

Un AVC sur trois évité grâce à la dronédarone chez les patients inclus dans ATHENA

28 SEPTEMBRE 2009 | Dr Jean-Luc Breda

Hamilton, Canada — Après les excellents résultats obtenus en terme de mortalité et d'hospitalisations, un nouveau travail publié dans *Circulation* démontre que les patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA) paroxystique ou permanente, qui ont été inclus dans le bras « dronédarone » d'**ATHENA** ont présenté significativement moins d'accidents vasculaires cérébraux que leurs homologues sous placebo. Cet effet, constaté que les malades soient sous anticoagulants ou non, semble d'autant plus marqué que leur score CHADS2 * est élevé. [1]

« Ces résultats sont une surprise ! Bien que la restauration d'un rythme sinusal et la diminution du taux de rechute de FA (effets prouvés de la dronédarone) doivent logiquement concourir à réduire le risque thrombotique, cette stratégie n'avait jamais prouvé son efficacité en prévention des AVC. Elle s'était même montrée inférieure, dans les grandes études dont nous disposons, à la simple réduction de fréquence cardiaque. Ces données confortent en tout cas les principaux enseignements d'ATHENA, sur l'amélioration du pronostic global apportés par ce nouvel antiarythmique » commente le **Pr SJ Connolly** (Hamilton, Canada) principal investigateur de ce travail.

”
Bien que la restauration d'un rythme sinusal et la diminution du taux de rechute de FA sous dronédarone doivent logiquement concourir à réduire le risque thrombotique, cette stratégie n'avait jamais prouvé son efficacité en prévention des AVC — Pr Connolly (Hamilton, Canada)

Rappel d'ATHENA

ATHENA est une vaste étude clinique randomisée (4628 sujets) menée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la dronédarone chez des sujets porteurs de FA paroxystique ou permanente et présentant au moins un autre facteur de risque d'accident vasculaire (âge > 75 ans ou un âge > 70 ans avec au moins un facteur de risque : HTA, diabète, AVC, AIT, antécédent thromboembolique, FEVG < 40 % ou diamètre oreillette gauche > 50 m). Après randomisation, ces patients ont été assignés à recevoir soit 400 mg de dronédarone deux fois par jour, soit un placebo, pendant au moins un an et pour une durée optimale de 3 ans. Les premiers résultats ont démontré clairement une réduction du premier critère d'évaluation primaire composite : mortalité ou taux d'hospitalisation cardiovasculaire.

Les patients inclus dans **ATHENA**, dont un peu moins de la moitié sont de sexe féminin, ont un âge moyen de 72 ans. Tous présentent ou ont présenté un trouble rythmique supra ventriculaire (FA ou flutter) et leur risque d'accident vasculaire est considéré comme intermédiaire à élevé (score CHADS² moyen de 2). Plus de la moitié (60 %) sont traités par anticoagulants (AVK), et environ 30 % par antiagrégant plaquettaire (8 % ne prennent aucun de ces traitements).

Plus d'un AVC sur trois évités

En reprenant le suivi de ces malades, les auteurs observent un taux d'AVC s'élevant à 1,8 % dans le groupe placebo contre 1,2 % sous anti-arythmique, ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 36 %. Autre constatation d'importance : le nombre d'hémorragies cérébrale est strictement comparable (0,2 %) dans les deux bras de l'étude, et c'est bien le taux d'accidents ischémiques qui différencie les deux bras (1,3 % chez les témoins pour seulement 0,9 % sous traitement). La dronédarone permet aussi de réduire de 5,5 à 3,8 % par an le risque composite d'AVC, de syndrome coronarien aigu et de mortalité cardiaque. En revanche, ni un traitement initial par anticoagulant, ni des antécédents d'HTA ou des chiffres tensionnels élevés au cours du suivi n'ont d'incidence significative sur l'incidence de ces évènements.

“ **Le facteur le plus péjoratif est l'existence d'un antécédent d'AVC ou d'AIT qui multiplie par 2 les chances d'être victime d'un nouvel accident cérébral** —
Pr Connolly

« Nous avons cependant identifié des éléments susceptibles d'influer sur ce risque : chaque année d'âge, par exemple, l'augmente de 4 %, alors qu'au contraire la prise de dronédarone le réduit de 36 %. Mais le facteur le plus péjoratif est l'existence d'un antécédent d'AVC ou d'AIT qui multiplie par deux les chances d'être victime d'un nouvel accident cérébral » confie le Pr SJ Connolly.

Les auteurs ont également réalisé des analyses de sous-groupes pour mettre à jour d'éventuels éléments prédicteurs d'une réponse plus favorable à la dronédarone : il semble que ce soit chez les personnes ayant un score CHADS2 supérieur ou égal à 2 que l'effet protecteur soit le plus visible.

L'effet anti-arythmique n'explique pas tout

Ces résultats peuvent-ils s'expliquer par la simple diminution du nombre de malades en fibrillation dans le bras traité ? Cet élément a sans doute son importance : 12,7 % des témoins présentaient ce trouble rythmique constant sur tous leurs enregistrements contre 7,7 % seulement des malades traités, et le nombre d'AVC était de 8 chez les premiers, de 2 chez les seconds.

Mais des interrogations persistent : d'une part cet effet protecteur s'observe également chez les sujets ayant une FA persistante sous dronédarone, et d'autre part, la stratégie privilégiant un meilleur contrôle du rythme sinusal et la prévention de récurrence de FA n'ont jamais prouvé son efficacité dans les essais antérieurs.

Les auteurs avancent plusieurs autres hypothèses, comme une diminution des chiffres tensionnels et le ralentissement de la fréquence cardiaque observés sous traitement.

Dans l'éditorial de *Circulation* consacré à cet article, **Michael D Ezekowitz** (Wynnewood, PA) évoque de possibles propriétés anti-ischémiques, voire anticoagulantes de cette drogue et estime que « la mise sur le marché de la dronédarone et de nouveaux anticoagulants laisse désormais espérer que dans un avenir proche le risque d'AVC lié à la FA sera réduit au point d'être comparable à celui des patients en rythme sinusal » [2].

Pas de conclusions hâtives pour pourtant...

Pour intéressant qu'il soit, ce travail souffre néanmoins d'un certain nombre de limites que les auteurs eux-mêmes n'hésitent pas à souligner, et qui tiennent essentiellement au fait que la diminution des AVC par la dronédarone n'était pas prévue. Par exemple ces complications n'étant recherchée qu'a posteriori, les critères de diagnostic et d'évaluation des AVC n'étaient pas définis de façon homogènes pour tous les patients.

Par ailleurs, ces résultats ne concordent pas avec d'autres études comme **AFFIRM** (*Atrial*

Fibrillation Follow-up Investigation of sinus Rythm Management) et aucun mécanisme permettant d'expliquer cette divergence n'est proposé. [3]

Ce qui autorise toutefois le Pr Connolly à conclure : « Si les données de ce travail ne peuvent pas être considérées comme définitives, cela n'enlève rien aux autres bénéfices à mettre au crédit de la dronédarone, déjà démontrés antérieurement par ATHENA. »

* **CHADS2** : Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 , Diabetes mellitus, prior Stroke or tranSient ischemic attack

Références

1. Connolly S.J., Crijns H.J.G.M, Torp-Pedersen C. et coll. Analysis of Stroke in ATHENA: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedaron 400 mg BID for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death From Any Cause in Patients With Atrial Fibrillation/Atrial Flutter. *Circulation*. 2009;120:1174-1180.
2. Ezekowitz M. D, Koti M.J and Fulton B. Reducing Stroke Rates in Patients With Atrial Fibrillation. How Low Can We Go? *Circulation*. 2009;120:1169-1170.
3. Sherman D.G, Kim S.G, Boop B.S and All. Occurrence and stroke characteristics of stroke events in Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med*. 005;165:1185-1191.

Liens

- **La dronédarone sur le marché américain cet été**
[heartwire > Brève ; 6 juillet 2009]
- **ATHENA : la dronédarone n'a pas d'effet indésirable sur la mortalité chez les IC stables en stade III**
[heartwire > HRS Actualités ; 29 mai 2009]
- **Avis favorable de la commission consultative de la FDA pour la dronédarone dans la FA**
[heartwire > Actualités ; 11 mars 2009]
- **ATHENA publiée : la dronédarone a un effet favorable sur la réduction des évènements CV en cas de FA**
[heartwire > Actualités ; 11 mars 2009]
- **La question de la prise en charge médicale de la FA reste largement posée**
[heartwire > SFC Actualités ; 21 janvier 2009]
- **Publication de AF-CHF : contrôler le rythme ne fait pas mieux que contrôler la fréquence pour les IC en FA**
[heartwire > Actualités ; 15 juillet 2008]
- **Les antiarythmiques ont encore un avenir dans la FA**
[heartwire > AHA Actualités ; 16 novembre 2006]
- **De nouvelles recommandations de prise en charge de la FA, communes à l'ESC, AHA et ACC**
[heartwire > Actualités ; 23 août 2006]

info-fr@theheart.org