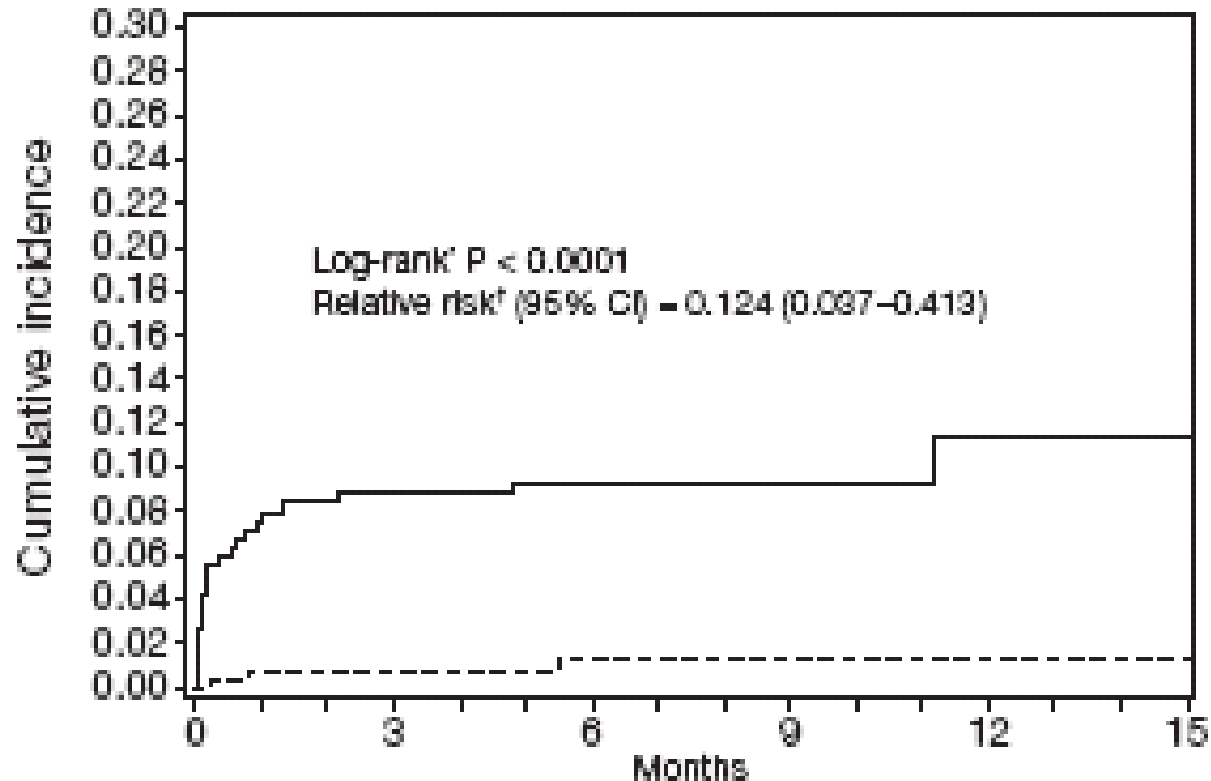


Patients at risk:

Dronedarone	249	199	168	84	18	0
Amlodarone	255	204	189	103	29	0

DIONYSOS – effets neurologiques

D.



Patients at risk:

Dronedarone	249	200	169	85	19	0
Amlodarone	265	197	184	102	26	0

4 - Les promesses et les défis

- Aucun nouvel AA depuis 30 ans !
- L'AA de la FA à haut risque ou de tout patient en FA hors insuffisance cardiaque ?
- L'insuffisance cardiaque II° à une FA rapide ?

**une réserve absolue : l'insuffisance
cardiaque décompensée**

ATHENA : Critères d'exclusion

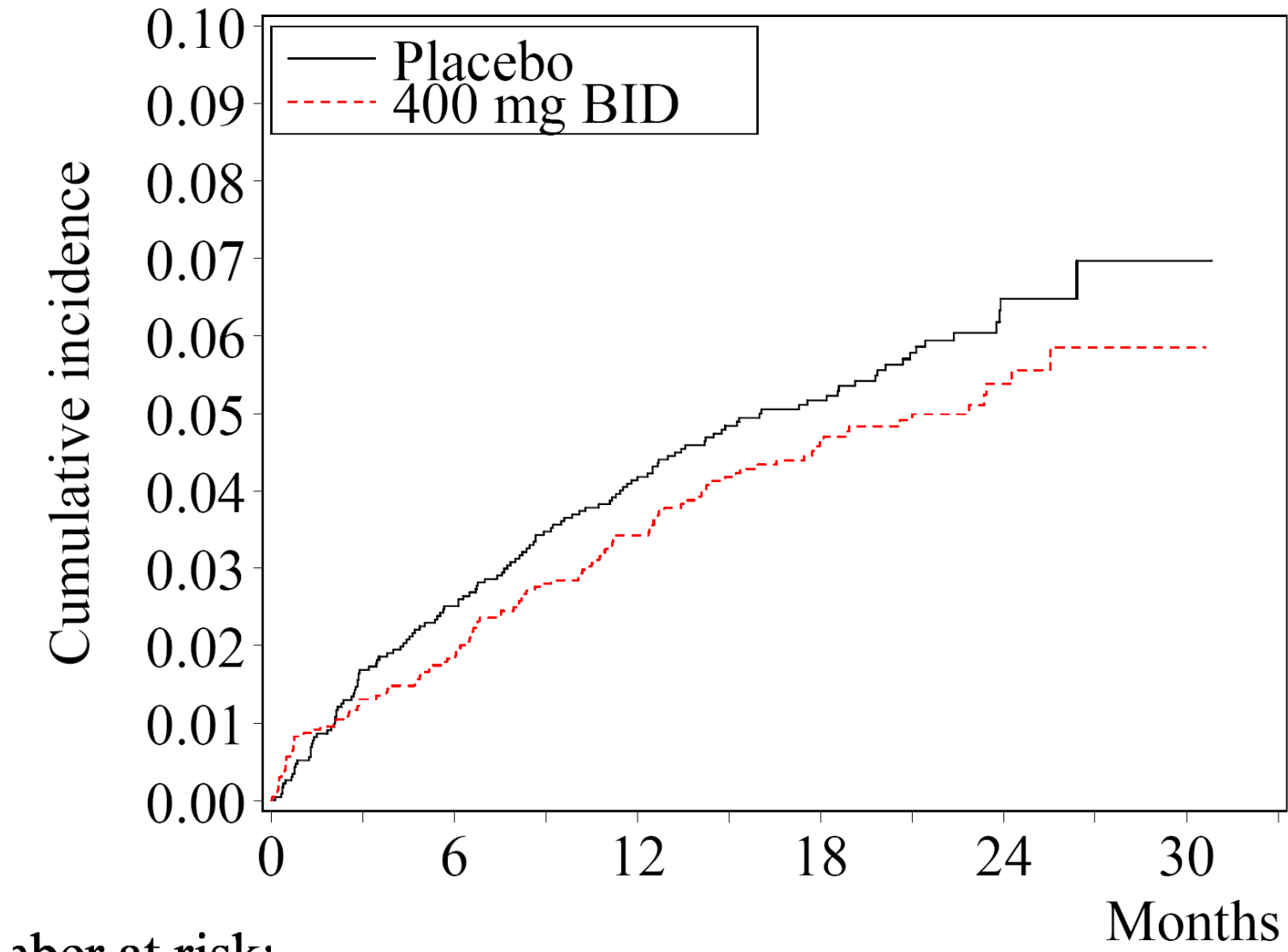
- permanent AF at randomization;
- an unstable hemodynamic condition such as
 - acute pulmonary edema within 12 hours prior to start of study medication;
 - cardiogenic shock;
 - treatment with IV pressor agents or mechanical ventilation;
 - class IV heart failure within 4 weeks;
- calculated glomerular filtration rate (GFR) at baseline <10 mL/min- Cockcroft Gault formula

ATHENA : FEVG et NYHA

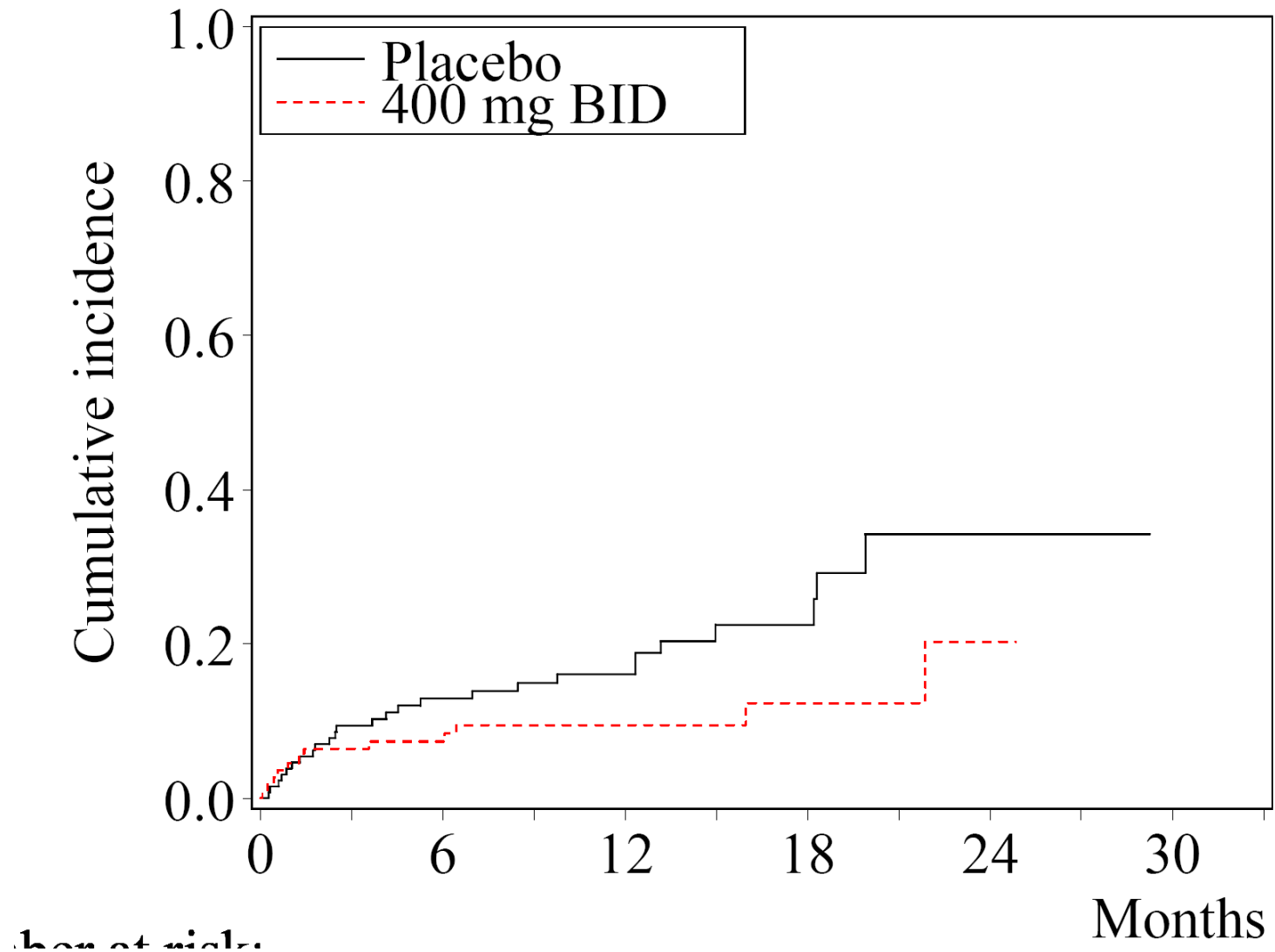
	Placebo (N=2327)	Dronedaronne 400 mg BID (N=2301)
2D-Echocardiogram - Left ventricular ejection fraction (%)		
N	2281	2263
Mean	57.31	57.36
SD	11.25	10.95
LVEF<35%	87 / 2281 (3.8%)	92 / 2263 (4.1%)
LVEF>=35%	2194 / 2281 (96.2%)	2171 / 2263 (95.9%)
Cardiovascular clinical examination		
Patients with left CHF	693 (29.8%)	672 (29.2%)
NYHA classification [n(%)]		
Class I	178 (7.6%)	208 (9.0%)
Class II	406 (17.4%)	373 (16.2%)
Class III	109 (4.7%)	91 (4.0%)
LVEF < 35% and/or NYHA class I or above		
Yes	723 (31.1%)	694 (30.2%)
No	1568 (67.4%)	1578 (68.6%)

Le problème de l'IC :
FA + IC différent de IC + FA !

Hospitalisations pour IC: RR=0,85 ns



Hospitalisation pour IC : décès ultérieur



En conclusion

En 2010 : Réduire et ralentir ?

La morbi-mortalité comme seule
cible du TT AA ?

Indication US – (FDA, 2/7/09)

- **MULTAQ[®] is indicated in patients with either a recent history of or current atrial fibrillation or flutter and with associated risk factors. MULTAQ[®] has been shown to decrease the combined risk of cardiovascular hospitalization or death.**
- MULTAQ[®] is contraindicated in patients with worsening CHF or hospitalized for CHF within the last month.

Indication EU – (EMA, 30/11/09)

- Multaq[®] est indiqué chez les patients adultes, cliniquement stables, avec un antécédent ou un épisode en cours de fibrillation atriale non permanente, pour prévenir la récurrence de fibrillation atriale ou pour ralentir la fréquence ventriculaire
- *L'instauration du traitement est contre-indiquée chez les patients instables ayant une insuffisance cardiaque NYHA de classe III-IV. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients stables ayant eu une insuffisance cardiaque récente (1 à 3 mois) de classe III / NYHA ou présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 35%, compte tenu de l'expérience limitée chez ce type de patient*

2

Un antithrombotique très facile à prescrire et bien meilleur que les AVK !

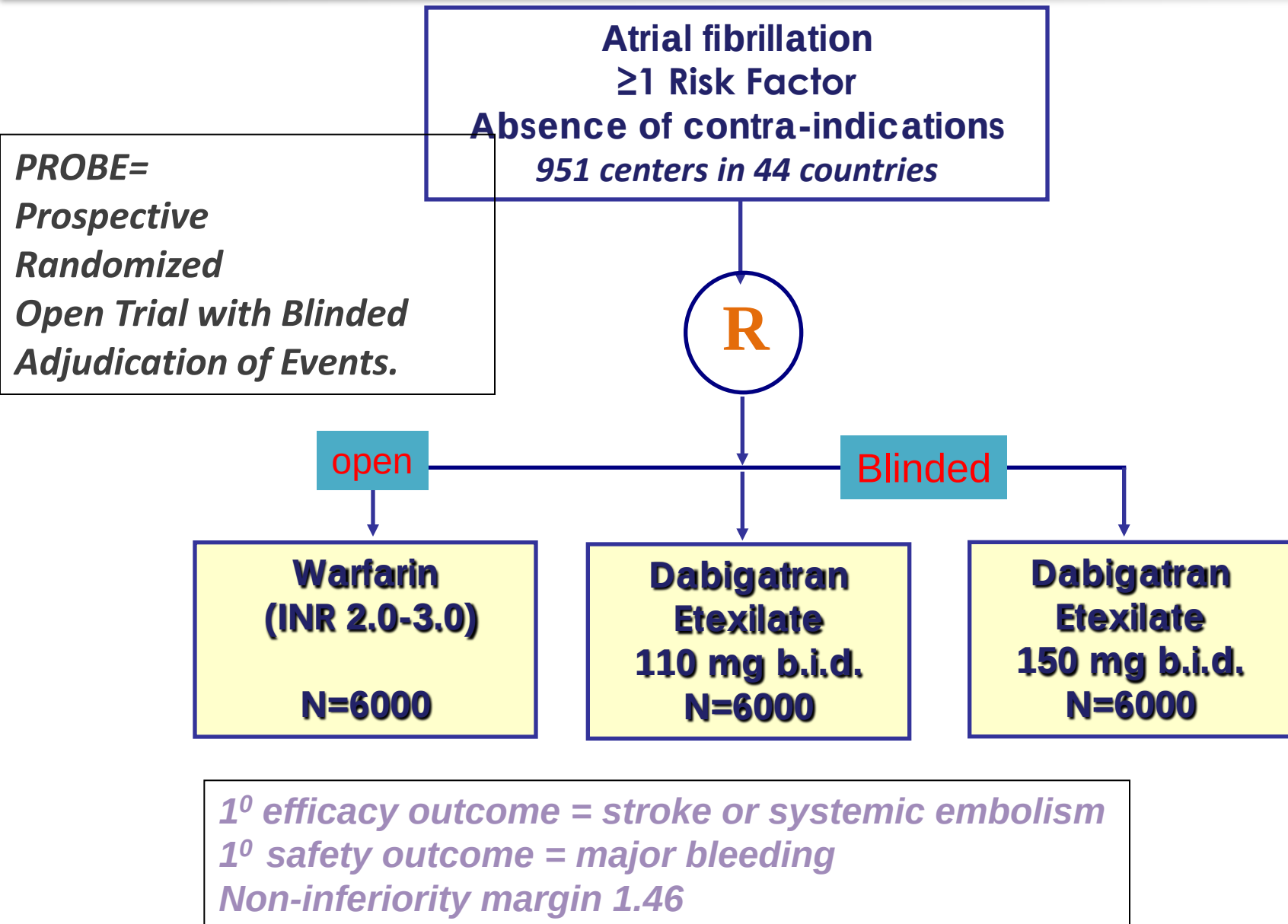
Le dabigatran – PRADAXA
AMM en attente dans la FA

1 - Les résultats recherchés

The RE-LY Study: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy

*Dabigatran versus Warfarin
in 18,113 Patients with Atrial Fibrillation at Risk
of Stroke*

RE-LY: étude de non-infériorité

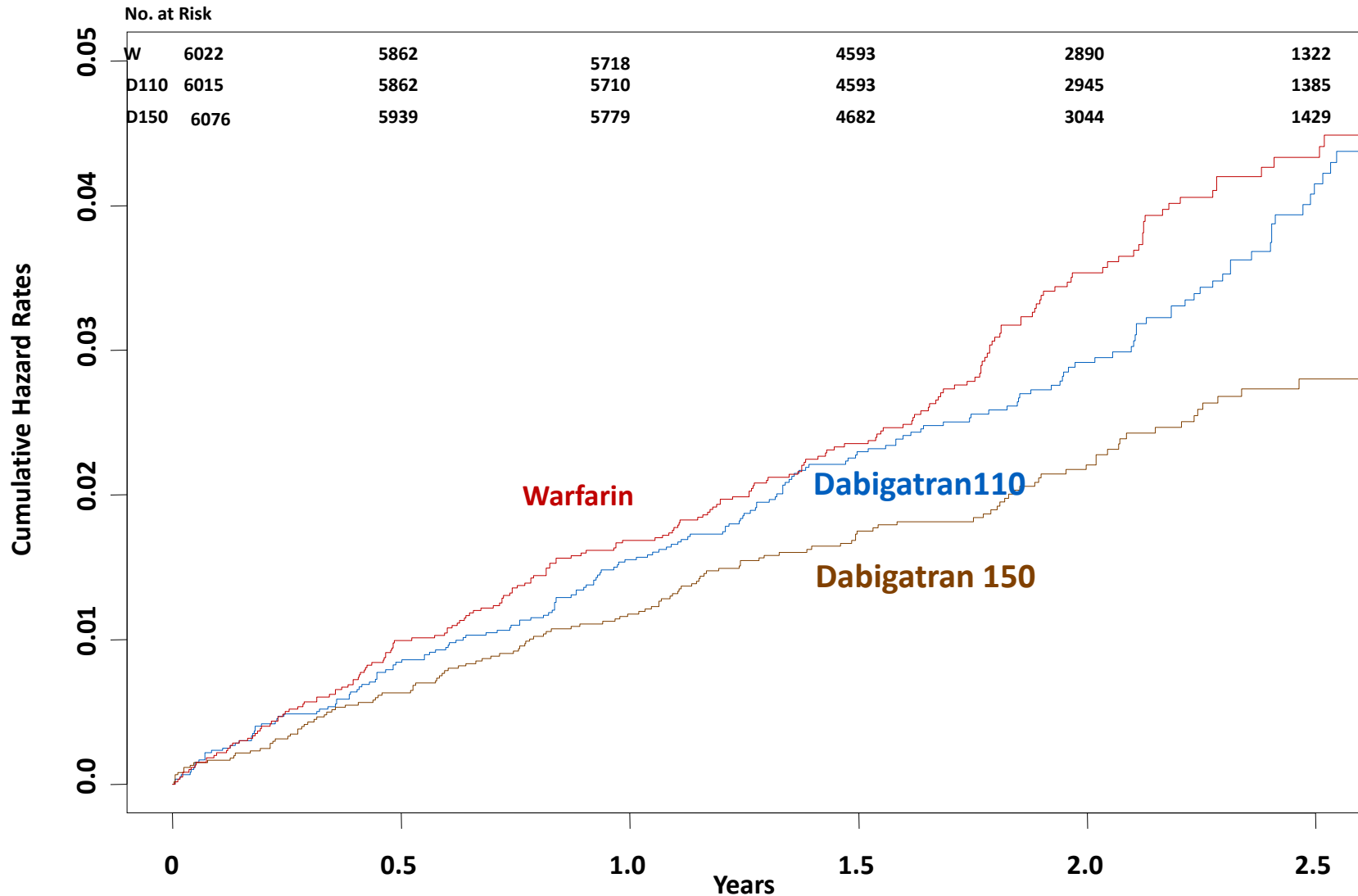


- **Décembre 2005 à mars 2009**
- **Suivi moyen: 2.0 ans**
- **Suivi achevé pour 99.9%**

Population

Characteristic	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin
Randomized	6015	6076	6022
Mean age (years)	71.4	71.5	71.6
Male (%)	64.3	63.2	63.3
CHADS2 score (mean)	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
Prior stroke/TIA (%)	19.9	20.3	19.8
Prior MI (%)	16.8	16.9	16.1
CHF (%)	32.2	31.8	31.9
Baseline ASA (%)	40.0	38.7	40.6
Warfarin Naïve (%)	49.9	49.8	51.4

AVC ou accidents ischémiques



Risques hémorragiques

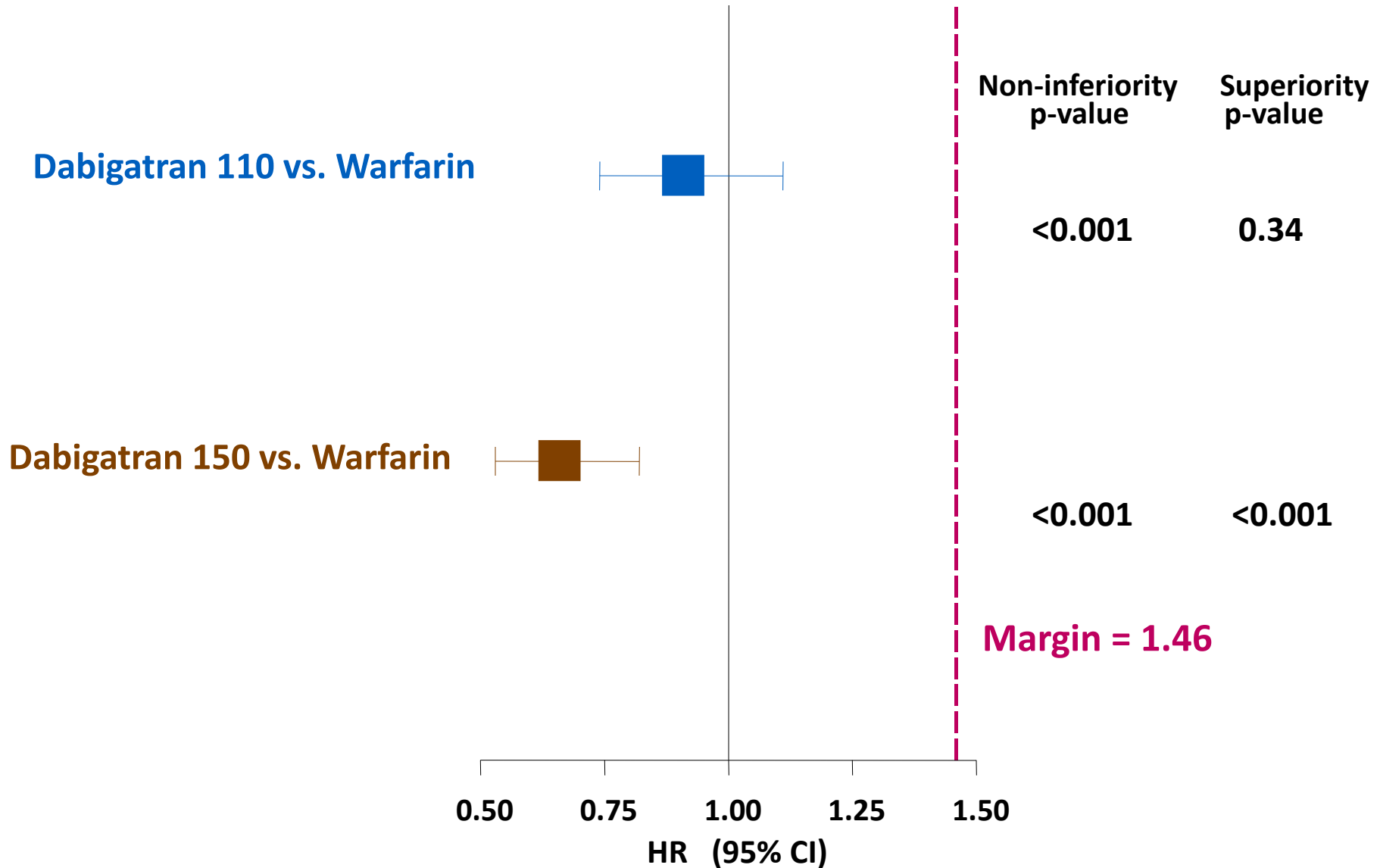
	D 110mg	D 150mg	warfarin	D 110mg vs. Warfarin		D 150mg vs. Warfarin	
	Annual rate	Annual rate	Annual rate	RR 95% CI	p	RR 95% CI	p
Hémorragie grave	2.7 %	3.1 %	3.4 %	0.80 0.69-0.93	0.003	0.93 0.81-1.07	0.31
Risque vital	1.2 %	1.5 %	1.8 %	0.68 0.55-0.83	<0.001	0.81 0.66-0.99	0.04
mineure	13.2 %	14.8 %	16.4%	0.79 0.74-0.84	<0.001	0.91 0.85-0.97	0.005
Total	14.6	16.4	18.2	0.78 0.74-0.83	<0.001	0.91 0.86-0.97	0.002
Bénéfice clinique net*	7.1 %	6.9 %	7.6 %	0.92 0.84-1.02	0.10	0.91 0.82-1.00	0.04

* AVC, embolie systémique, IDM, EP, Mort, hémorragie majeure)

2 - Les résultats inattendus

- Un AT qui diminue le risque d'AVC
- Un très faible risque d'hémorragie cérébrale

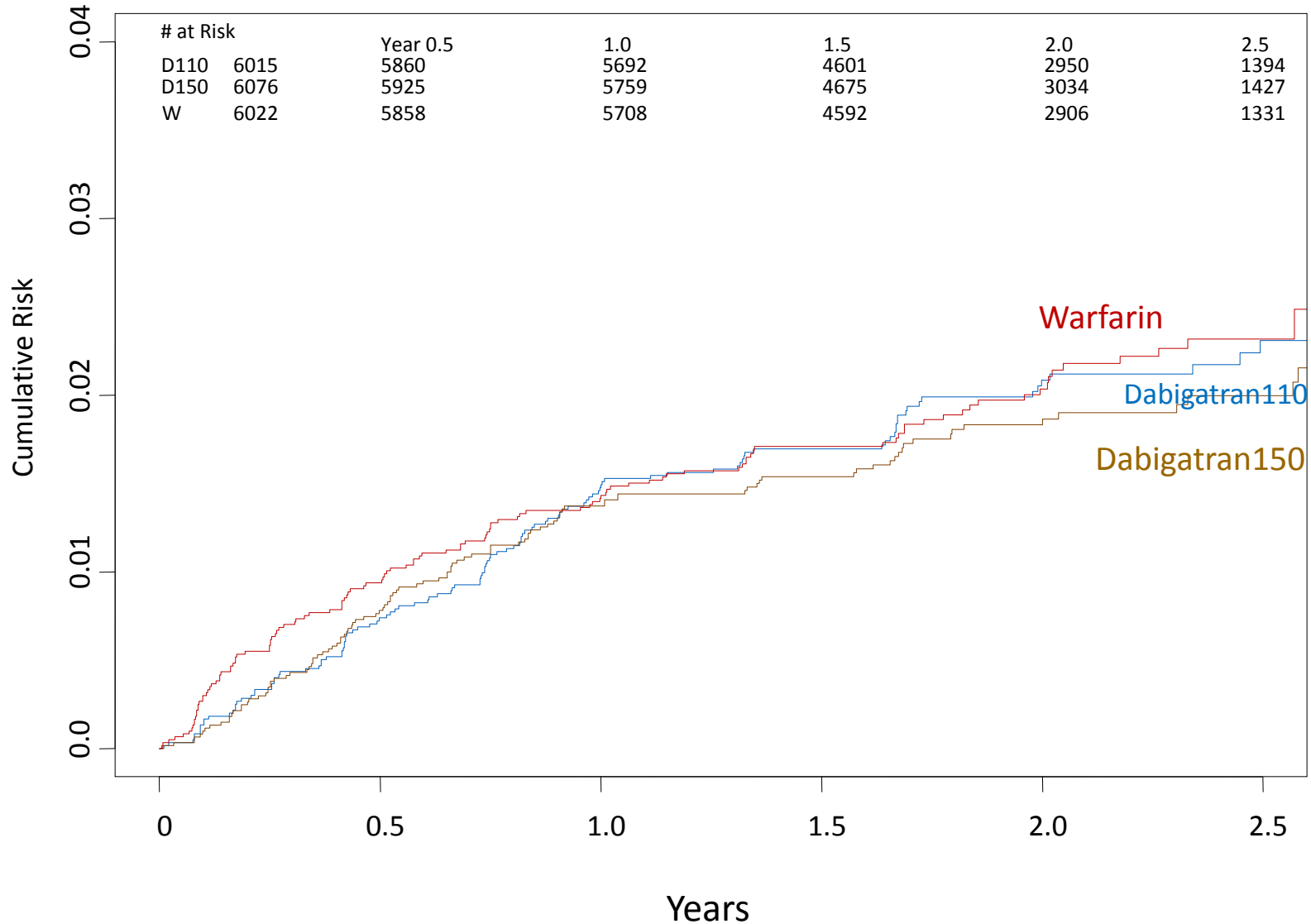
Accidents ischémiques



3 - Les questions en suspens

- Les troubles digestifs
- Les interférences médicamenteuses
 - Glycoprotéine P : vérapamil, amiodarone
- Posologie selon l'âge et le sexe
- Un AT qui augmente le risque de SCA ?
- L'absence d'antidote ?
- L'absence de test biologique ?

Elévation des transaminases



Effets secondaires

Adverse events occurring in >5% of any group	Dabigatran 110 mg %	Dabigatran 150 mg %	Warfarin %
Dyspepsia *	11.8	11.3	5.8
Dyspnea	9.3	9.5	9.7
Dizziness	8.1	8.3	9.4
Peripheral edema	7.9	7.9	7.8
Fatigue	6.6	6.6	6.2
Cough	5.7	5.7	6.0
Chest pain	5.2	6.2	5.9
Arthralgia	4.5	5.5	5.7
Back pain	5.3	5.2	5.6
Nasopharyngitis	5.6	5.4	5.6
Diarrhea	6.3	6.5	5.7
Atrial fibrillation	5.5	5.9	5.8
Urinary tract infection	4.5	4.8	5.6
Upper respiratory tract infection	4.8	4.7	5.2

*Occurred more commonly on dabigatran p<0.001

Sites des hémorragies graves

	D 110mg	D 150mg	warfarin	D 110mg vs. Warfarin		D 150mg vs. Warfarin	
	Annual rate	Annual rate	Annual rate	RR 95% CI	p	RR 95% CI	p
Gastro-intestinal (GI)	1.1 %	1.5 %	1.0 %	1.10 0.86-1.41	0.43	1.50 1.19-1.89	<0.001
Intracranial (ICH)	0.2 %	0.3 %	0.7 %	0.31 0.20-0.47	<0.001	0.40 0.27-0.60	<0.001
Major Bleed (non-GI, non-ICH)	1.5 %	1.5 %	1.8 %	0.85 0.70-1.04	0.11	0.87 0.71-1.06	0.16

IDM, Décès, hospitalisation

	D 110mg	D 150mg	warfarin	D 110mg vs. Warfarin		D 150mg vs. Warfarin	
	Annual rate	Annual rate	Annual rate	RR 95% CI	p	RR 95% CI	p
IDM	0.7%	0.7 %	0.5 %	1.35 0.98-1.87	0.07	1.38 1.00-1.91	0.048
Hospitalisation	19.4 %	20.2%	20.8 %	0.92 0.87-0.97	0.003	0.97 0.92-1.03	0.34
Mort vasculaire	2.4 %	2.3 %	2.7 %	0.90 0.77-1.06	0.21	0.85 0.72-0.99	0.04
Décès	3.8 %	3.6 %	4.1 %	0.91 0.80-1.03	0.13	0.88 0.77-1.00	0.05

4 - Les promesses et les défis

- Aucun nouvel AT oral depuis 20 ans !
- Un meilleur bénéfice/ risque dans la vraie vie : AVK !
- La compliance du patient pour un médicament très simple :
 - 2 prises par jour
- L'évaluation par le médecin traitant du risque hémorragique d'un AT très simple
 - Comme les AVK !
- Les entorses à l'AMM
 - FA et non MTEV ou prothèses valvulaires

Conclusions

- Dabigatran 150 mg :
 - moins d'AVC vs warfarine
 - Risque hémorragique similaire

Conclusions

- **Dabigatran 110 mg**
 - Autant d'AVC que la warfarine
 - Moins d'hémorragie
- Les deux dosages diminuent les hémorragies graves ou intracrâniennes

Conclusions

- Les deux dosages:
 - Pas d'hépatotoxicité
 - Peu d'effets secondaires
 - Sauf dyspepsie
 - Hémorragies gastro-intestinales



Retrouvera-t-on dans la vie réelle les
bénéfices observés dans les études
randomisées ?

2010 : l'année des promesses
bien tenues ?

De 1981 à 2010 !

