

Les nouvelles données pour la prise en charge des patients diabétiques atteints de fibrillation auriculaire

New data for the management of diabetic patients with atrial fibrillation

CAROLINO D'ARAUJO S. et CASADO-ARROYO R.

Service de Cardiologie, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

EPIDÉMIOLOGIE ET PRÉVALENCE DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE ET DU DIABÈTE

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquemment rencontrée en pratique clinique. Elle est associée à une morbi-mortalité importante. Certaines comorbidités, telles que le diabète, sont souvent associées à la FA, aggravent le pronostic des patients et représentent un défi quotidien pour la prise en charge adéquate de cette arythmie¹.

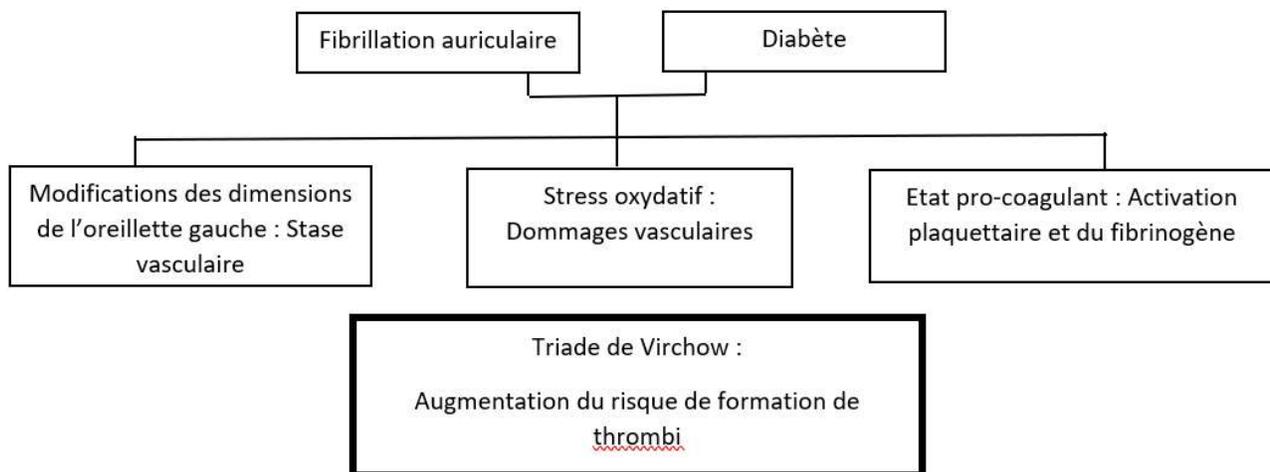
En effet, la prévalence de la FA non valvulaire augmente chez les patients souffrant de diabète. Selon le registre ORBIT-AF, 30 % des patients souffrant de FA ont du diabète et on estime que 15 % des diabétiques souffrent de FA².

PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE ET DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE

Cette association peut s'expliquer par le fait que le diabète promeut des modifications structurales cellulaires favorisant la FA (via le stress oxydatif et la fibrose interstitielle), ainsi que des modifications électromécaniques et du système nerveux autonome³. Partageant des facteurs de risque similaires (âge, hypertension artérielle, obésité), la FA et le diabète sont deux pathologies chroniques, toutes deux indépendamment associées à un risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de décès³, mais leur combinaison est associée à une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues de 61 %, ainsi qu'à une majoration du risque de mortalité pour cause cérébro-vasculaire de 68 %⁴. Ceci s'explique notamment par le fait que ces deux pathologies favorisent, par le biais d'un état pro-inflammatoire, une dysfonction endothéliale et une hyperactivité plaquettaire, la formation de thrombi³ (figure 1).

Figure 1

Lien physiopathologique entre la fibrillation auriculaire et le diabète (modifié de Plitt A, McGuire DK, Giugliano RP. Atrial Fibrillation, Type 2 Diabetes, and Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Review. JAMA Cardiol. 2017;2(4):442-8).



PRISE EN CHARGE

Le traitement anticoagulant est recommandé pour les patients souffrant de FA, avec l'utilisation en première ligne des NOACs (nouveaux anticoagulants) dans les cas de FA non valvulaires, en place de la warfarine⁵.

Quatre études randomisées de phase 3 ont évalué l'efficacité et la sécurité d'utilisation des NOACs en comparaison à la warfarine⁶ : l'étude RE-LY (Dabigatran), ROCKET AF (Rivaroxaban), ARISTOTLE (Apixaban) et ENGAGE-AF-TIMI 48 (Edoxaban) (figure 2).

Figure 2

Caractéristiques majeures des quatre NOACs et de leurs études respectives (modifié de Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(3):e2876).

	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF
NOAC	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Effet	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa
% d'élimination rénale	80 %	33 %	25 %	50 %
Type d'étude	PROBE (prospective, randomisée, open-label, événements évalués en aveugle)	Double aveugle	Double aveugle	Double aveugle
Nombre de patients	18.113	14.264	18.201	21.105
% de patients diabétiques	23 %	40 %	25 %	36 %

Dans ces quatre études de phase III randomisées, l'utilisation des NOACs est associée à une réduction relative de 19 % des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques, ainsi qu'à une réduction de 14 % de saignements majeurs, en comparaison avec la warfarine, tous patients confondus (non diabétiques et diabétiques).

La question du cas particulier des patients diabétiques souffrant de FA non-valvulaire a été étudiée dans une méta-analyse regroupant ces quatre études, le but étant de déterminer si le traitement anticoagulant (NOACs versus warfarine) devait être adapté dans le sous-groupe des patients diabétiques. En effet, le bénéfice des NOACs dans la réduction des événements thromboemboliques systémiques existe-t-il également chez des patients diabétiques souffrant de FA, et qu'en est-il de leur profil de sécurité, par rapport aux anti vitamine K (AVK) ? Cette méta-analyse a permis d'inclure un total de 18.134 patients diabétiques (9.123 traités par NOACs et 9.011 traités par warfarine) et 40.454 non-diabétiques (20.216 traités par NOACs et 20.238 traités par warfarine). Il s'avère finalement que l'efficacité de la prévention thrombo-embolique par les NOACs est supérieure à celle de la warfarine, ainsi que leur profil de sécurité d'utilisation (nombre de complications hémorragiques), indépendamment de la présence ou non d'un diabète. Cette méta-analyse nous montre également que l'utilisation d'une anticoagulation par NOAC ou warfarine chez des patients diabétiques diminue l'incidence d'événements thromboemboliques à des valeurs similaires à celles de patients non-diabétiques, d'où l'intérêt d'anticoaguler tout patient diabétique souffrant de FA. Les NOACs sont, comme cités précédemment, associés à une réduction de l'incidence des hémorragies majeures et des hémorragies intracrâniennes par rapport à la warfarine, indépendamment de la présence ou non d'un diabète. Il est tout de même intéressant de noter qu'en valeur absolue, la réduction des hémorragies chez des patients traités par NOACs par rapport aux patients traités par warfarine était de 43 % chez les diabétiques et de 53 % chez les non diabétiques, ceci pouvant s'ex-

pliquer par le fait que le diabète en soi prédispose aux hémorragies. Enfin, cette méta-analyse montre que la présence d'un diabète dans une population souffrant de FA est associée à un risque relatif supérieur de 32 % et à un risque absolu supérieur de 1,3 % de décès pour cause vasculaire. Dans le groupe de patients diabétiques traités par NOACs, on a observé une diminution du risque relatif de 17 % de décès pour cause vasculaire par rapport au groupe traité par warfarine, soit une réduction du risque absolu de 1,02 % (contre 0,27 % chez les non diabétiques).

Cette méta-analyse met donc en lumière l'efficacité et la sécurité d'utilisation des NOACs chez les diabétiques souffrant de FA non valvulaire, en comparaison à la warfarine. Si on compare les différents NOACs entre eux, il est important de citer l'étude ENGAGE AF-TIMI 48⁸, dans laquelle le TTR (temps dans le range thérapeutique d'INR) dans le bras de patients traités par warfarine était mieux contrôlé que dans les études RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE. Ici encore, l'utilisation d'edoxaban était associée à une réduction des saignements majeurs, indépendamment du statut diabétique. Par ailleurs, il a été montré que l'edoxaban est le seul NOAC associé à une réduction significative des événements hémorragiques chez les patients diabétiques.

ANTICOAGULATION ET INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Qu'en est-il de l'impact des traitements anticoagulants chez des patients souffrant d'insuffisance rénale ? Il s'avère que les AVK sont associés à l'augmentation du risque de développer des néphropathies, en favorisant l'apparition de calcifications réno-vasculaires. La progression de cette atteinte rénale est liée à l'inhibition de la protéine vitamine K-dépendante Gla de la matrice, impliquée dans le remodelage vasculaire⁹. Ceci est un point-clé à considérer, étant donné que le diabète est associé à une prévalence accrue de néphropathie et de maladie rénale chronique¹⁰). Concernant les NOACs, il est important de noter que leur utilisation

est limitée en fonction de la valeur de la clairance de la créatinine, le dabigatran ayant une élimination rénale de 80 %, le rivaroxaban de 33 %, l'apixaban de 25 % et finalement l'endoxaban de 50 %. Les quatre études randomisées-contrôlées sur les NOACs ont montré leur efficacité et leur sécurité d'utilisation en comparaison à la warfarine chez les patients dont la clairance de la créatinine était supérieure à 30 ml/min (estimée par l'équation de Cockcroft-Gault)⁷. Les patients dont la clairance était < 30 ml/min ont été exclus de ces études de phase 3, nous laissant ainsi en manque de données complètes sur l'efficacité et la sécurité des NOACs chez les insuffisants rénaux chronique de stade 4 et 5, incluant ainsi une large quantité de patients diabétiques souffrant d'insuffisance rénale avancée.

LE CAS PARTICULIER DE L'ARTÉRIOPATHIE OBLITÉRANTE DES MEMBRES INFÉRIEURS

Un dernier point à aborder est le risque d'AOMI chez les patients diabétiques souffrant de FA. Il s'avère que les NOACs sont associés à une réduction du risque de développer un évènement indésirable majeur au niveau des membres inférieurs, par rapport aux patients diabétiques souffrant de FA et traités par warfarine¹¹.

BIBLIOGRAPHIE

- Kreutz R, Camm AJ, Rossing P. Concomitant diabetes with atrial fibrillation and anticoagulation management considerations. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Supplement_O):O78-86.
- Plitt A, McGuire DK, Giugliano RP. Atrial fibrillation, type 2 diabetes, and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants : a review. *JAMA Cardiol.* 2017;2:442-8.
- Echouffo-Tcheugui JB, Shrader P, Thomas L, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW *et al.* Care patterns and outcomes in atrial fibrillation patients with and without diabetes: ORBIT-AF registry. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1325-35.
- Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A *et al.* ; ADVANCE Collaborative Group. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J.* 2009;30:1128-35.
- ESC 2020 Guidelines for the diagnosis and the management of atrial fibrillation. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ *et al.* ; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498.
- Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33:e2876.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L *et al.* ; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39:1330-93.
- Plitt A, Ruff CT, Goudev A, Morais J, Ostojic MC, Grosso MA *et al.* Efficacy and safety of edoxaban in patients with diabetes mellitus in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol.* 2020;304:185-91.
- Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, Noseworthy PA. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2621-32.
- Winocour PH. Diabetes and chronic kidney disease: an increasingly common multimorbid disease in need of a paradigm shift in care. *Diabet Med.* 2018;35:300-5.
- Baker WL, Beyer-Westendorf J, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, Sood NA, Coleman CI. Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin for prevention of major adverse cardiovascular or limb events in patients with non-valvular atrial fibrillation and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metabol.* 2019;21:2107-14.

Travail reçu le 23 mars 2021 ; accepté dans sa version définitive le 24 mars 2021.

CORRESPONDANCE :

R. CASADO ARROYO
Hôpital Erasme
Service de Cardiologie
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles
E-Mail : Ruben.Casado.Arroyo@erasme.ulb.ac.be