Nouveaux anticoagulants

Mise à jour 2014

Jean-François Roux, MD
Cardiologue-électrophysiologiste

UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

CHUS

Conflits d'intérêt

FABRICANT	PARTICIPATION
Boeringher-Ingelheim	Présentateur / Comité consultatif
Bayer	Présentateur / Comité consultatif
BMS	Présentateur / Comité consultatif
Pfizer	Présentateur / Comité consultatif

FA et risque d'AVC

- Augmente de 5 fois le risque d'AVC[1,2,3]
  - 2.5 – 4.5%/ an en moyenne
- 15-20 % des AVC surviennent chez patients connus pour FA[1,4]
- Le risque d'AVC est le même que la FA soit paroxystique ou persistante[5]

1. Afib Investigation Group. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449-1457
2. Wolf PA, et al. *Stroke* 1991;22:983-988
3. Savelieva I, et al. *Ann Med* 2007;39:371-391
4. Singer DE, et al. *Chest* 2008;133:546S-592S
5. Rosamond W et al. *Circulation.* 2008;117:e25–146s

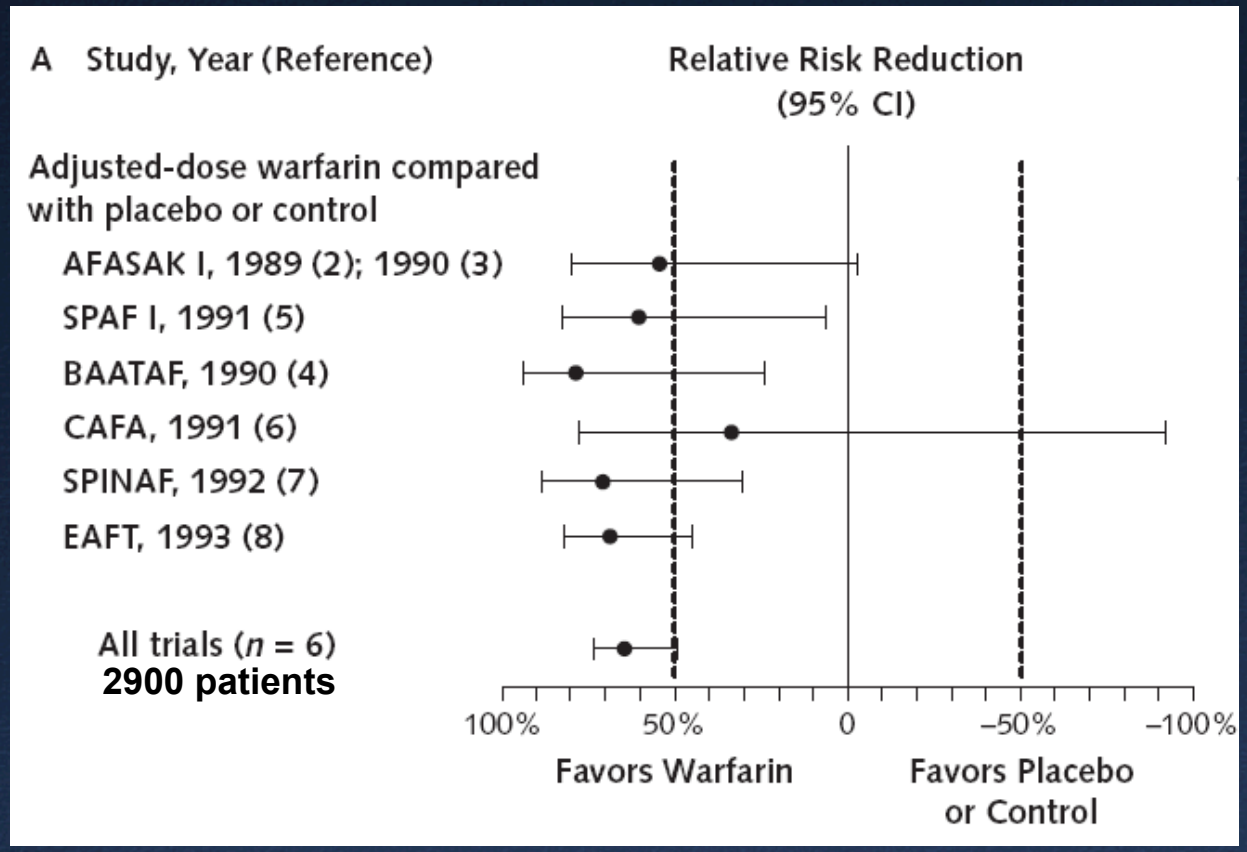
AVC emboliques

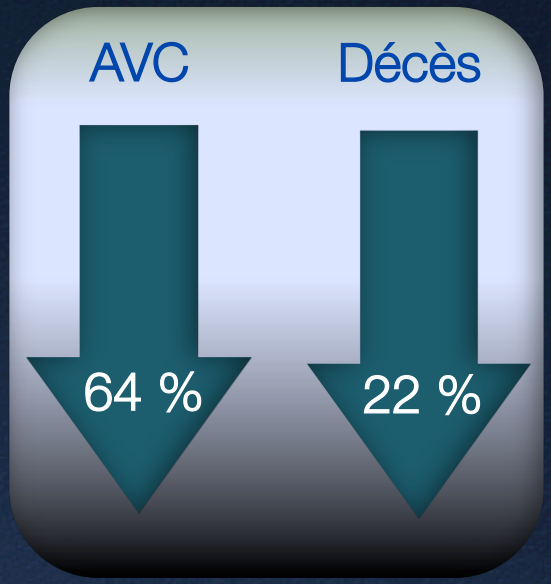
- Tendance à occlure des branches proximales
- Multiples territoires vasculaires peuvent être impliqués
- Atteignent souvent le cortex cérébral

Kelley RE et al. Southern Med Journ 2003;96:343-349

Réduction des AVC avec Warfarine

Méta-analyse de 6 études (2900 patients)

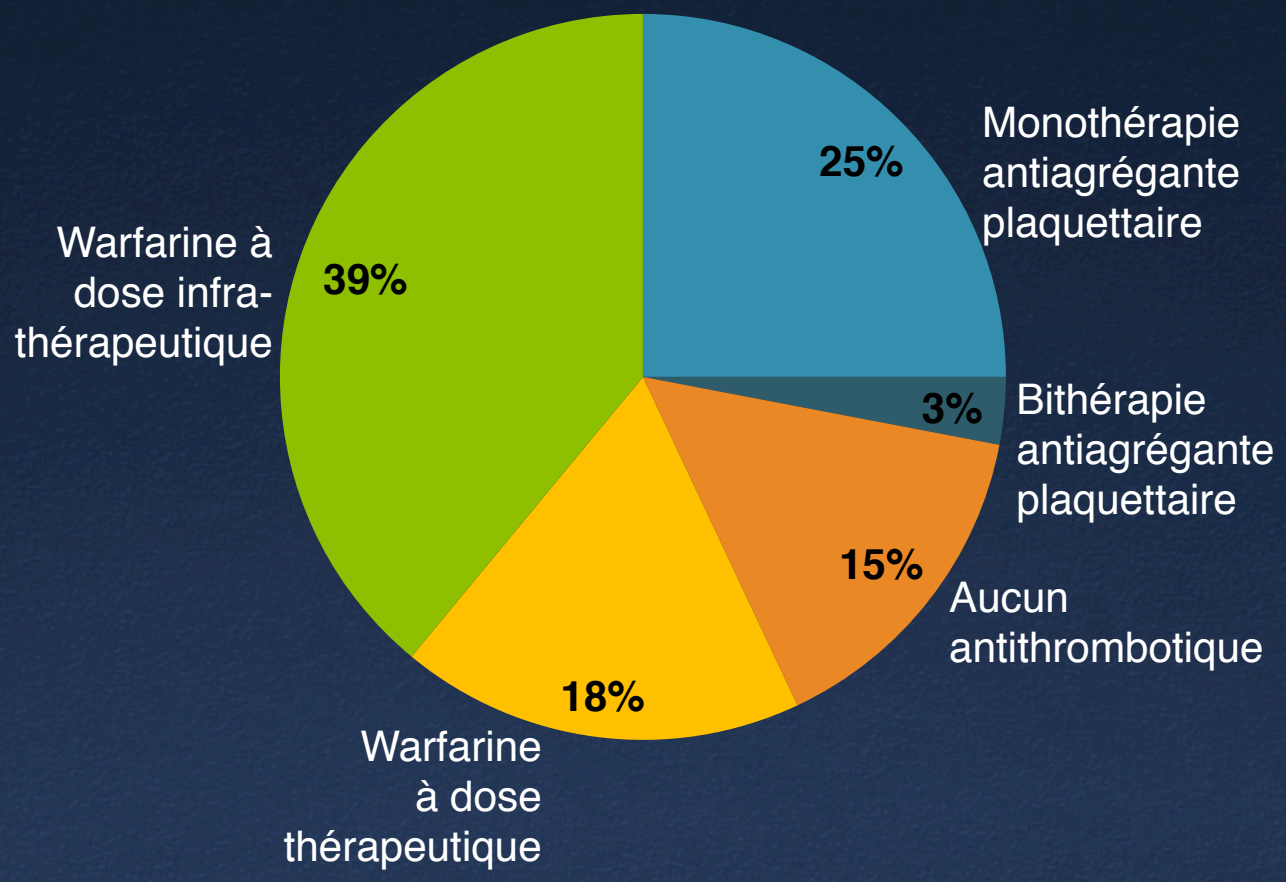




Effet de la Warfarine par rapport au placebo

Hart et al. *Ann Intern Med. 2007;146:857–867*

Anticoagulation inadéquate chez les patients avec FA à risque élevé d'événement embolique



Gladstone DJ et al. *Stroke* 2009; 40:235-240

Nouveaux antiocoaguants…

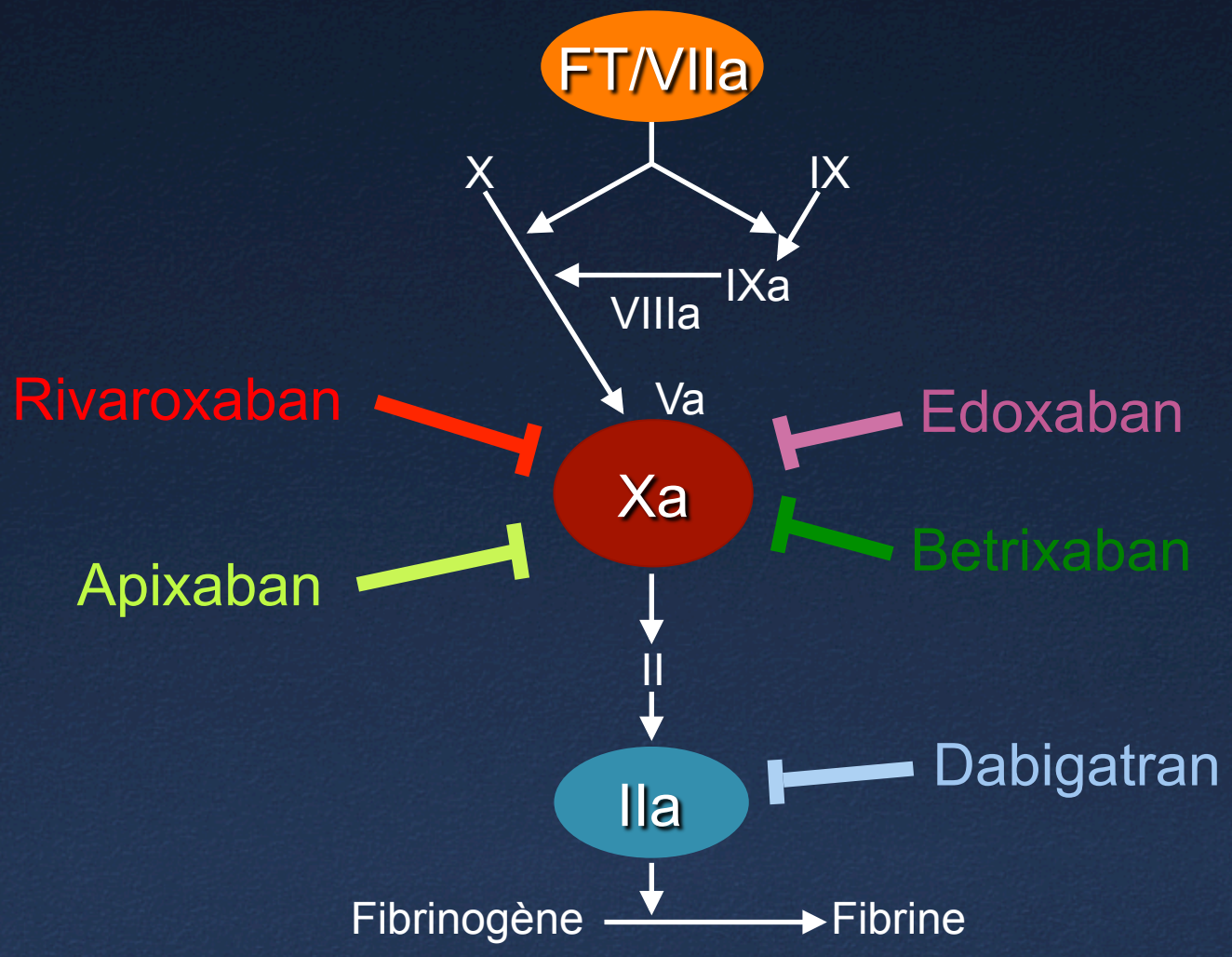
CAN WE LOOK FORWARD TO BETTER ANTICOAGULANTS THAN HEPARIN AND DICUMAROL?

KARL PAUL LINK,
University of Wisconsin,
Madison, Wisc.

March 26, 1949 CHICAGO MEDICAL SOCIETY BULLETIN

Une quête qui ne date pas d'hier…

Nouveaux anticoagulants



Nouveaux anticoagulants

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mécanisme d'action	Inhibition directe du facteur II	Inhibition directe du facteur Xa	Inhibition directe du facteur Xa	Inhibition directe du facteur Xa
Temps Cmax	2h	2-4h	2-3h	1-2h
T½	8-17 h	5-13 h	9-14 h	9-11h
Schéma posologique	BID	DIE	BID	DIE
Excrétion rénale	80%	33%	25%	50%
Interaction	P-gp	3A4/P-gp	3A4/P-gp	3A4/P-gp

Grandes études cliniques

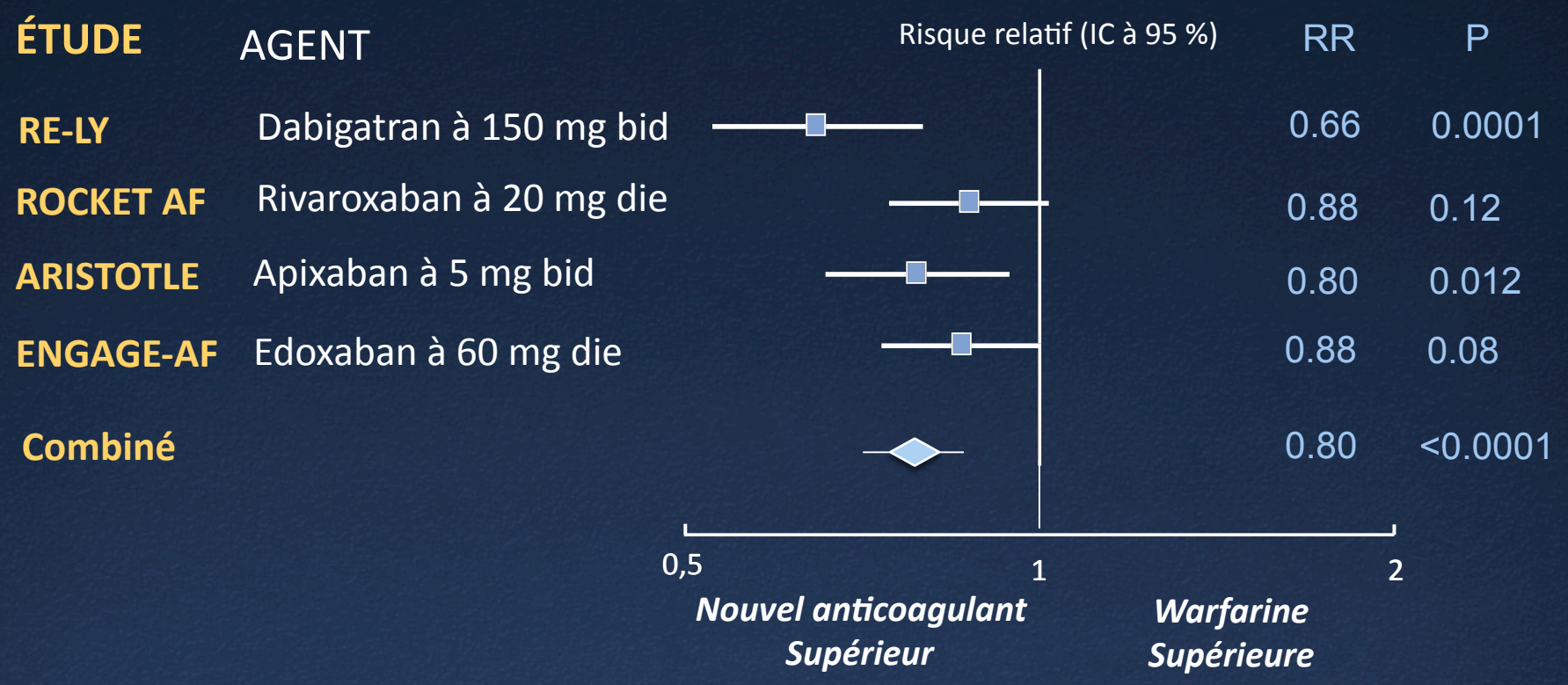
Grandes études cliniques

	RE-LY[1]	ROCKET AF[2]	ARISTOTLE[3]	ENGAGE-AF[4]
N^{bre} de patients	18 113	14 264	18 201	21 105
Objectif statistique	Non-infériorité	Non-infériorité	Non-infériorité	Non-infériorité
Médicaments à l'étude	Deux doses de dabigatran à double insu	Rivaroxaban à double insu	Apixaban à double insu	Edoxaban à double insu
Témoin	Warfarine en mode ouvert (INR : 2-3)	Warfarine à double insu (INR : 2-3)	Warfarine à double insu (INR : 2-3)	Warfarine à double insu (INR : 2-3)
Profil de risque selon le score $CHADS_2$	▪ ≤ 1 : 31,9 % ▪ 2 : 35,6 % ▪ ≥3 : 32,4 % Moyenne = 2,1	▪ ≤ 1 : < 1 % ▪ 2 : 13,0 % ▪ ≥3 : 86,9 % Moyenne = 3,5	▪ ≤ 1 : 34,0 % ▪ 2 : 35,8 % ▪ ≥3 : 30,2 % Moyenne = 2,1	▪ ≤ 1 : < 1% ▪ 2 : 47% ▪ ≥ 3: 53% Moyenne = 2,8
Âge médian	71,5 ans	73 ans	70 ans	72 ans
Suivi médian	2,0 ans	1,9 an	1,8 an	2,8 ans

1. Connolly et al. NEJM 2009; 2. Patel et al. NEJM 2011; 3. Granger et al. NEJM 2011; 4. Giugliano et al. NEJM 2013

Méta-analyse
Nouveaux anticoagulants vs warfarine

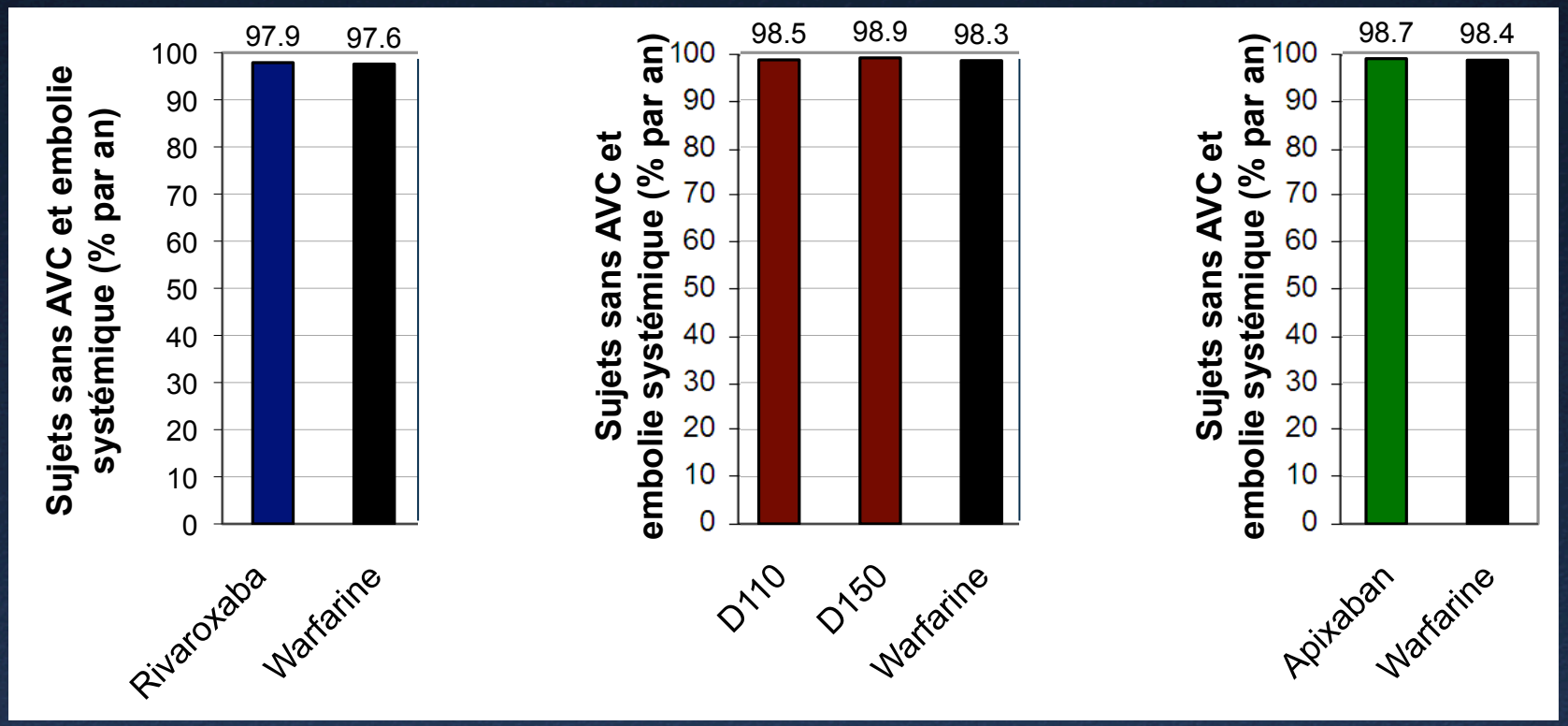
Risque relatif d'AVC et embolies systémiques



Ruff et al. The Lancet 2014;383:955-962

Nouveaux anticoagulants vs warfarine

Sujets sans AVC et embolie systémique (% par an)

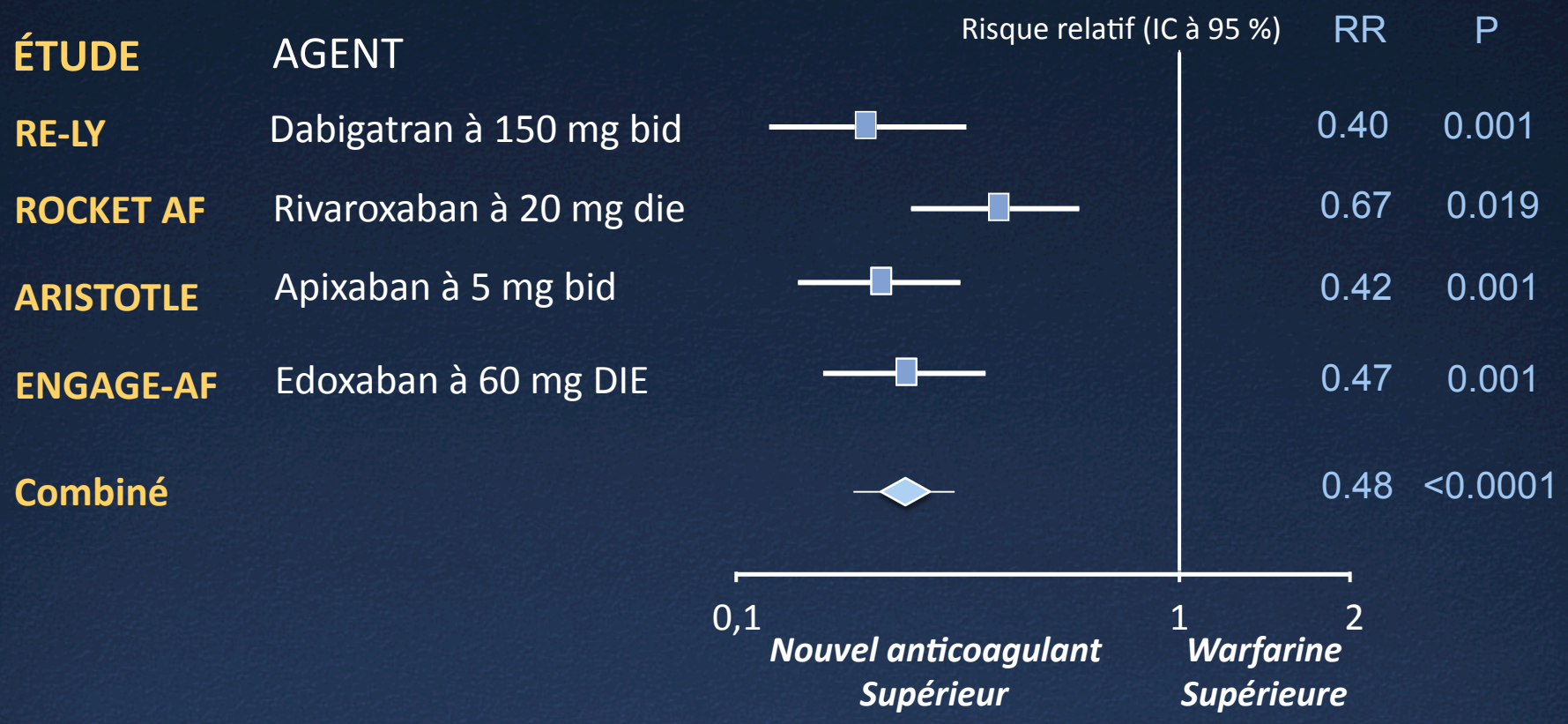


ROCKET AF[1] RE-LY[2] ARISTOTLE[3]

1.Patel et coll. *N Engl J Med* 2011; 2. Connolly et coll. *N Engl J Med* 2009;361; 3.Granger et coll. *N Engl J Med* 2011.

Méta-analyse
Nouveaux anticoagulants vs warfarine

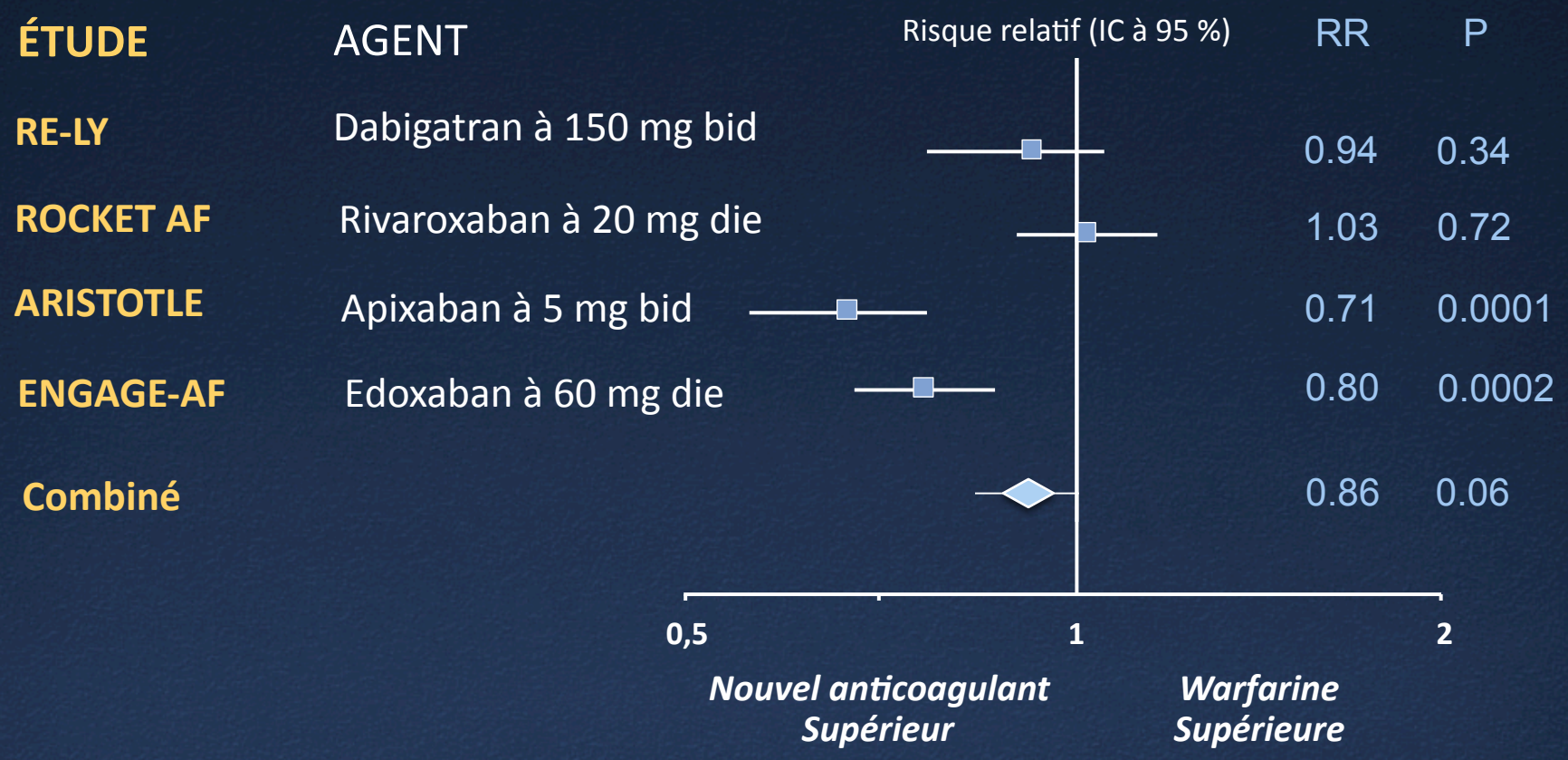
Risque relatif de saignement intracrânien



Ruff et al. The Lancet 2014;383:955-962

Méta-analyse
Nouveaux anticoagulants vs warfarine

Risque relatif de saignement majeur

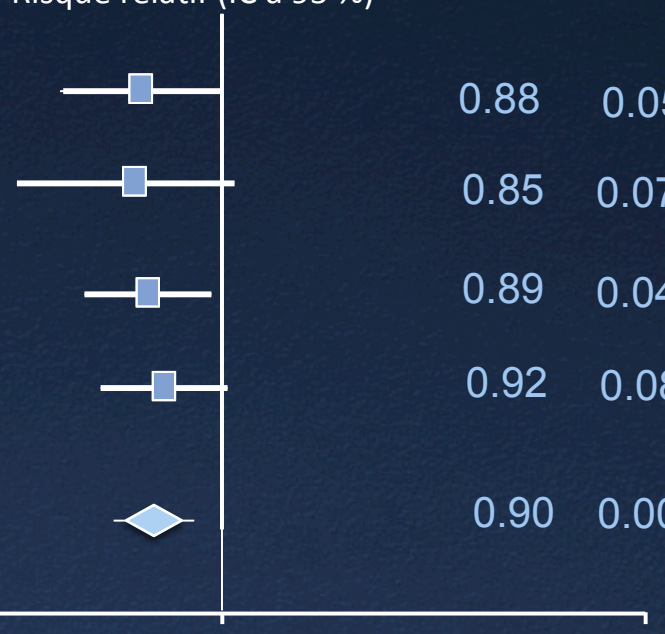


Ruff et al. The Lancet 2014;383:955-962

Méta-analyse
Nouveaux anticoagulants vs warfarine

Risque relatif de mortalité totale

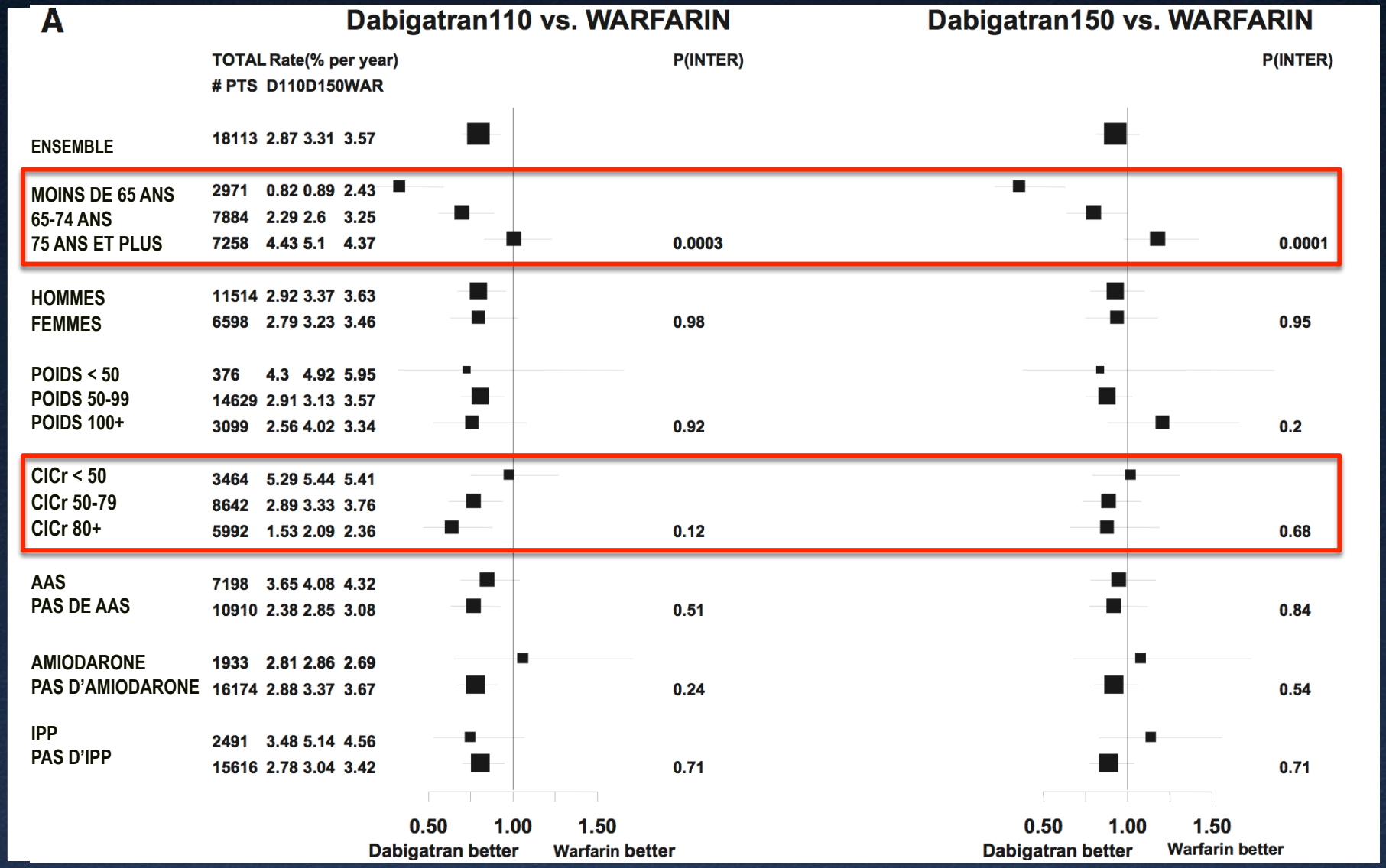
ÉTUDE	AGENT	RR	P
RE-LY	Dabigatran à 150 mg bid	0.88	0.051
ROCKET AF	Rivaroxaban à 20 mg die	0.85	0.070
ARISTOTLE	Apixaban à 5 mg bid	0.89	0.047
ENGAGE-AF	Edoxaban à 60 mg DIE	0.92	0.080
Combiné		0.90	0.003



Ruff et al. The Lancet 2014;383:955-962

Risque de saignement

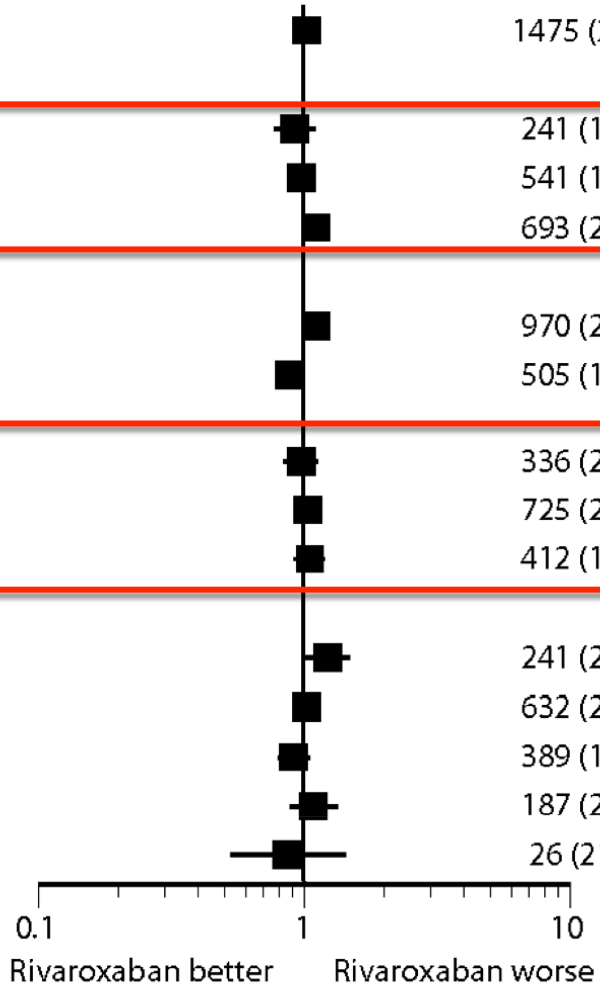
RE-LY: Saignements majeurs par sous-groupes



Eikelboom et al. *Circulation 2011:163-2363-2372*

ROCKET: Saignements majeurs par sous-groupes

Major and Non-Major Clinically Relevant Bleeding While on Treatment		Rivaroxaban	Warfarin	HR (95% CI)	P-value*
Overall		1475 (20.74)	1449 (20.34)	1.03 (0.96, 1.11)	
Age	<65	241 (14.64)	260 (15.83)	0.93 (0.78, 1.11)	0.118
	65 to 75	541 (19.48)	556 (19.99)	0.98 (0.87, 1.10)	
	>75	693 (25.78)	633 (23.43)	1.12 (1.00, 1.25)	
Sex	Male	970 (22.60)	898 (20.89)	1.12 (1.02, 1.22)	0.004
	Female	505 (17.91)	551 (19.50)	0.89 (0.79, 1.01)	
CrCl (mL/min)	<50	336 (22.37)	342 (23.17)	0.98 (0.84, 1.14)	0.735
	50 to 80	725 (21.88)	719 (21.09)	1.04 (0.93, 1.15)	
	>80	412 (18.01)	388 (17.40)	1.06 (0.92, 1.21)	
CHADS2	2	241 (26.11)	208 (22.32)	1.24 (1.03, 1.50)	0.121
	3	632 (20.74)	636 (20.15)	1.03 (0.92, 1.15)	
	4	389 (18.64)	402 (20.12)	0.92 (0.80, 1.06)	
	5	187 (20.11)	165 (18.77)	1.09 (0.89, 1.35)	
	6	26 (21.14)	38 (24.05)	0.87 (0.53, 1.44)	

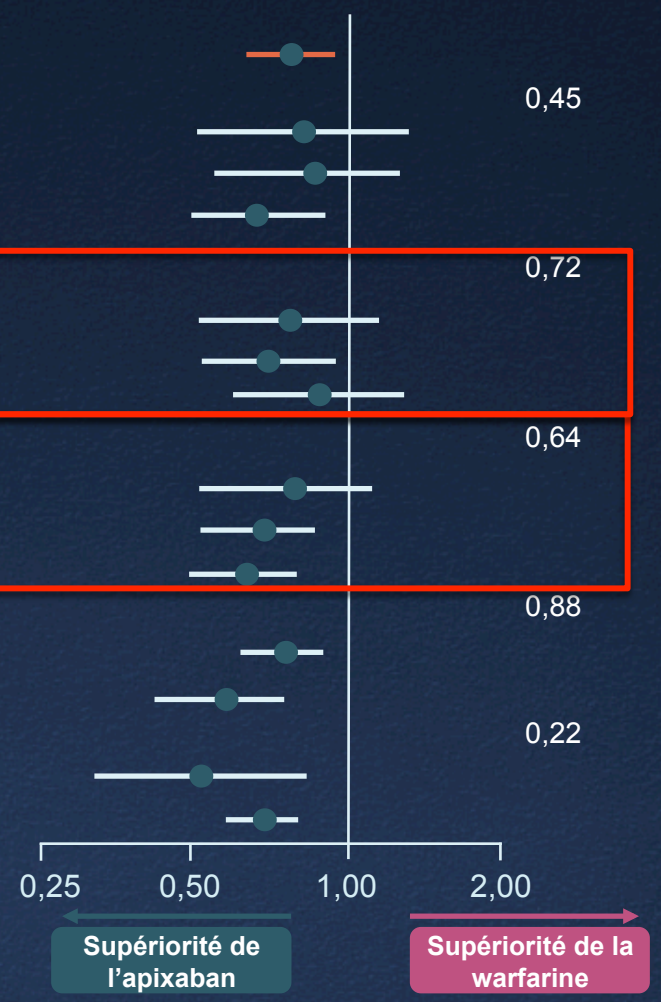


*P-value for interaction

Patel et al. *NEJM 2011;365:883-891*

ARISTOTLE: Saignements majeurs par sous-groupes

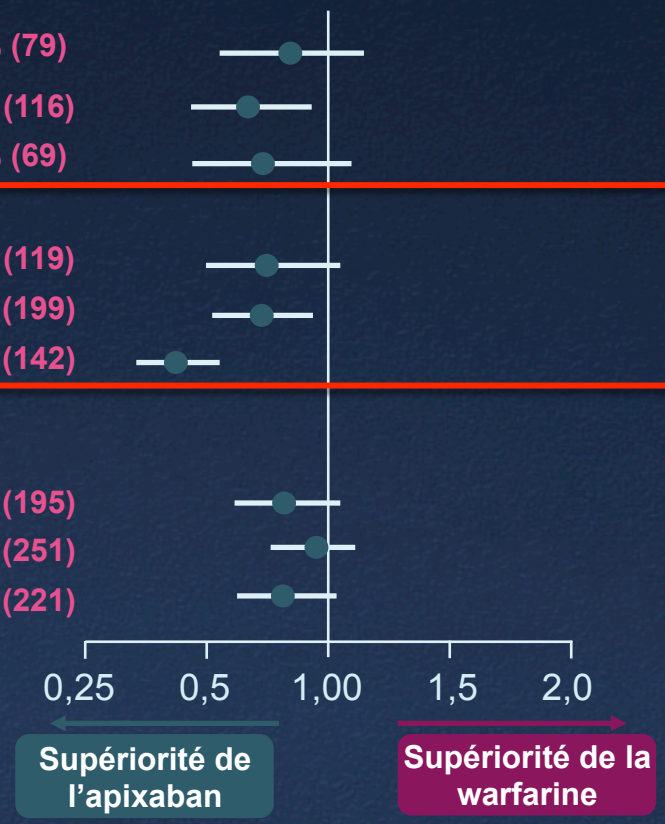
Caractéristique	Nbre de patients	Apixaban	Warfarine	OR (IC à 95 %)	p
		Nbre de manifestations (%/an)			
Population totale	**18 201**	**212 (1,27)**	**265 (1,60)**		
Score $CHADS_2$					0,45
≤ 1	6183	44 (0,7)	51 (0,9)		
2	6516	74 (1,2)	82 (1,4)		
≥ 3	5502	94 (1,9)	132 (2,8)		
Degré d'insuffisance rénale					0,72
Modérée ou grave	3017	54 (2,1)	69 (2,7)		
Légère	7587	87 (1,2)	116 (1,7)		
Inexistante	7518	70 (1,0)	79 (1,1)		
Âge					0,64
< 65 ans	5455	56 (1,2)	72 (1,5)		
65 à < 75 ans	7030	120 (2,0)	166 (2,8)		
≥ 75 ans	5655	151 (3,3)	224 (5,2)		
Sexe					0,88
Masculin	11 747	225 (2,3)	294 (3,0)		
Féminin	6393	102 (1,9)	168 (3,3)		
Poids					0,22
≤ 60 kg	1978	36 (2,3)	62 (4,3)		
> 60 kg	16 102	290 (2,1)	398 (3,0)		



Granger et al. *NEJM 2011;365:981-992*

ARISTOTLE : Efficacité et innocuité selon la clairance de la créatinine

	Apixaban	Warfarine	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
	N^bre de manifestations (%/an)			
AVC / embolie systémique				
eFG > 80 mL/min[1]	0,99 % (70)	1,12 % (79)		
eFG > 50-80 mL/min[2]	1,24 % (87)	1,69 % (116)		0,705
eFG ≤ 50 mL/min[3]	2,11 % (54)	2,67 % (69)		
Saignement majeur				
eFG > 80 mL/min[1]	1,46 % (96)	1,84 % (119)		
eFG > 50-80 mL/min[2]	2,45 % (157)	3,21 % (199)		0,03
eFG ≤ 50 mL/min[3]	3,21 % (73)	6,44 % (142)		
Mortalité toutes causes confondues				
eFG > 80 mL/min[1]	2,33 % (169)	2,71 % (195)		
eFG > 50-80 mL/min[2]	3,41 % (244)	3,56 % (251)		0,627
eFG ≤ 50 mL/min[3]	7,12 % (188)	8,30 % (221)		



[1] n = 7518 (41 %)
[2] n = 7587 (42 %)
[3] n = 3017 (17 %)

Hohnloser *et al*. *Eur Heart J* 2012;33:2821-2830

Saignements périopératoires

4591 patients ayant eu une procédure invasive durant l'étude RE-LY

	Temps médian d'arrêt avant procédure (h)	Taux de saignement majeur	Taux de saignement majeur si chirurgie urgente (n=359)
Dabigatran 110 mg bid	49 (35-85)	3.8% (p=0.28 vs warfarine)	17.8% (p=0.47 vs warfarine)
Dabigatran 150 mg bid	49 (35-85)	5.1% (p=0.58 vs warfarine)	17.7% (p=0.44 vs warfarine)
Warfarine	114 (87-144)	4.6%	21.6%

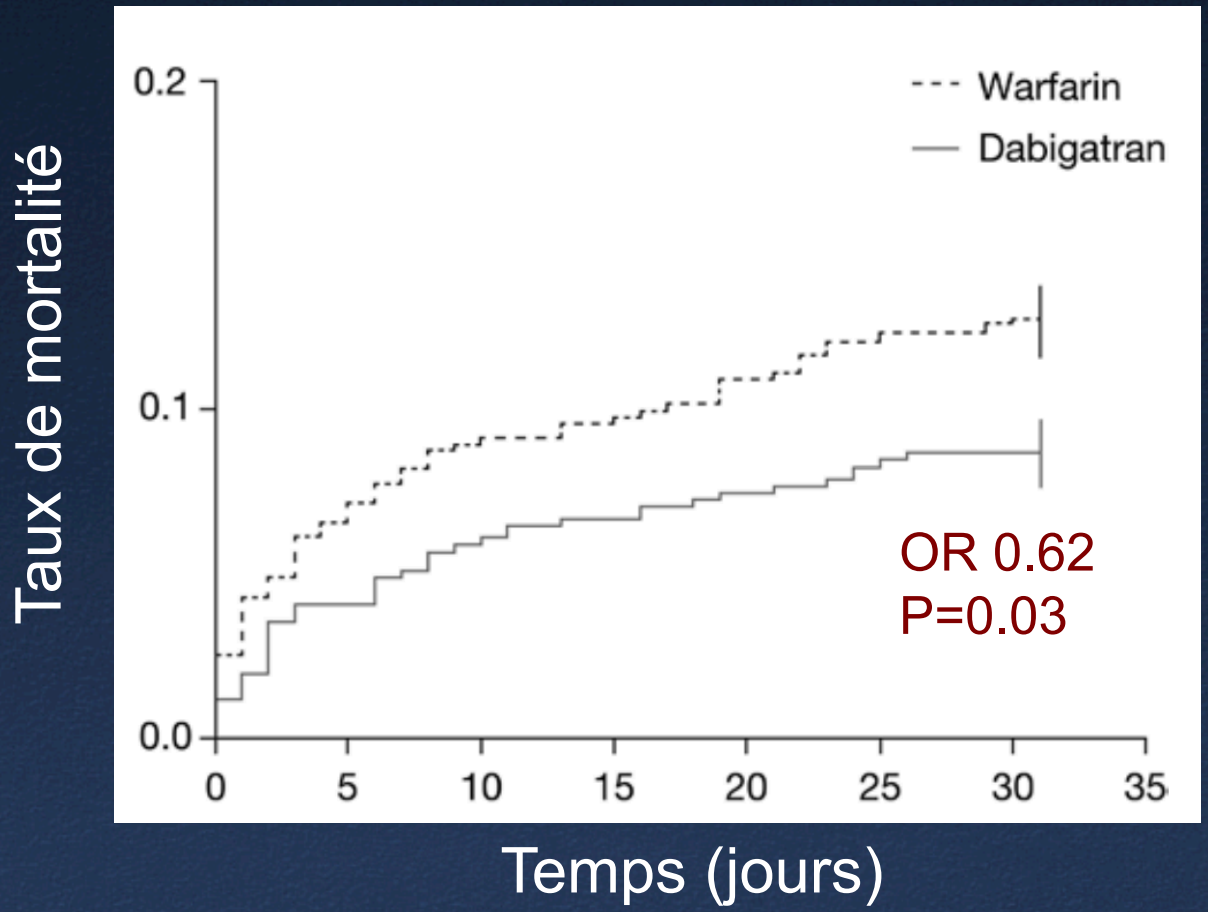
Healey et al. Circulation *2012;126:343-348*

Saignements majeurs
Études de phase III avec dabigatran

Caractéristiques des patients	Dabigatran	Warfarine	Valeur *p*
Patients avec hémorragie majeure, n (%)	627 (3,7 %)	407 (4,1 %)	
Âge moyen (ÉT)	75,3 (7,3)	71,8 (10,3)	<0,0001
Sexe masculin, n (%)	404 (64,4)	268 (65,9)	0,66
Poids corporel en kg moyen (ÉT)	81,8 (19,6)	81,2 (20,5)	0,63
ClCr en mL/min médiane (écart)	53 (5 à 199)	62 (7 à 239)	<0,0001
AAS, n (%)	194 (30,9)	100 (24,6)	0,026
Clopidogrel, n (%)	12 (1,9)	7 (1,7)	1,0
Trithérapie, n (%)	23 (3,7)	14 (3,4)	0,93
AINS, n (%)	81 (12,9)	34 (8,4)	0,023

Majeed A. *et al. Circulation* 2013;128:2325-2332

Saignements majeurs
Effet sur la mortalité



Majeed A. *et al. Circulation* 2013;128:2325-2332

Saignements intracraniens

Taux de mortalité des 154 patients ayant présenté un saignement intracranien dans RE-LY

	Mortality Rates†		
	Warfarin, % (n/n)	Dabigatran 150 mg, % (n/n)	Dabigatran 110 mg, % (n/n)
All intracranial	36% (32/90)	35% (13/37)	41% (11/27)
Traumatic	31% (5/16)	30% (3/10)	20% (1/5)
Subarachnoid	38% (3/8)	50% (1/2)	0% (0/3)
Spontaneous	75% (3/4)	100% (1/1)	0% (0/1)
Traumatic	0% (0/4)	0% (0/1)	0% (0/2)

Hart et al. Stroke *2012;43:1511-1517*

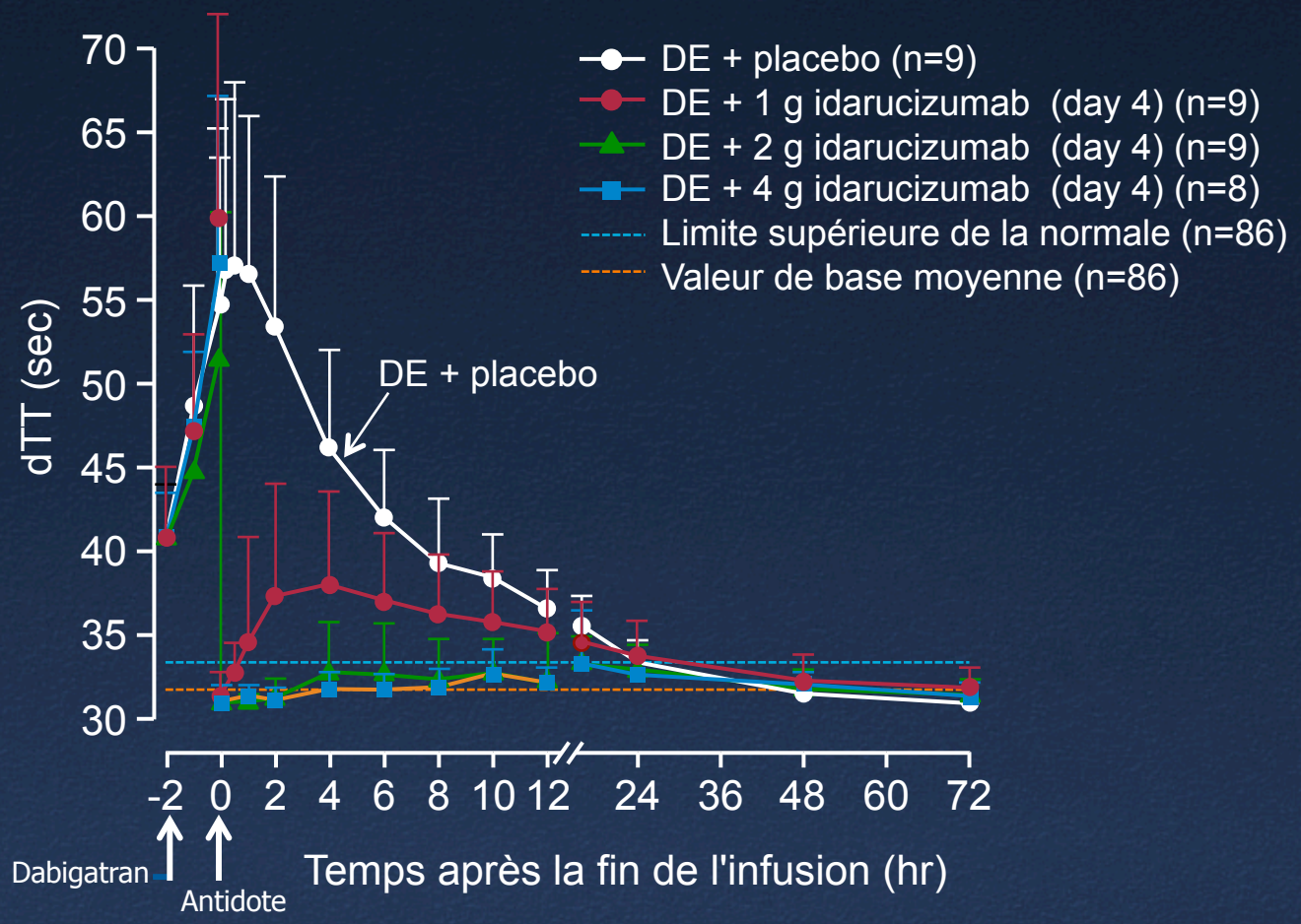
Antidotes en développement

Antidote pour le Dabigatran (Idarucizumab)

- Anticorps de souris humanisé (aDabi-Fab)
- Affinité pour le dabigagran ~350x plus élevée que la thrombine
- Demi-vie courte (4.5h – 9h)
- Pas de cible endogène
- Absence d'effet pro-thrombotique

Idarucizumab

Étude de phase I chez l'humain



Glund S et al. Presenté à l'AHA 2013; Abstract 17765

Idarucizumab

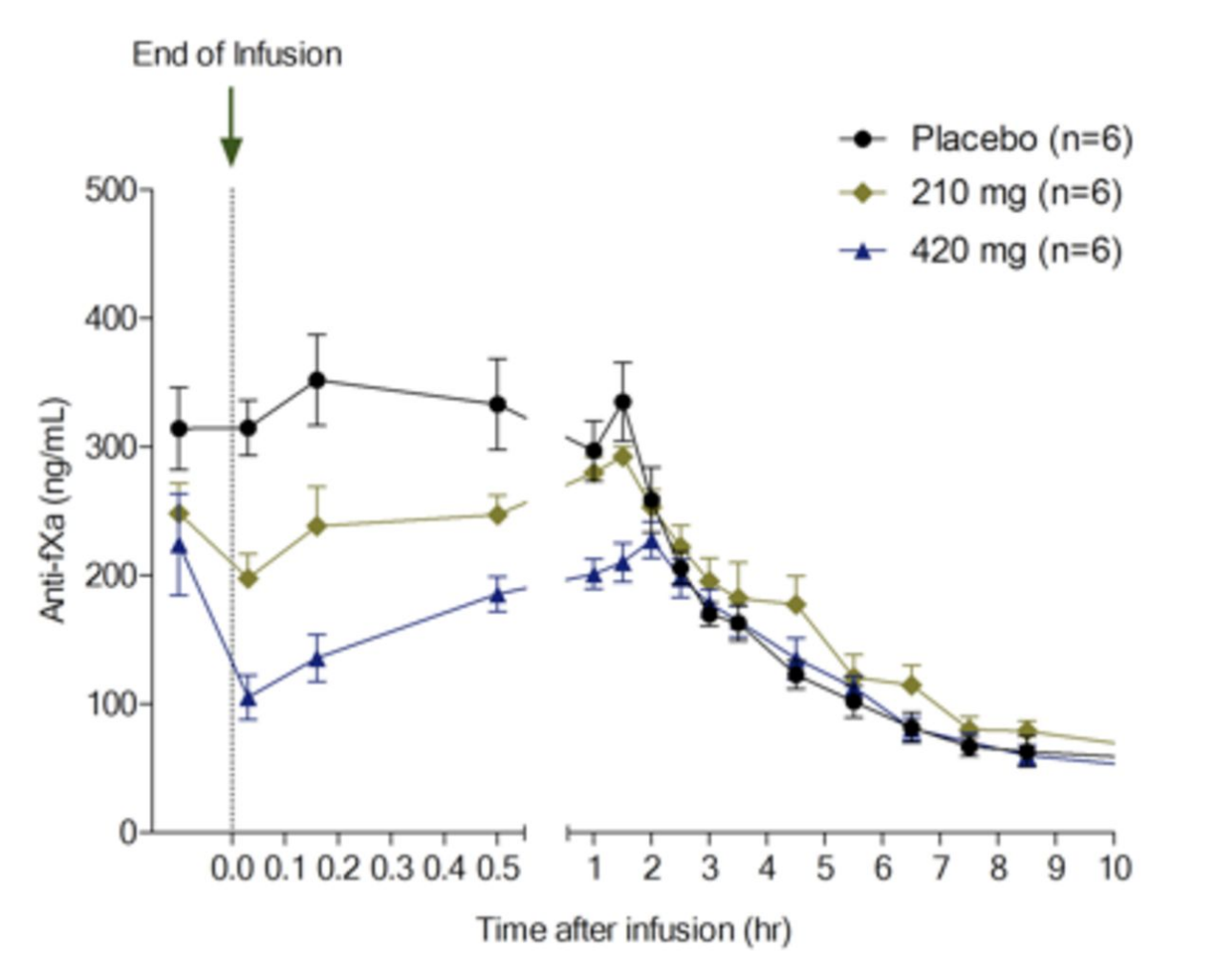
- Études de phase I et II terminées
- Étude de phase III (REVERSE-AD)
  - 28/250 patients enrôlés
- Date possible d'approbation: fin 2015

Antidote pour les anti-Xa (Andexanet Alpha)

- Forme recombinante modifiée du facteur Xa
- Se lie aux inhibiteurs du facteur Xa (Rivaroxaban, Edoxaban, Apixaban) avec une affinité similaire au facteur Xa engogène
- Ne peut s'assembler en complexe prothrombinase
- Absence d'effet prothrombotique

Lu et al. Nat Med 2013. 9:3; 446-453.

Andexanet Alpha
Étude de phase I chez l'humain



Crowther M et al. Blood 2013;122:3636

Andexanet Alpha

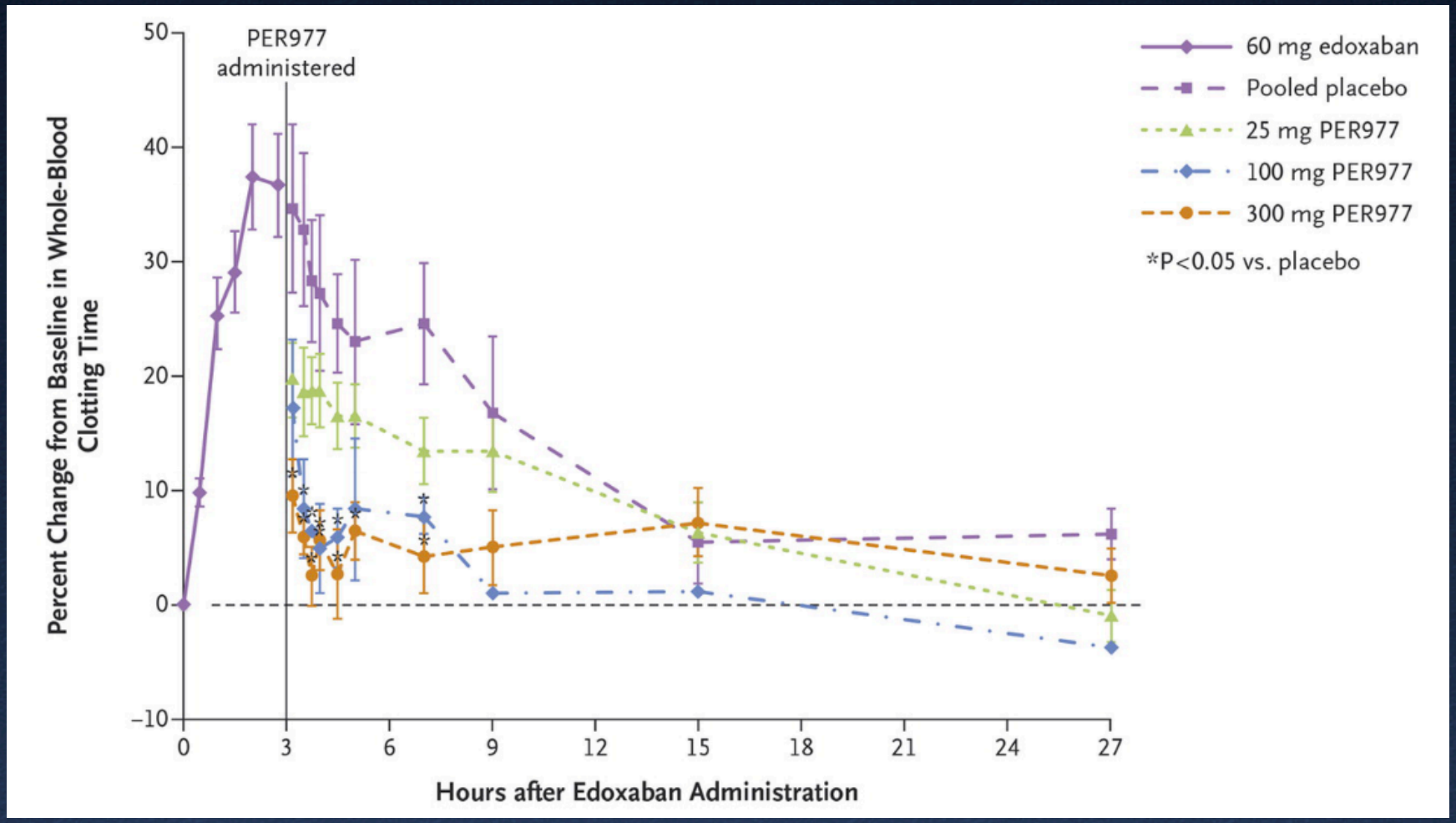
- Études de phase I et II terminées
- Études de phase III annoncées
  - ANNEXA-A
  - ANNEXA-R
  - ANNEXA-E
- Date possible d'approbation: 2016

PER977

- Molécule hydrophilique qui se lie au fondaparinux, aux HBPM et aux NACO
- Permet de renverser rapidement l'effet anticoagulant de l'apixaban, du rivaroxaban, du dabigatran et de l'edoxaban

Ansell JE et al. NEJM 2014/11

PER977



Ansell JE et al. NEJM 2014/11

Données en usage réel

Limitation des données en usage réel

- Les codes diagnostics ne sont pas toujours bien définis
- Les comorbidités ne sont pas toujours rapportées
- Les effets secondaires des nouveaux médicaments sont plus susceptibles d'être rapportés (Effet Weber)
- Des différences systématiques entre les groupes de patients sont inévitables

Données en usage réel

Données FDA
Programme Mini-Sentinel

Intracranial and Gastrointestinal Bleeding Events in New Users of Dabigatran and Warfarin from the Mini-Sentinel Distributed Database, October 2010 through December 2011.*

Analysis	Dabigatran			Warfarin		
	No. of Patients	No. of Events	Incidence *no. of events/ 100,000 days at risk*	No. of Patients	No. of Events	Incidence *no. of events/ 100,000 days at risk*
Gastrointestinal hemorrhage						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,599	16	1.6	43,541	160	3.5
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,195	19	1.6	119,940	338	3.1
Intracranial hemorrhage						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,587	8	0.8	43,594	109	2.4
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,182	10	0.9	120,020	204	1.9

Ross et al. NEJM 2013;368:1272-1274

Rapport de l'INESSS sur l'utilisation du Dabigatran

- Étude de cohorte prospective
- Patients ayant reçu Dabigatran vs Warfarine entre le 20 avril 2011 et le 19 avril 2013
- Données cliniques obtenues à partir de la base de données de la RAMQ

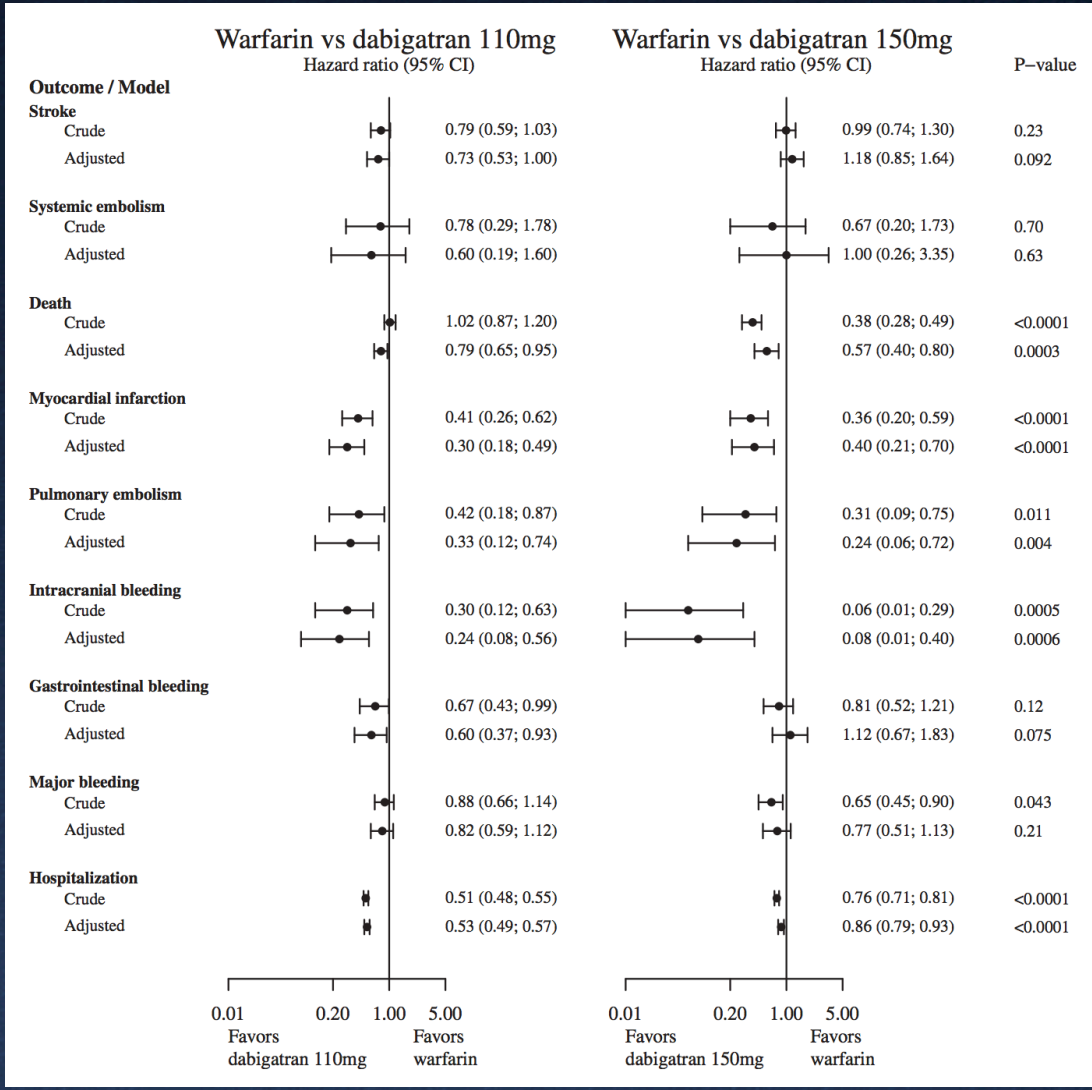
Rapport de l'INESSS sur l'utilisation du Dabigatran

	Dabigatran N=7680	Warfarine N=5160
AVC/embolie systémique	3.2%	9.3 %
Saignement majeur	2.8%	2.8%
Hospitalisation	35.0%	68.2%
Mortalité totale	3.0%	5.2%
Persistance à 12 mois	78%	56%

INESSS mars 2013

Registre Danois

- 4978 patients sous Dabigatran
- 8936 patients sous Warfarine
- Cohortes appariées 1:2
- Régression logistique multivariée



Larsen et al. JACC 2013;61:2264

Données FDA
Mise à jour 2014

- Patients ≥ 65 ans couverts par Medicare
- Anticoagulation avec Dabigatran ou Warfarine pour FA non valvulaire entre octobre 2010 et décembre 2012
- Patients appariés 1:1 selon caractéristiques cliniques

Graham et al. Circulation 2014/10 (Publication en ligne)

Données FDA
Mise à jour 2014

- Issues primaires
  - AVC ischémiques
  - Saignements majeurs
  - Infarctus du myocarde
- Issues secondaires
  - Saignements nécessitant une hospitalisation
  - Mortalité

Graham et al. Circulation 2014/10 (Publication en ligne)

Données FDA
Mise à jour 2014

- Analyse statistique
  - Cohortes appariées 1:1
  - Cox proportional hazards regression

Graham et al. Circulation 2014/10 (Publication en ligne)

Données FDA
Mise à jour 2014

- Résultats
  - 134414 patients
    - 18205 patients-années Dabigatran
    - 19382 patients-années Warfarine
  - 2715 issues cliniques
    - 475 AVC ischémiques
    - 1628 saignements majeurs
    - 612 infarctus du myocarde

Graham et al. Circulation 2014/10 (Publication en ligne)

Données FDA
Mise à jour 2014

	Nombre d'événements		Incidence par 1000 pts-années		HR	P
	Dabi	W	Dabi	W		
AVC ischémiques	205	270	11.3	13.9	0.8	0.02
Saignements majeurs	777	851	42.7	43.9	0.97	0.5
Digestifs	623	513	34.2	26.5	1.28	<0.001
Intracrâniens	60	186	3.3	9.6	0.34	<0.001
Intracérébraux	44	142	2.4	7.3	0.44	<0.001
Infarctus du myocarde	285	327	15.7	16.9	0.92	0.29
Saignements nécessitant hospitalisation	1079	1139	59.3	58.8	1.00	0.97
Mortalité	603	744	32.6	37.8	0.86	0.006

Graham et al. Circulation 2014/10 (Publication en ligne)

Données FDA
Mise à jour 2014

	Age-group (n)	Men Hazard ratio (95% CI)	Women Hazard ratio (95% CI)
Ischemic stroke			
	65-74 (55,761)	0.69 (0.42-1.14)	0.81 (0.51-1.31)
	75-84 (57,345)	0.98 (0.64-1.51)	0.89 (0.64-1.26)
	≥ 85 (21,308)	0.89 (0.41-1.90)	0.60 (0.40-0.91)
Intracranial hemorrhage			
	65-74 (55,761)	0.32 (0.15-0.68)	0.13 (0.04-0.44)
	75-84 (57,345)	0.27 (0.14-0.50)	0.59 (0.35-0.98)
	≥ 85 (21,308)	0.51 (0.18-1.48)	0.26 (0.12-0.56)
Major GI bleeding			
	65-74 (55,761)	0.83 (0.60-1.14)	0.99 (0.72-1.37)
	75-84 (57,345)	1.02 (0.79-1.31)	1.50 (1.20-1.88)
	≥ 85 (21,308)	1.55 (1.04-2.32)	2.18 (1.61-2.97)
Mortality			
	65-74 (55,761)	0.81 (0.62-1.05)	0.72 (0.52-0.99)
	75-84 (57,345)	0.73 (0.58-0.92)	0.82 (0.65-1.03)
	≥ 85 (21,308)	0.92 (0.64-1.33)	1.24 (0.96-1.60)

Graham et al. Circulation 2014/10 (Publication en ligne)

Mise à jour des recommandations canadiennes 2014

Définition de la FA non valvulaire

- La FA est considérée non valvulaire en l'absence de sténose mitrale rhumatismale, de prothèse valvulaire mécanique ou biologique, ou de réparation de la valve mitrale

	RE-LY	ROCKET	ARISTOTLE	ENGAGE-AF	CCS 2014	AHA/ACC/HRS 2014
Sténose mitrale rhumatismale	X Valvulo-pathie HD signif.	X Sténose mitrale HD signif.	X Sténose mitrale ≥ modérée	X Sténose mitrale ≥ modérée	X	X
Prothése mécanique	X	X	X	X	X	X
Bioprothèse	X	X	n/a	ok	X	X
Plastie mitrale	n/a	ok	n/a	ok	X	X

Verma et al. Can J Cardiol 2014

Anticoagulation – Algorithme décisionnel

Âge ≥ 65 ans → Oui → Anticoagulation orale

↓ Non

Antécédant d'AVC/ICT ou
Hypertension ou
Insuffisance cardiaque ou
Diabète

→ Oui → Anticoagulation orale

↓ Non

MCAS ou MVAS

→ Oui → ASA

↓ Non

Pas d'anti-thrombotique

Lorsqu'une anticoagulation est indiquée, la plupart des patients devraient recevoir un NACO

Verma et al. Can J Cardiol 2014

Score HAS-BLED

	Facteur de risque	Points
H	Hypertension (TAS > 160 mmHg)	1
A	Abnormal liver and renal function	1 ou 2
S	Stroke	1
B	Bleeding history, anemia	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (> 65 ans)	1
D	Drugs (ASA, AINS, corticosteroïdes) or Alcohol	1 ou 2

Pisters et al. *Chest 2010;138:1093-1100*

Score HAS-BLED

Score HAS-BLED	Risque annuel de saignement majeur* (%)
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5	12.50
6	0
7	--
8	--
9	--

*Saignement intracrânien, nécessitant hospitalisation, nécessitant transfusion, chute d'hémoglobine > 20g/L

Pisters et al. *Chest 2010;138:1093-1100*

Niveau d'évidence clinique pour les doses réduites

Étude	Agent	Dose	N (Total)	N (Haute dose)	N (faible dose)
RE-LY	Dabigatran	150 & 110 mg BID	18,113	150 mg 6076	110 mg 6015
ROCKET-AF	Rivaroxaban	20 / 15 mg QD	14,264	20 mg 7131	(15 mg) 1475
ARISTOTLE	Apixaban	5 / 2.5 mg BID	18,201	5 mg 9120	(2.5mg) 428

« À moins de raison spécifique, les patients doivent recevoir la dose normale »

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Recommandations pour doses réduites	Âge ≥75 ans Insuffisance rénale modérée (ClCr 30-49 mL/min)	Insuffisance rénale modérée (CrCl: 30-49 mL/min)	Si ≥2 facteurs de risque: • Âge ≥80 ans, • Poids ≤60 kg, • Créatinine ≥ 133 µmol/L

Connolly et al. NEJM. 2009; 361:1139−51 Patel et al. NEJM. 2011; 365:883−91 Granger et al. NEJM. 2011; 365:981−92;

Recommandations CCS 2014

Le patient est-il stable

OUI → **Risque immédiat d'AVC?**

NON → **Instable:**
1. Hypotension
2. Ischémie myocardique
3. Oedème pulmonaire

→ **Considérer CVE urgente si contrôle de fréquence inefficace**

→ **Tx antithrombotique**
- Initier ACO immédiatement* et continuer pour ≥4 semaines si facteurs de risque emboliques
- Suivi rapproché pour déterminer nécessité d'ACO à long terme

Risque immédiat d'AVC?

Faible risque
1. Début < 48 h
2. OAC thérapeutique ≥ 3 sem

→ **CV chimique ou CVE 150-200J**
(anticoagulation immédiate pré CVE pas nécessaire) *

→ **Antithrombotic therapy**
-Débuter ACO si âge ≥ 65 ans ou score $CHADS_2$ ≥ 1
-Sinon, débuter ASA si MCAS ou MVAS
- Suivi rapproché pour déterminer nécessité d'ACO à long terme

Haut risque
Pas d'ACO thérapeutique ≥ 3 semaines et:
1. Durée > 48 h ou indéterminée et/ou
2. AVC/AIT <6 mois et/ou
3. Valve mécanique ou maladie rhumatismale.

→ **Contrôle de fréquence**

→ **OAC thérapeutique pour ≥ 3 semaines avant CVE**

→ **Tx antithrombotique**
- Poursuivre ACO ≥4 semaines après CVE
- Suivi rapproché pour déterminer nécessité d'ACO à long terme

→ **ETO avant CVE**

→ **Tx antithrombotique**
- Initier ACO immédiatement* et continuer pour ≥4 semaines si facteurs de risque emboliques
- Suivi rapproché pour déterminer nécessité d'ACO à long terme

Verma et al. Can J Cardiol 2014

Conclusions

- Les nouveaux anticoagulants oraux ont déjà révolutionné le traitement antithrombotique des patients avec FA
- Ces molécules offrent une protection équivalente ou supérieure à la warfarine, avec un risque de saignement similaire ou moindre
- Les données en usage réel montrent que ces agents sont prescrits adéquatement et n'exposent pas les patients à un risque accru d'effets néfastes
- L'arrivée d'antidotes spécifiques permettra de répondre à la principale inquiétude associée à l'utilisation des NACO