

# L'anticoagulation autour de la FA et de l'AVC

Visiosymposium SSVQ  
Impact des nouveaux anticoagulants  
17 octobre 2014  
ICM, Montréal

Dr Steve Verreault, neurologue, MD, FRCPC  
CHU-Hôpital Enfant-Jésus  
Université Laval



UNIVERSITÉ  
LAVAL

# Divulgation de conflits d'intérêts potentiels

## Visiosymposium SSVQ

### Impact des nouveaux anticoagulants

17 octobre 2014

**Dr Steve Verreault, Co-conférencier**

Conférencier	Bristol-Myers Squibb et Pfizer	2012-2013-2014
Conférencier	Bayer	2012-2103-2014
Conférencier	Boehringer Ingelheim	2012-2013-2014

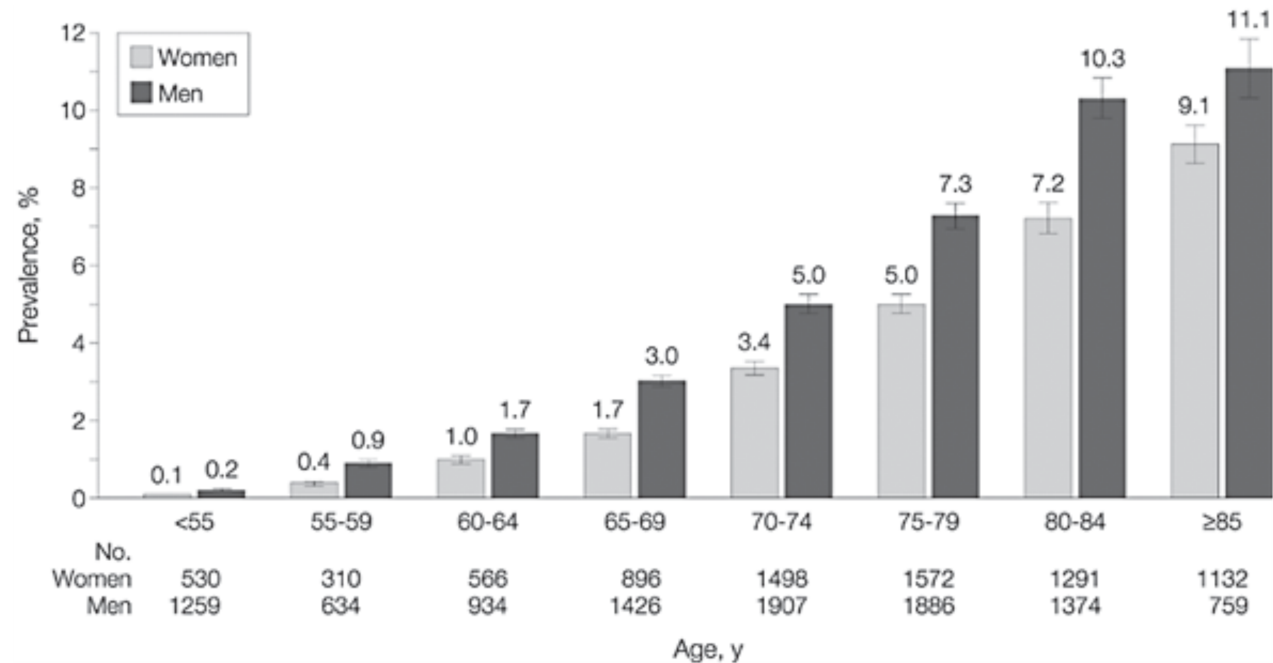
# Objectifs

---

- Intégrer l'ensemble des études sur la prévention de l'AVC dans la FA;
- Sélectionner l'AC approprié selon les diverses situations cliniques;
- Savoir prescrire un AC après un AIT ou un AVC en présence de FA.

From: **Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study**

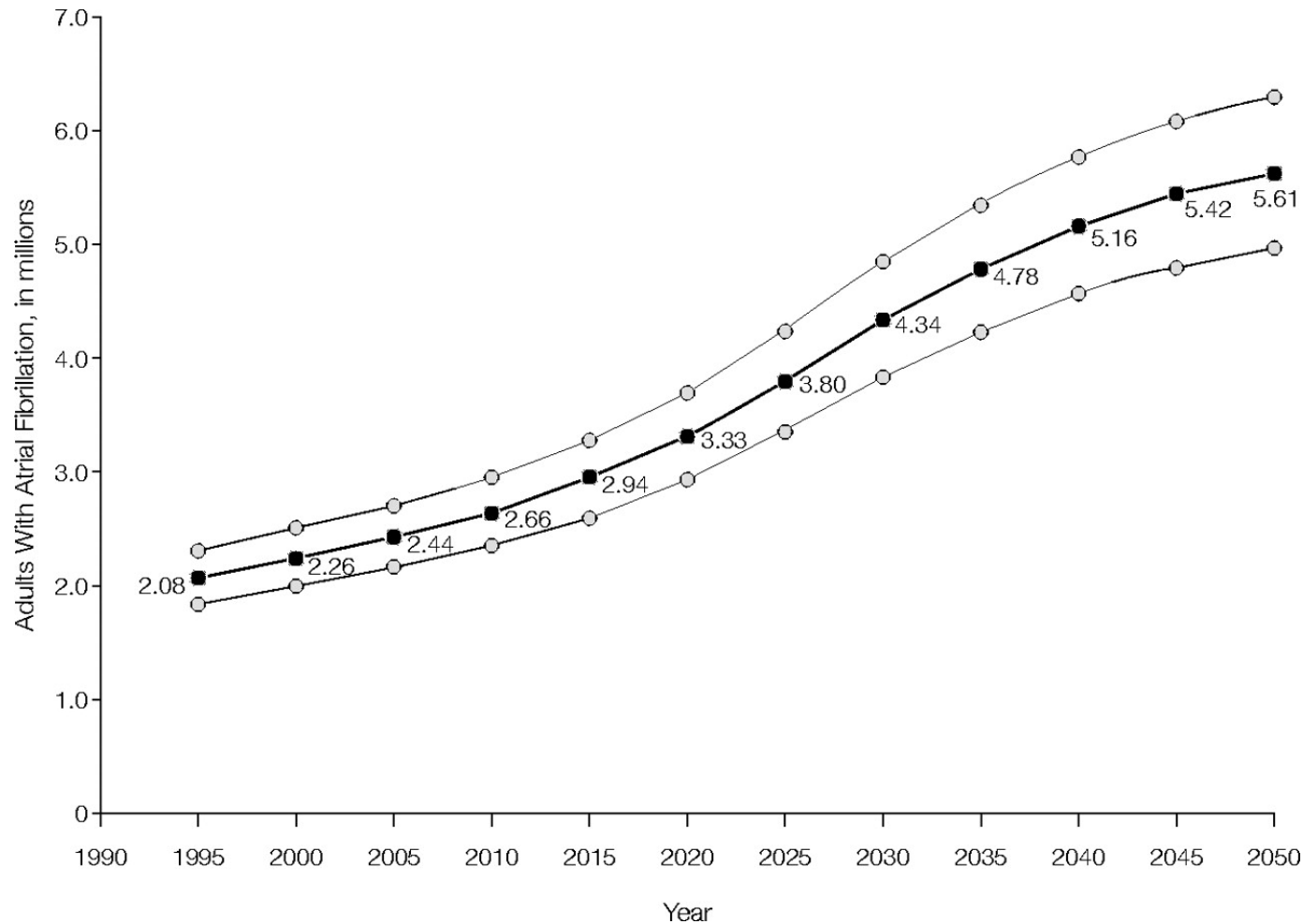
JAMA. 2001;285(18):2370-2375. doi:10.1001/jama.285.18.2370



**Figure Legend:**

Errors bars represent 95% confidence intervals. Numbers represent the number of men and women with atrial fibrillation in each age category.

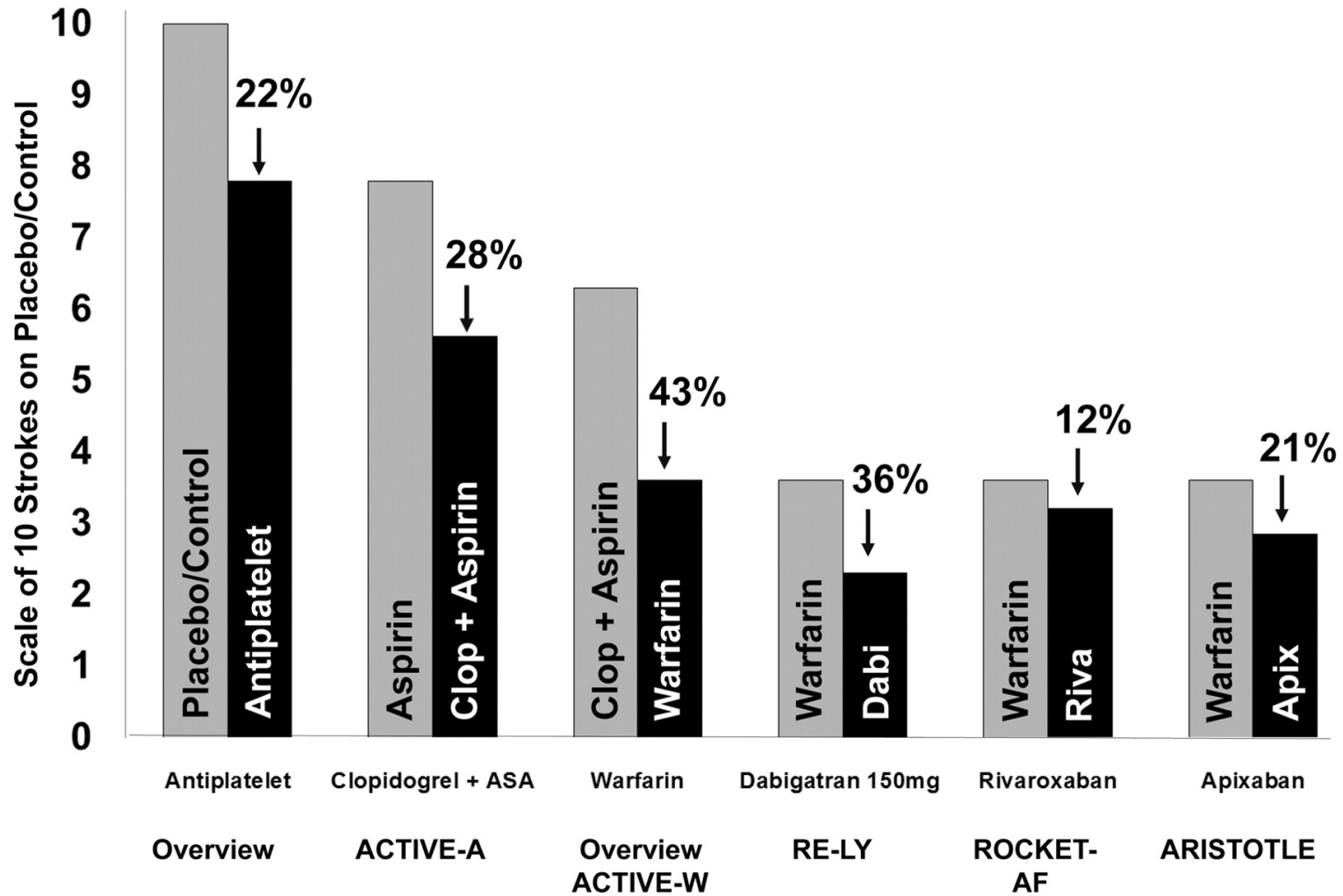
# Projected Number of Adults With Atrial Fibrillation in the United States Between 1995 and 2050



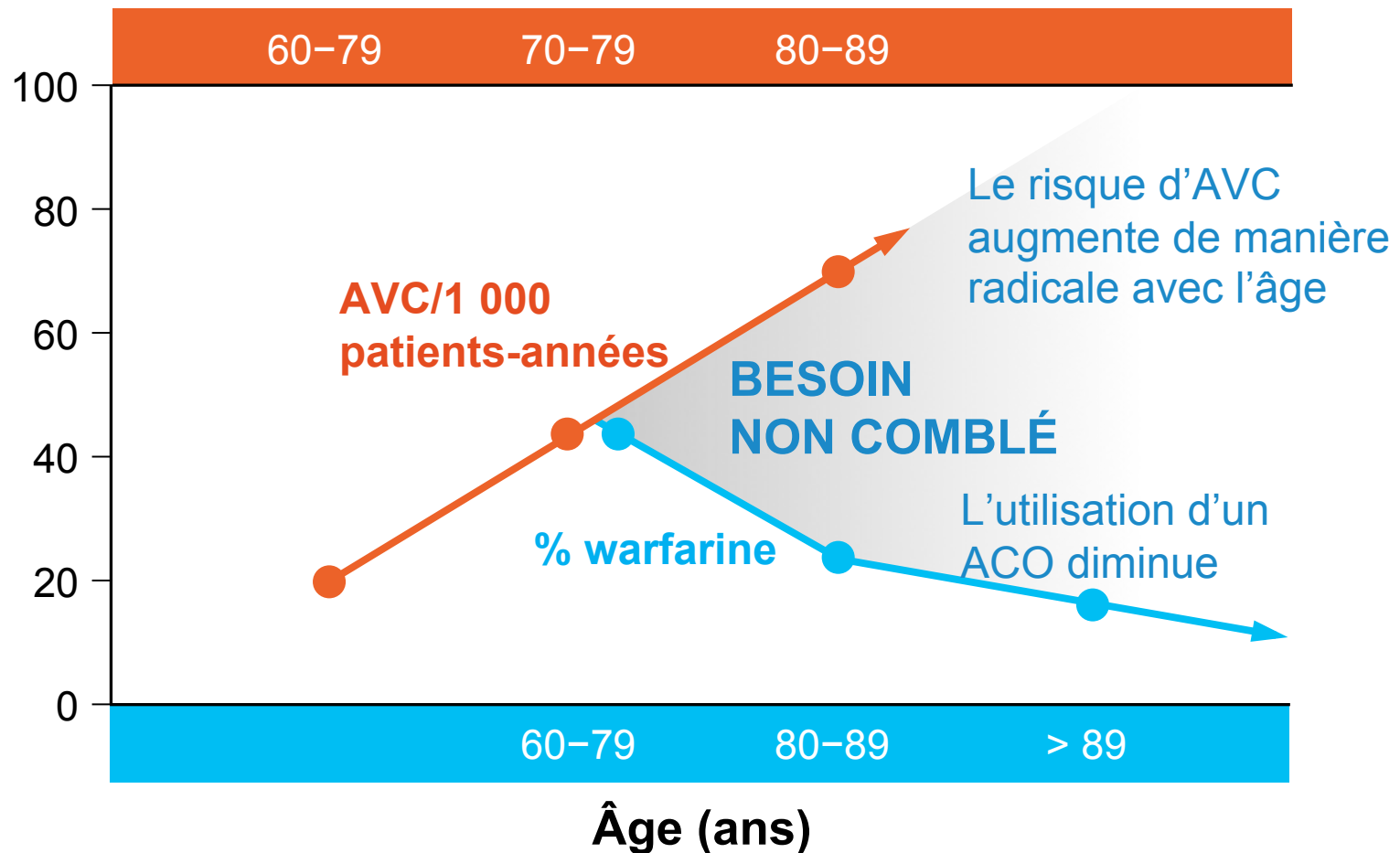
# LA FA est une cause fréquente d'AVC que l'on peut prévenir!!!

- Résulte d'une embolie d'un thrombus de stase formé au sein de l'appendice auriculaire gauche
- Cause 1 AVC ischémique sur 6;
  - 1 sur 4 chez la personne âgée
- Donne des AVC généralement sévères;
  - 50% de mortalité à un an
- Un traitement efficace existe;
  - Warfarine réduit le risque d'AVC de 64%
  - Warfarine réduit la mortalité de 25%
  - Warfarine réduit la sévérité de l'AVC

## Réduction du risque d'AVC des différents agents antithrombotiques dans les essais cliniques randomisés sur la FA



# Utilisation d'ACO en fonction de l'âge en FA



Wolf, P. A., et coll. *Archives of Internal Medicine*, vol. 147, 1987, p. 1561-1564.  
White, R., et coll. *American Journal of Medicine*, vol. 106, 1999, p. 165-171.



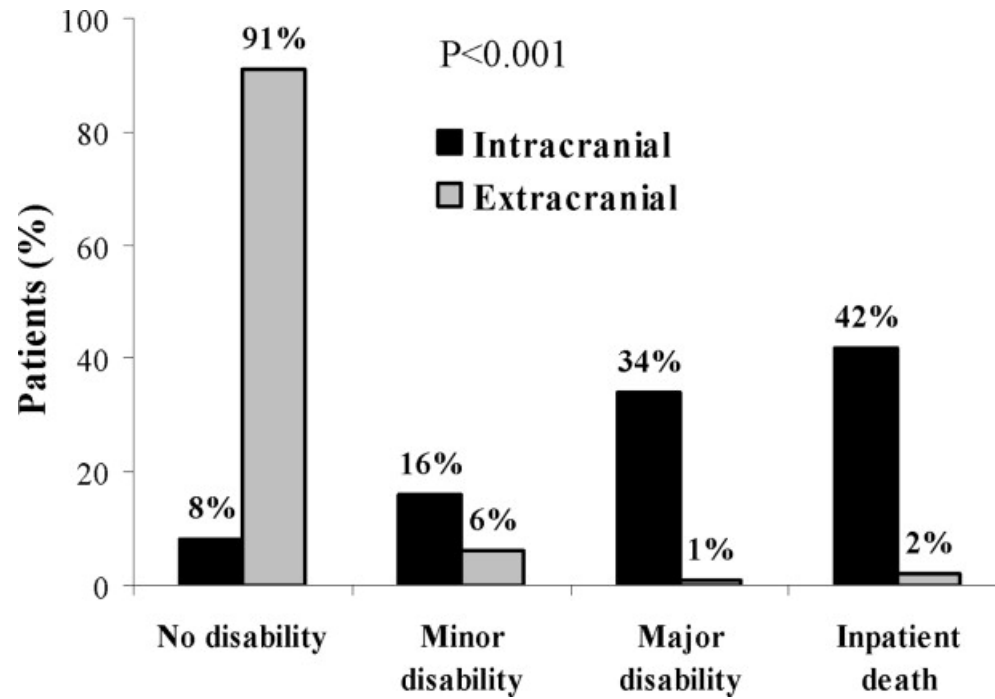


Figure 2 Functional deficit at the time of discharge resulting from warfarin-associated intracranial hemorrhage versus major extracranial hemorrhage in hospitalized patients with atrial fibrillation. P value refers to chi-square comparison of discharge d...

Margaret C. Fang , Alan S. Go , Yuchiao Chang , Elaine M. Hylek , Lori E. Henault , Nancy G. Jensvold , Daniel E. ...

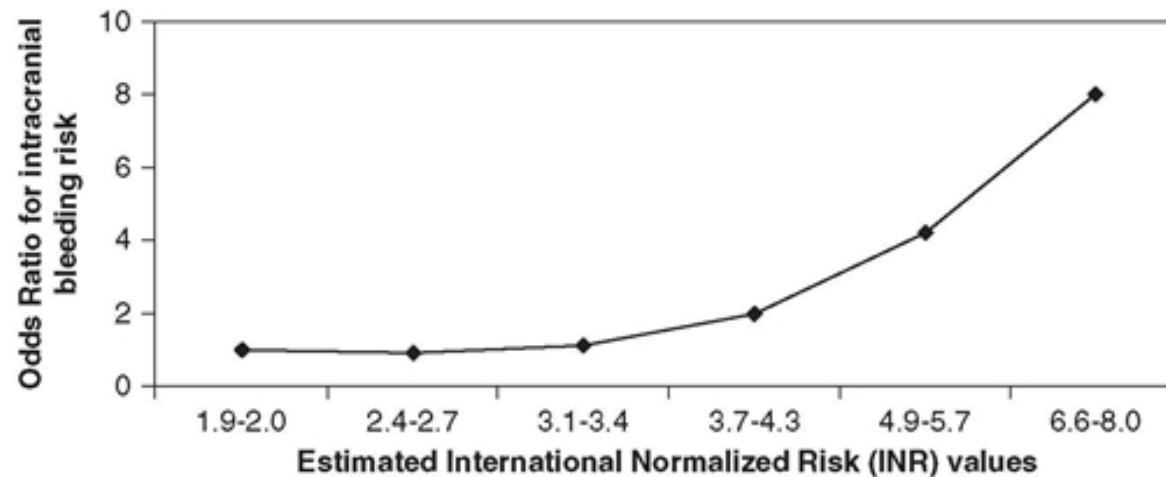
**Death and Disability from Warfarin-Associated Intracranial and Extracranial Hemorrhages**

The American Journal of Medicine, Volume 120, Issue 8, 2007, 700 - 705

<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.07.034>

## Comment peut-on réduire le risque d'HIC chez nos patients anticoagulés pour de la FA ?

- La plupart des HIC associées à la prise de Warfarine surviennent chez des patients dont l'INR n'est pas suprathérapeutique.



**Fig. 2** Risk of intracerebral hemorrhage in outpatients according to INR levels. INR, international normalized ratio.

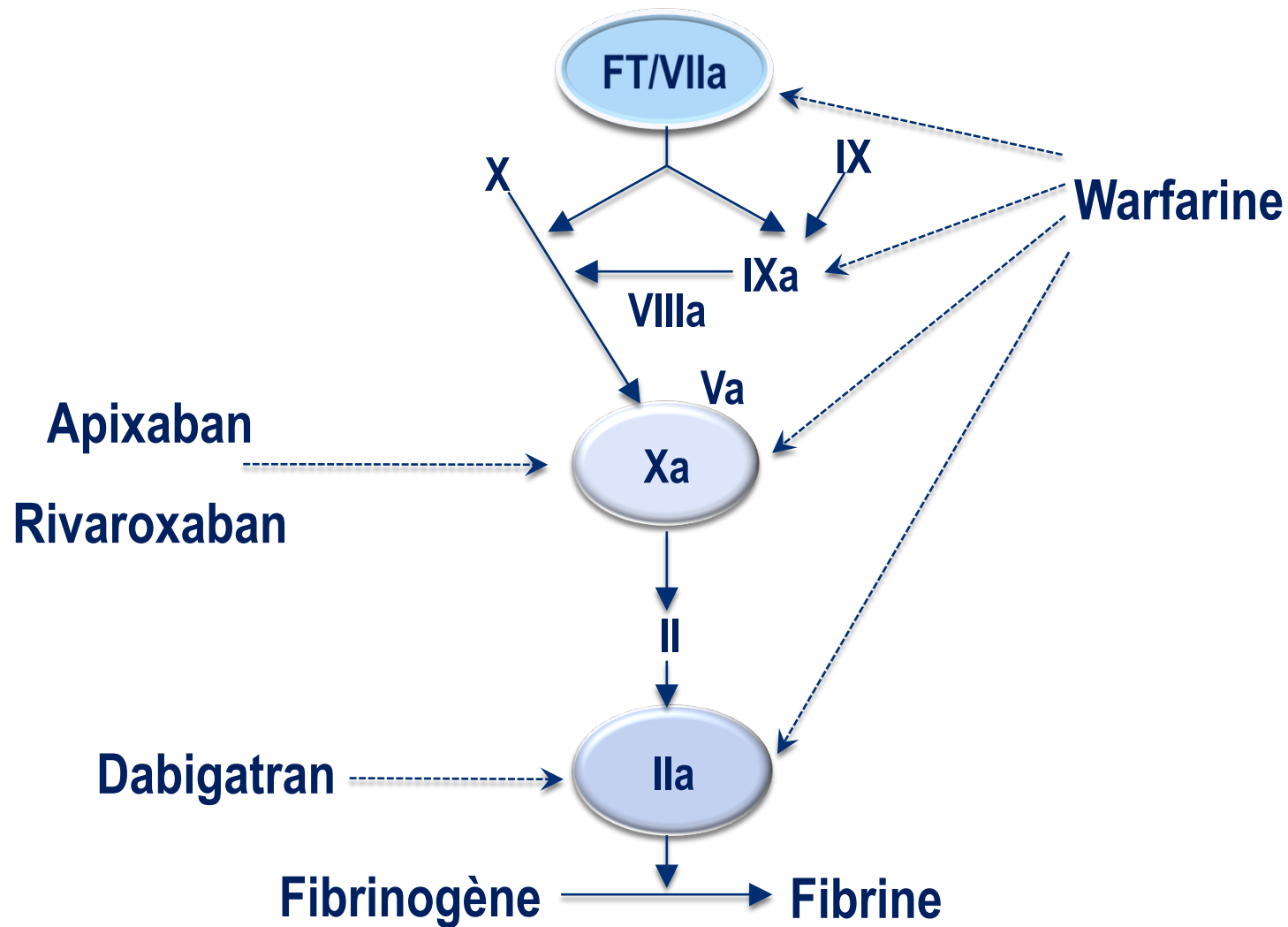
Jeffrey RI et al. *J Clin Neurosc* 2009;**16**:882-885

Masotti L et al. *Int J of Stroke* 2011;**6**:228-240

*Le principal facteur limitant dans notre capacité à prévenir les embolies cérébrales chez nos patients en FA n'est pas l'absence d'un traitement anticoagulant efficace...*

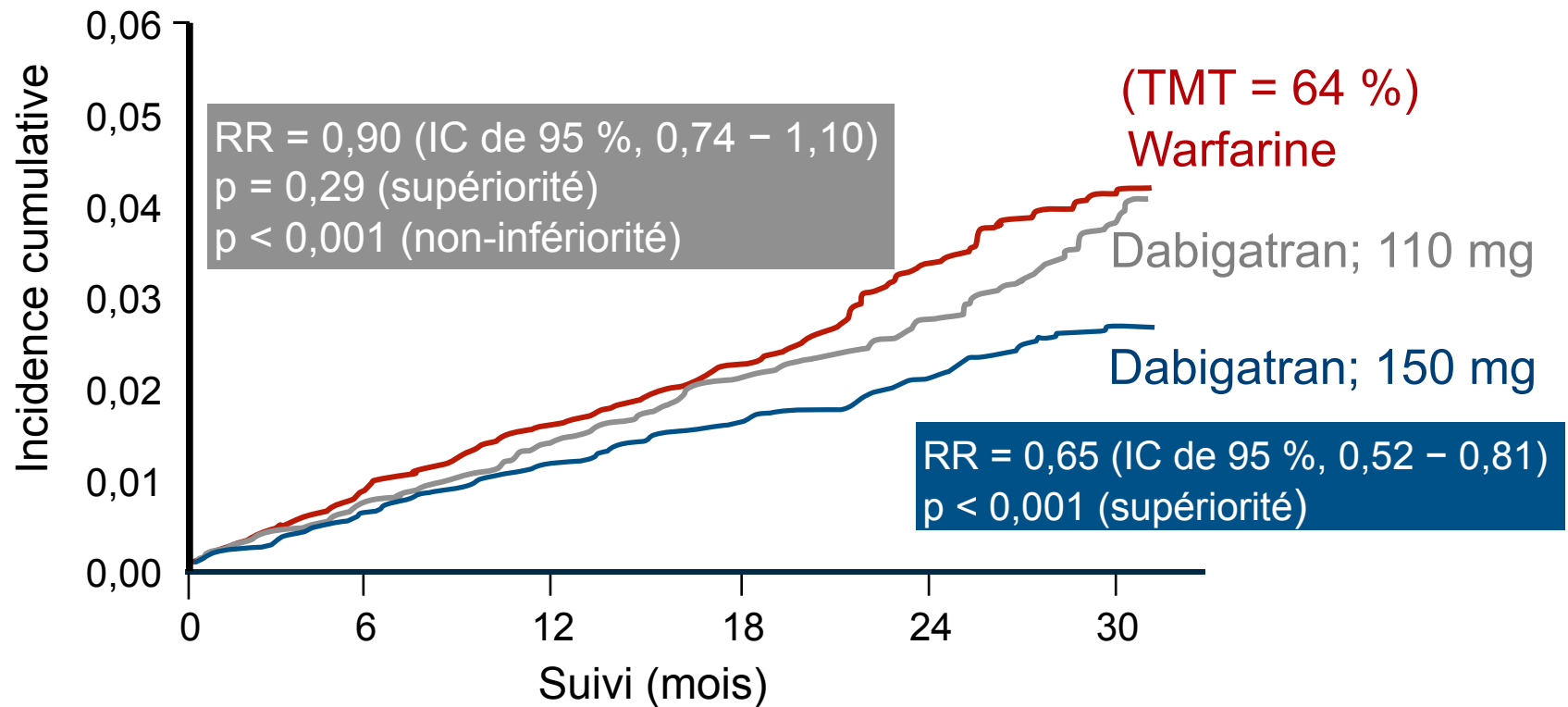
*mais plutôt l'impact dévastateur des hémorragies intracrâniennes associées à la Warfarine.*

# Anticoagulants oraux



# RE-LY

## AVC ou embolie systémique (n = 18 113)

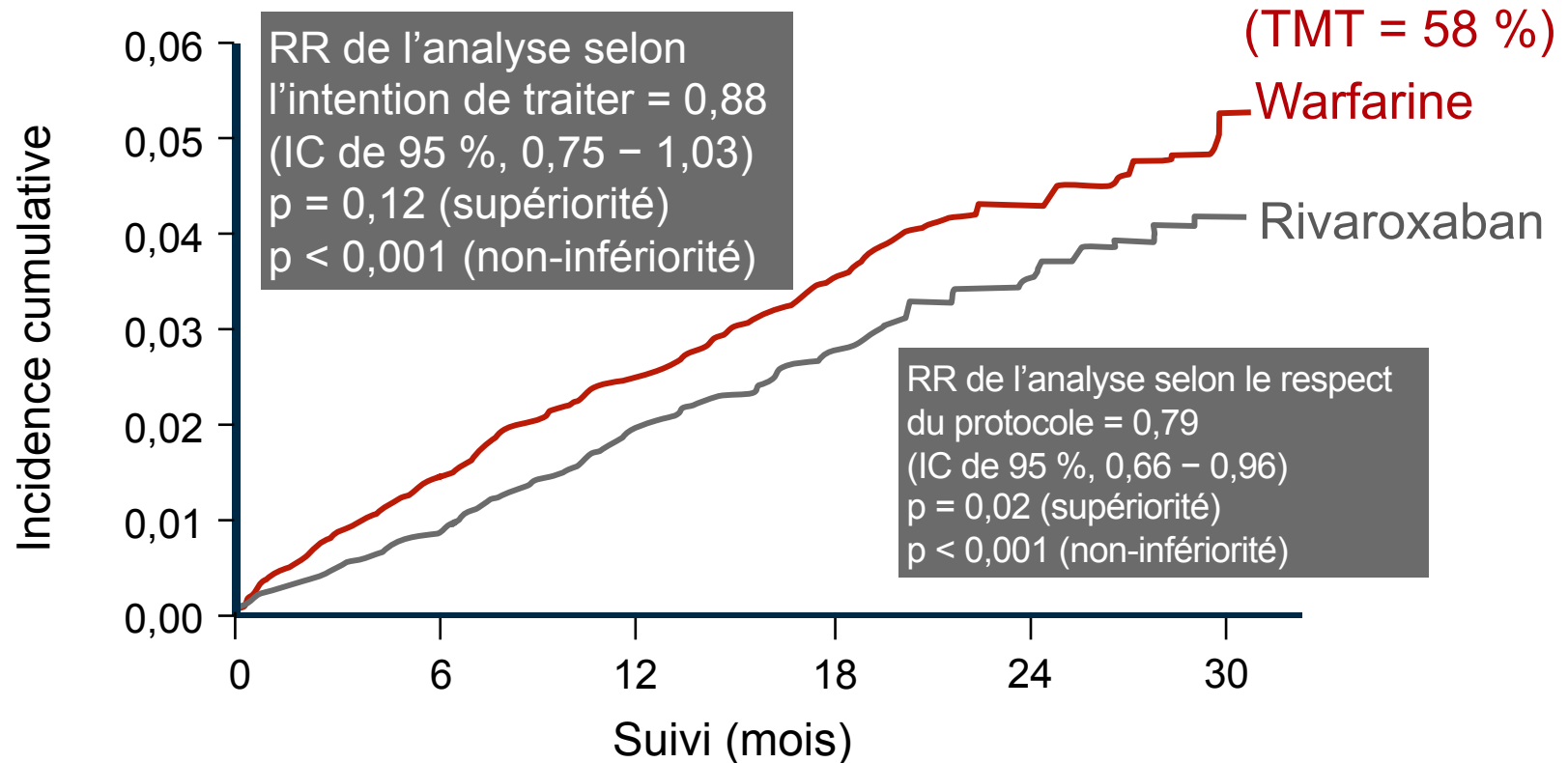


CONNOLLY, S. J., et coll. *New England Journal of Medicine*, vol. 361, 2009, p. 1139-1151.

CONNOLLY, S. J., et coll. *New England Journal of Medicine*, vol. 363, n° 19, 2010, p. 1875-1876.

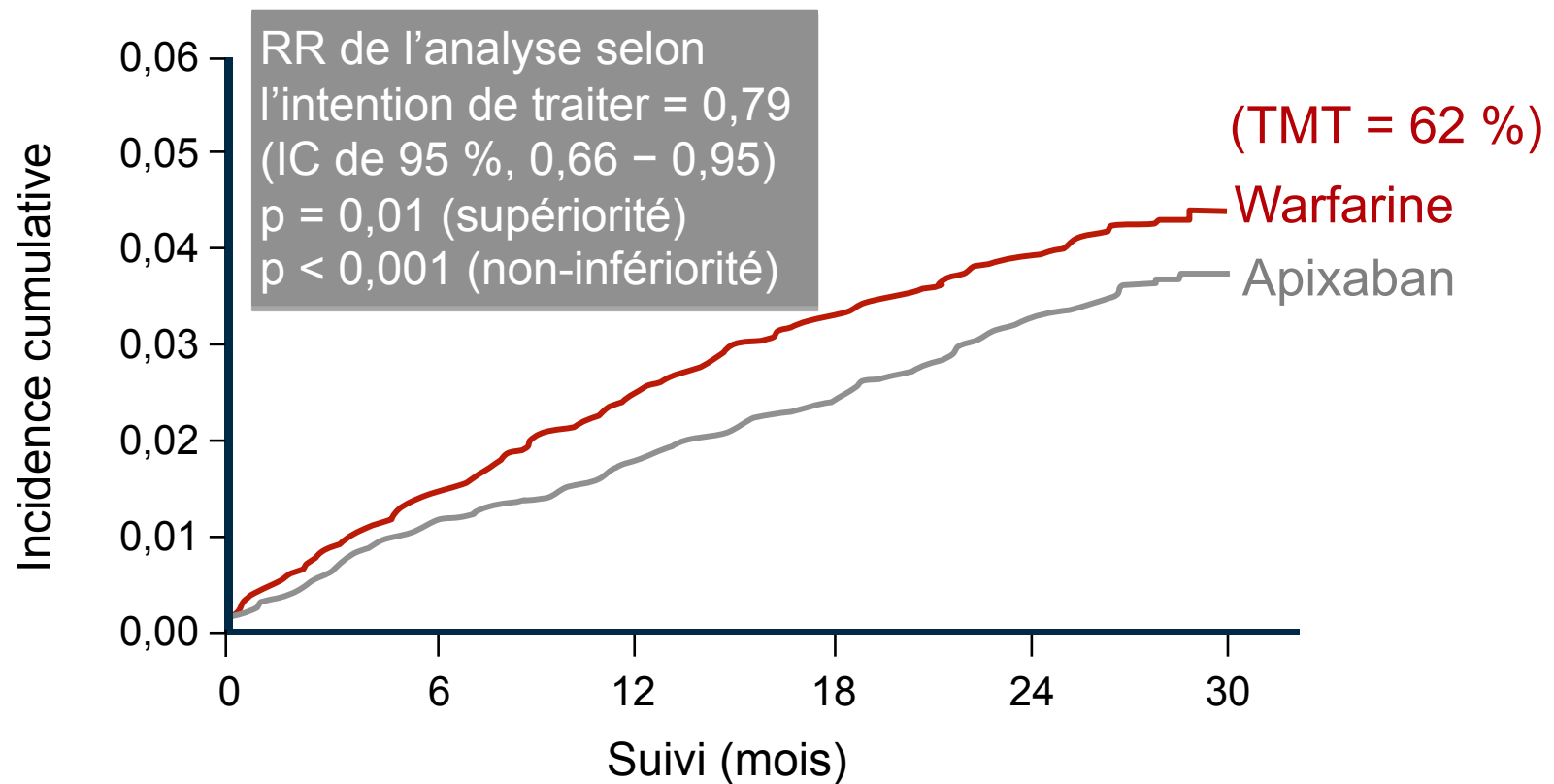
# ROCKET AF

AVC ou embolie systémique (n = 14 264)



# ARISTOTLE

AVC ou embolie systémique (n = 18 201)



# NACO

## Essais Cliniques Randomisés

	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban
Essais	ARISTOTLE	RE-LY	ROCKET AF
Nombre de participants	18 201	18 113	14 262
Score CHADS <sub>2</sub>	2,1	2,2	3,5
Doses	5 mg BID 2,5 mg BID	150 mg BID 110 mg BID	20 mg DIE 15 mg DIE
Ajustement des doses	2,5 mg BID si 2 critères sur 3 : ≥ 80 ans, ≤ 60 kg, créatinine ≥ 133 µmol/l	110 mg BID si ≥ 80 ans ou ≥ 75 ans si facteur de risque hémorragique	15 mg DIE si ClCr de 30 à 49 ml/min

ELIQUIS<sup>MD</sup> (APIXABAN). *Monographie de produit*, Bristol-Myers Squibb/Pfizer Canada, 2012.

PRADAX<sup>MD</sup> (DABIGATRAN). *Monographie de produit*, Boehringer Ingelheim Canada ltée, 2012.

XARELTO<sup>MD</sup> (RIVAROXABAN). *Monographie de produit*, Bayer Canada, 2012.



# NACO

## Propriétés pharmacologiques

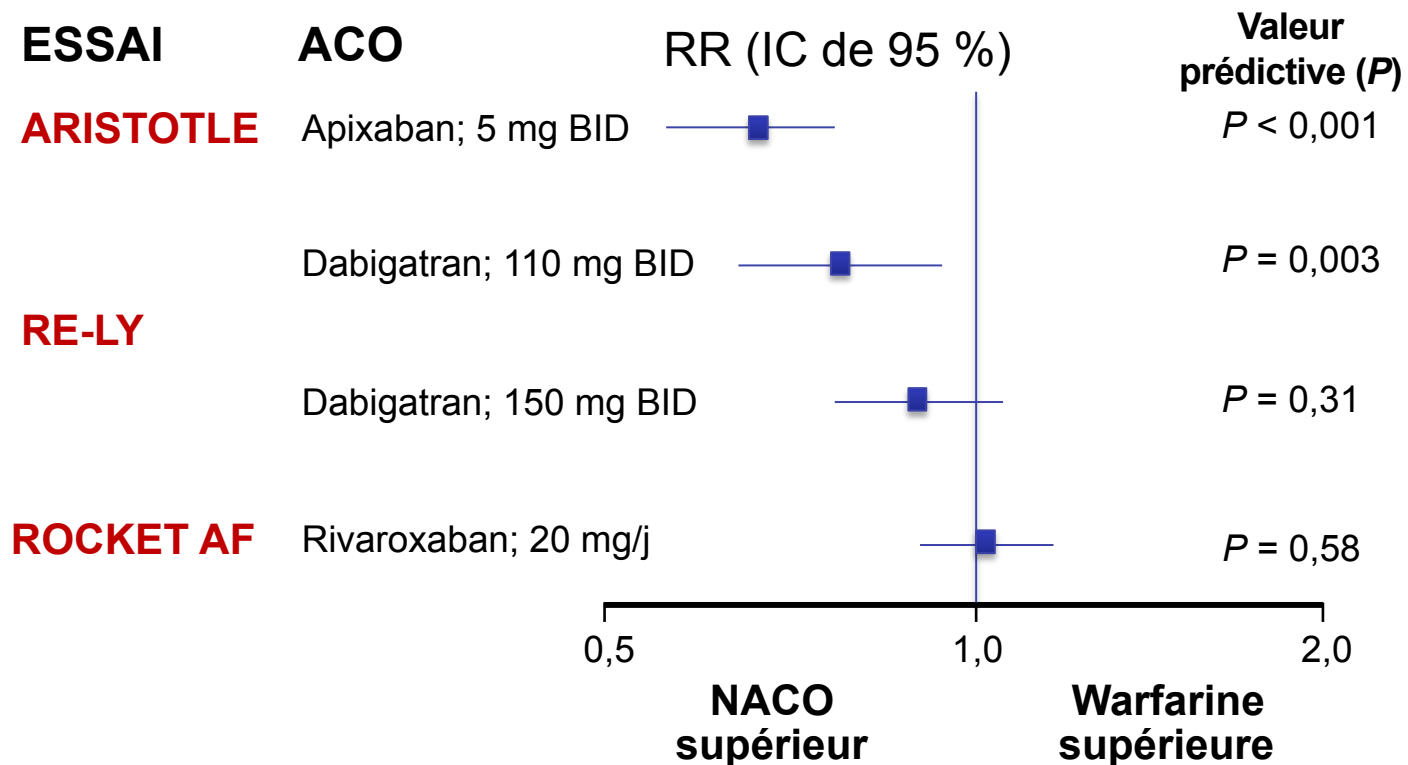
Caractéristiques	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Cible	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur IIa
Promédicament	Non	Non	Oui
Administration	DIE	BID	BID
Biodisponibilité	80 à 100 %	50 %	6,5 %
Demi-vie	5 à 13 h	12 h	12 à 14 h
Clairance rénale (médicament non métabolisé)	≈ 33 %	27 %	85 %
Temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale	2 à 4 h	3 à 4 h	1 à 2 h
Interactions médicamenteuses	Puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la gp-P		Inhibiteurs de la gp-P



# Essais des NACO

## Hémorragies majeures

Les NACO sont associés à des risques comparables ou inférieurs d'hémorragies majeures.



CONNOLLY, S. J., et coll. *New England Journal of Medicine*, vol. 361, 2009, p. 1139-1151.

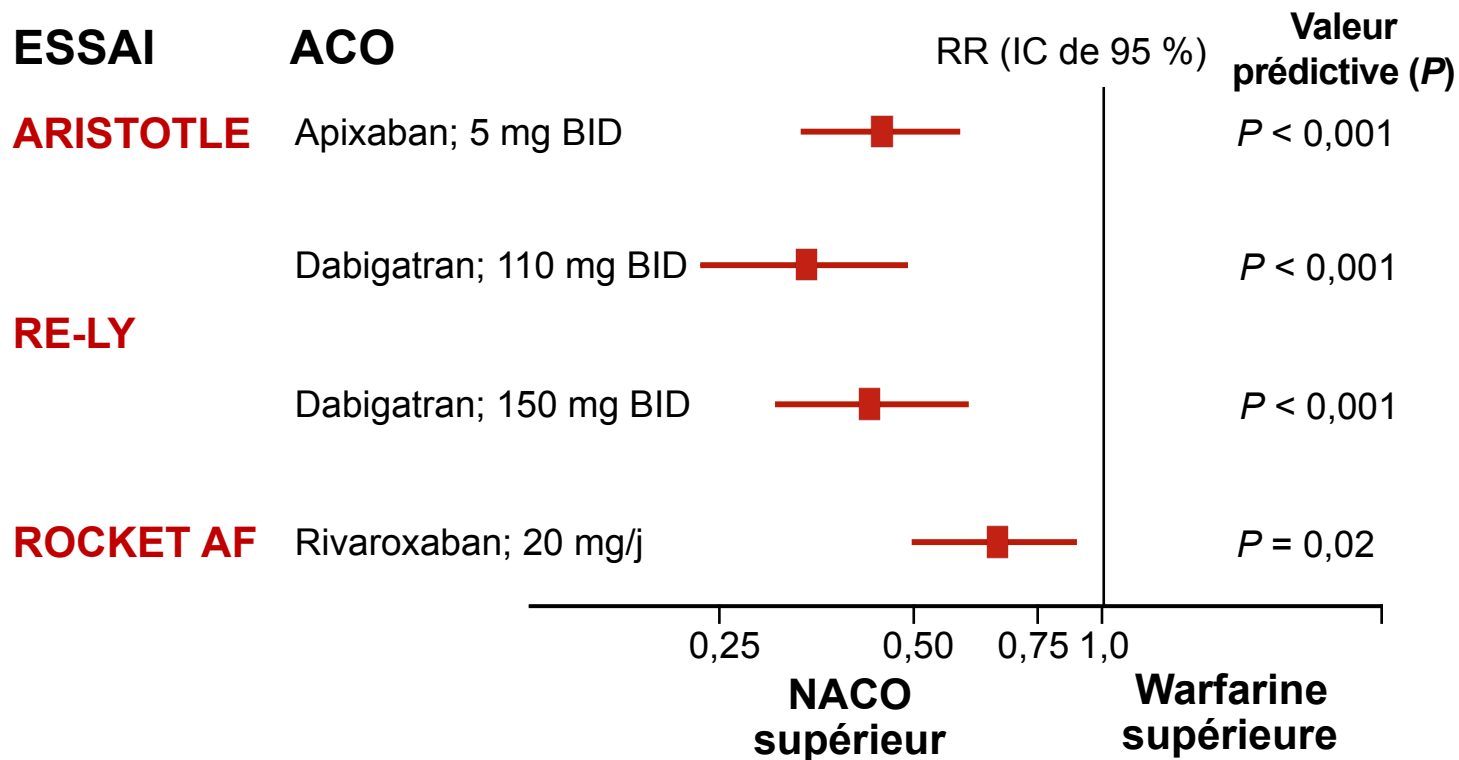
PATEL, M. R., et coll. *New England Journal of Medicine*, vol. 365, 2011, p. 883-891.

GRANGER, C. B., et coll. *New England Journal of Medicine*, vol. 365, 2011, p. 981-992.

# Essais des NACO

## Hémorragies intracrâniennes

**Les NACO sont systématiquement associés à des risques inférieurs d'hémorragies intracrâniennes.**



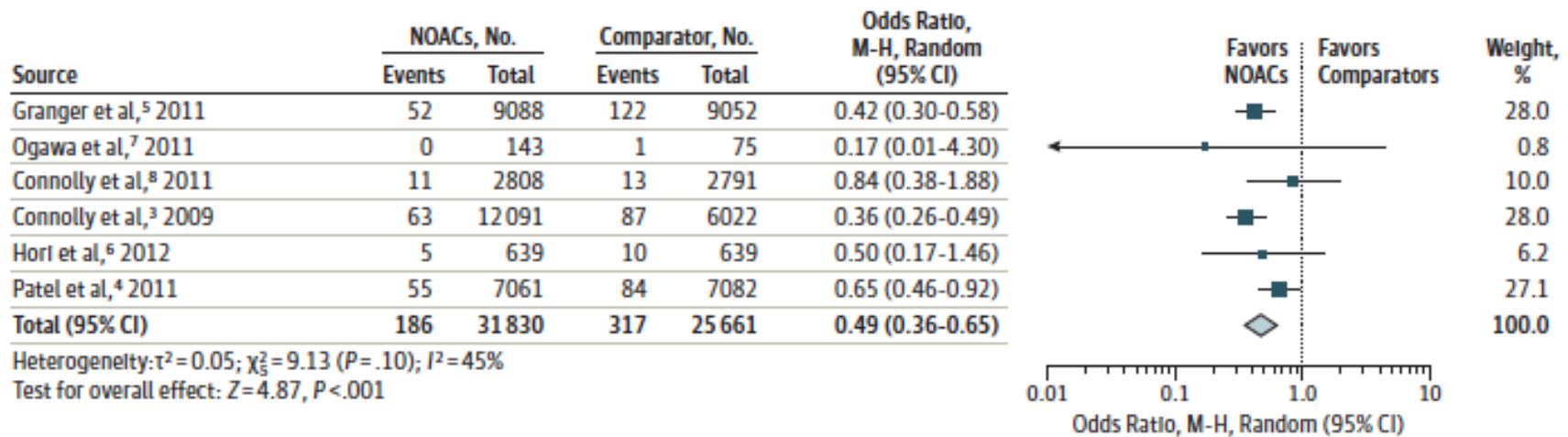
CONNOLLY, S. J., et coll. *New England Journal of Medicine*, vol. 361, 2009, p. 1139-1151.

PATEL, M. R., et coll. *New England Journal of Medicine*, vol. 365, 2011, p. 883-891.

GRANGER, C. B., et coll. *New England Journal of Medicine*, vol. 365, 2011, p. 981-992.

# Sécurité des nouveaux agents anticoagulants oraux: HIC

Figure. Odds Ratios of Intracranial Hemorrhage With Use of Novel Oral Anticoagulants



M-H indicates Mantel-Haenszel; NOACs, novel oral anticoagulants.

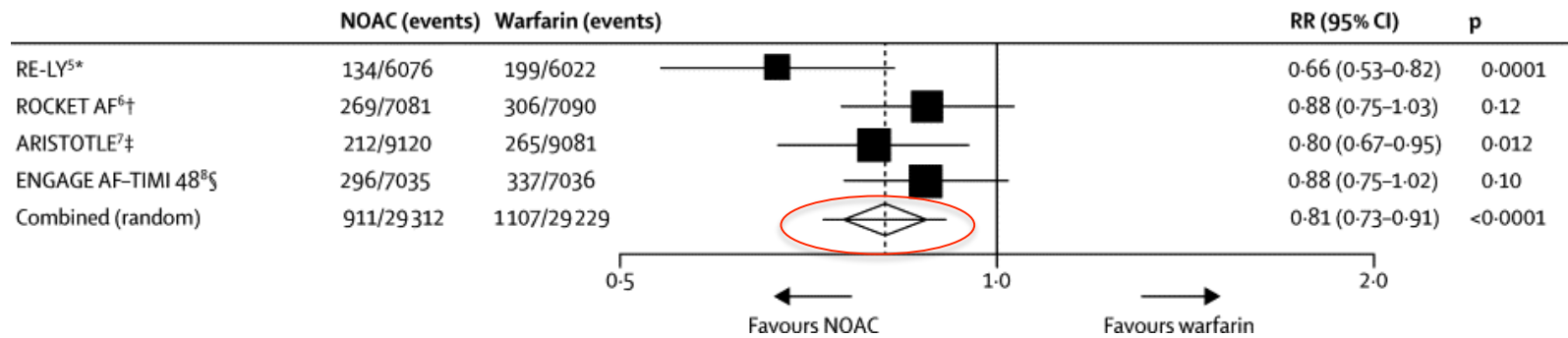


Figure 1 Stroke or systemic embolic events Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity: I<sup>2</sup> =47%; p=0.13. NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio. \*Dabigatran 150 mg twice daily. †Rivaroxaban 20 mg once daily. ‡Apixaban 5 mg twice daily. ...

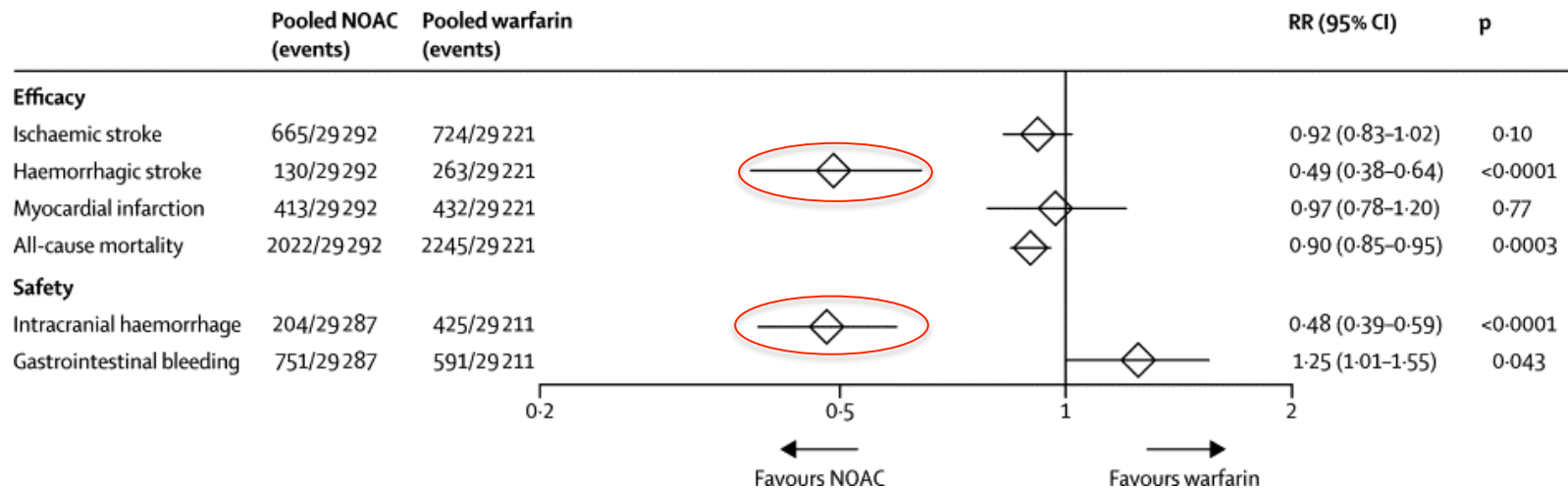


Figure 2 Secondary efficacy and safety outcomes Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity: ischaemic stroke I<sup>2</sup> =32%, p=0.22; haemorrhagic stroke I<sup>2</sup> =34%, p=0.21; myocardial infarction I<sup>2</sup> =48%, p=0.13; all-cause mortality I<sup>2</sup> =0%, ...

Christian T Ruff , Robert P Giugliano , Eugene Braunwald , Elaine B Hoffman , Naveen Deenadayalu , Michael D Ezeko...

**Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials**

The Lancet, Volume 383, Issue 9921, 2014, 955 - 962

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

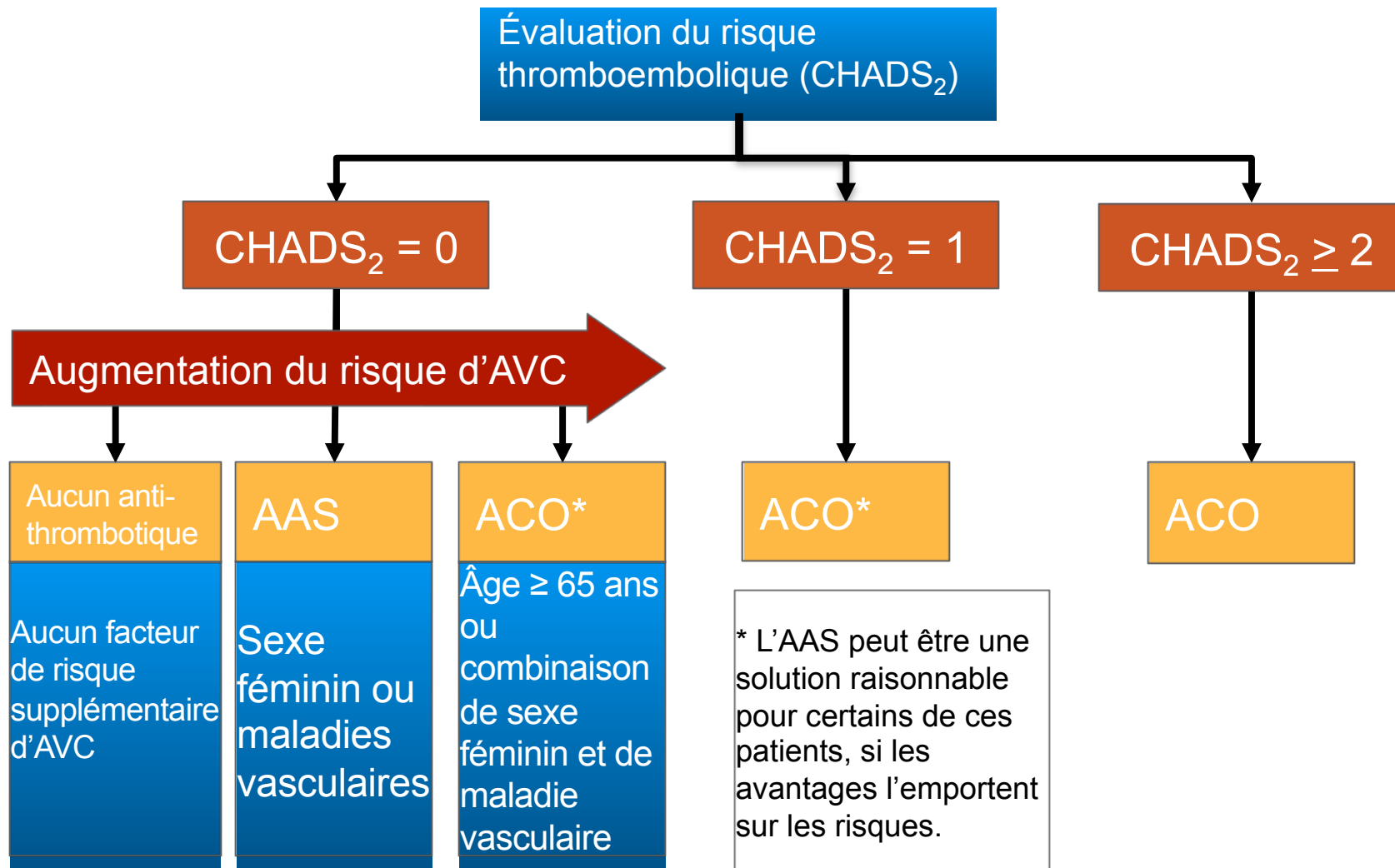
# NACO vs warfarine

## Comparaison indirecte des essais cliniques

	Apixaban	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Rivaroxaban
Prévention des AVC	↓	↔	↓	↔
Hémorragies majeures	↓	↓	↔	↔
Hémorragies intracrâniennes	↓	↓	↓	↓

« Lignes directrices 2012 de la SCC en matière de FA », *Journal canadien de cardiologie*, vol. 28, 2012, p. 125-136.  
 CONNOLLY, S. J., et coll. *New England Journal of Medicine*, vol. 361, 2009, p. 1139-1151.  
 PATEL, M. R., et coll. *New England Journal of Medicine*, vol. 365, 2011, p. 883-891.  
 GRANGER, C., et coll. *New England Journal of Medicine*, vol. 365, 2011, p. 981-992.

# Mise à jour 2012 des lignes directrices de la SCC





## Mise à jour 2012 des lignes directrices de la SCC

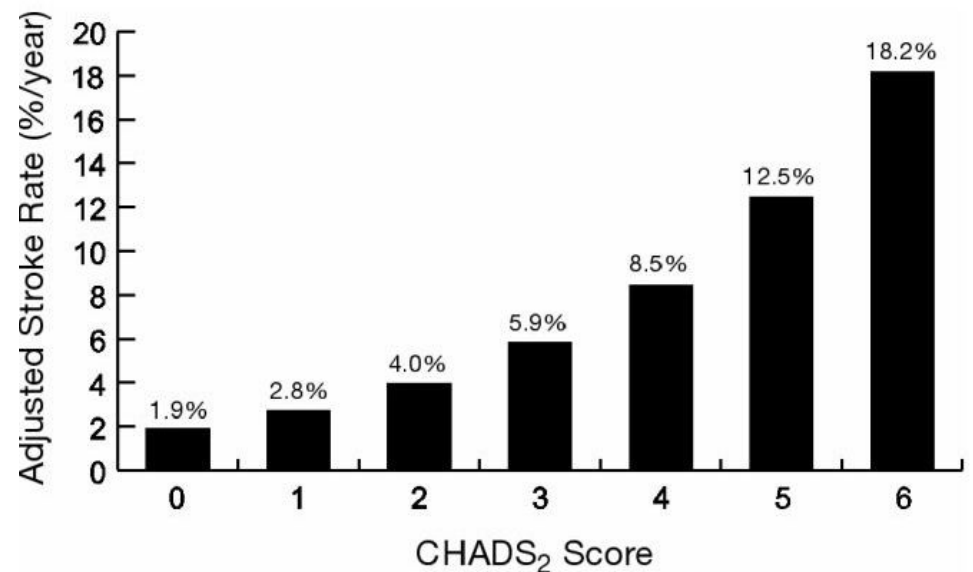
---

Lorsqu'une anticoagulothérapie orale est indiquée, la plupart des patients devraient recevoir du dabigatran, du rivaroxaban ou de l'apixaban, de préférence à la warfarine.

# Score CHADS<sub>2</sub>

## CHADS<sub>2</sub>

Facteur de risque	Résultat
Insuffisance cardiaque congestive	1
Hypertension	1
Âge ≥ 75	1
Diabète	1
AVC / ICT / thromboembolie	2
Résultat maximum	6



# NACO dans la prévention secondaire de l'AVC

# NACO dans la prévention secondaire de l'AVC

**Table 1**

Baseline characteristics of AF patients with prior TIA or stroke in the randomised trials. In the trials with apixaban percentages were not given separately for the treatment groups.

	ARISTOTLE		AVERROES		RE-LY			ROCKET-AF	
	Apixaban	Warfarin	Apixaban	Aspirin	Dabi 110	Dabi 150	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin
N	1694	1742	390	374	1195	1233	1195	3754	3714
Age		70.1		71.7		70.2		70.8	70.4
Women		37%		44%		36%		38%	42%
Hypertension		83%		81%		77%		77%	76%
Diabetes		26%		20%		22%		24%	21%
CHADS $\geq$ 3		92%		93%		90%		90%	89%
Aspirin <sup>a</sup>		31%		28%		40%		40%	42%
								38%	38%

<sup>a</sup> At baseline, Dabi = dabigatran; 110 = 2 × 100 mg; 150 = 2 × 150 mg; NA = data not available.

# NACO dans la prévention secondaire de l'AVC

**Table 2**

Vascular outcomes of AF patients with prior TIA or stroke in the randomised trials.

	ARISTOTLE		AVERROES		RE-LY			ROCKET-AF	
	Apixaban	Warfarin	Apixaban	Aspirin	Dabi 110	Dabi 150	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin
<i>N</i>	1694	1742	390	374	1195	1233	1195	3754	3714
Stroke/SE	73	98	10	33	55	51	65	179	187
Stroke	67	96	10	30	53	47	59	171	172
Ischemic stroke	57	68	9	27	52	43	41	151	144
Death	129	150	22	27	77	108	107	288	294
CV death	72	76	16	20	45	73	70	192	194
MI	17	26	6	4	18	25	15	65	57

Dabi = dabigatran; 110 = 2 × 100 mg; 150 = 2 × 150 mg; NA = data not available.

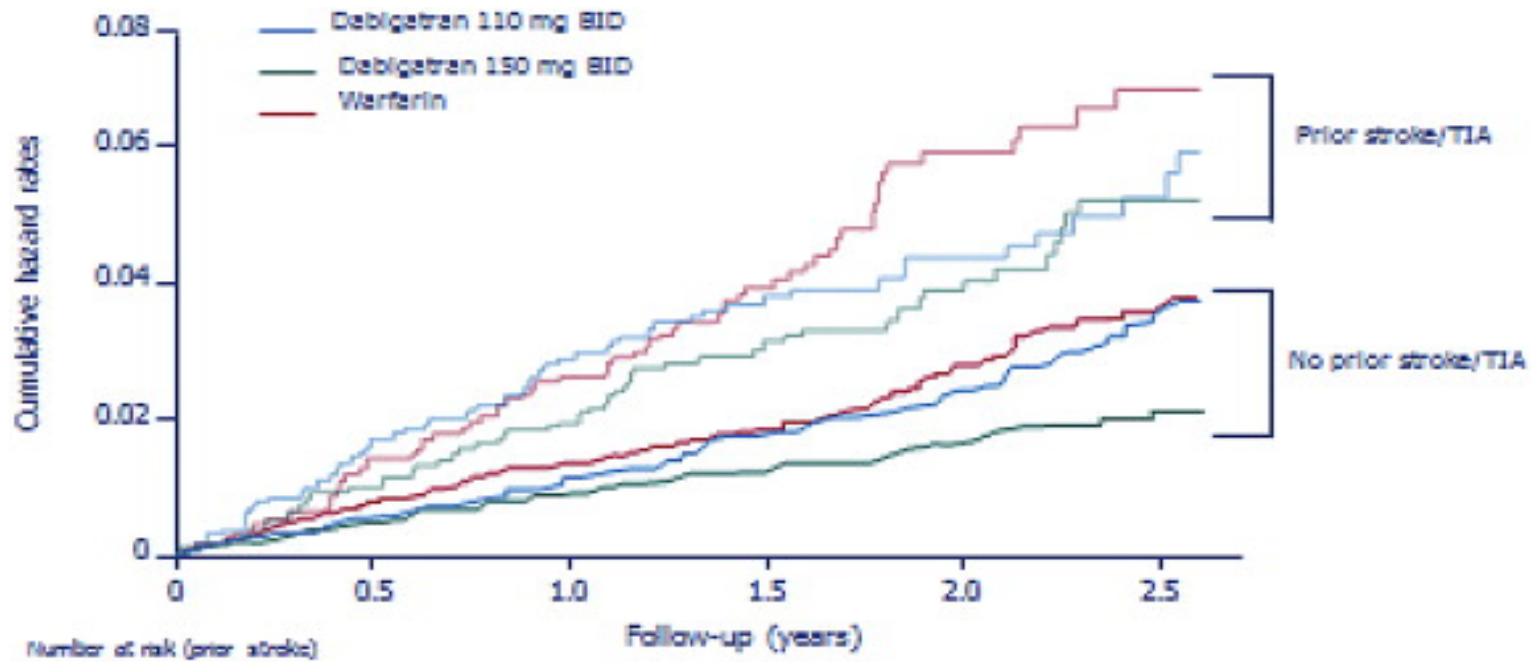


Fig. 3 Cumulative rate of stroke or systemic embolism in the RE-LY trial in patients with or without prior TIA or stroke. <ce:source> Adapted with permission from Ref. <ce:cross-ref refid="bib19" id="crosref0185"> [19]</ce:cross-ref> .</ce:source>

H.C. Diener , J.D. Easton , G.J. Hankey , R.G. Hart

**Novel oral anticoagulants in secondary prevention of stroke**

Best Practice & Research Clinical Haematology, Volume 26, Issue 2, 2013, 131 - 139

<http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2013.07.007>

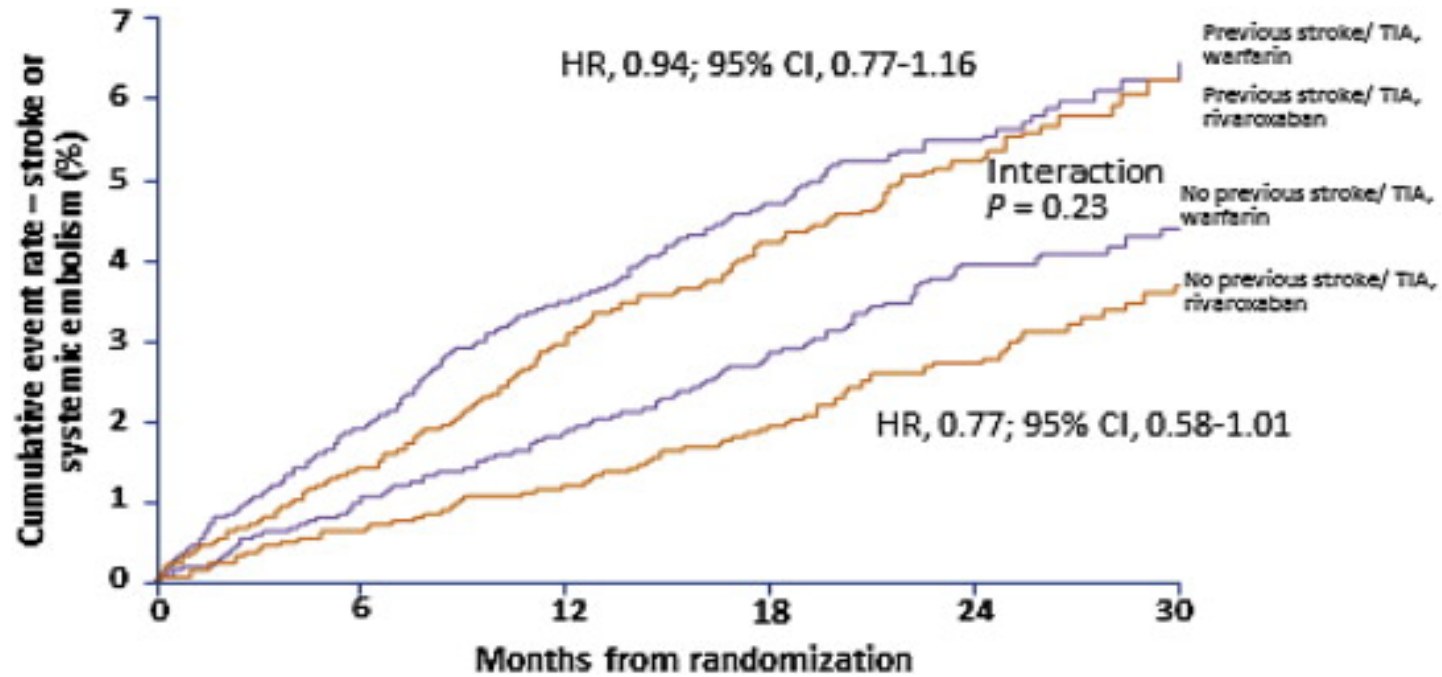


Fig. 4 Cumulative rate of stroke or systemic embolism in the ROCKET-AF trial in patients with or without prior TIA or stroke. Adapted with permission from Ref. [20].

H.C. Diener , J.D. Easton , G.J. Hankey , R.G. Hart

#### Novel oral anticoagulants in secondary prevention of stroke

Best Practice & Research Clinical Haematology, Volume 26, Issue 2, 2013, 131 - 139

<http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2013.07.007>

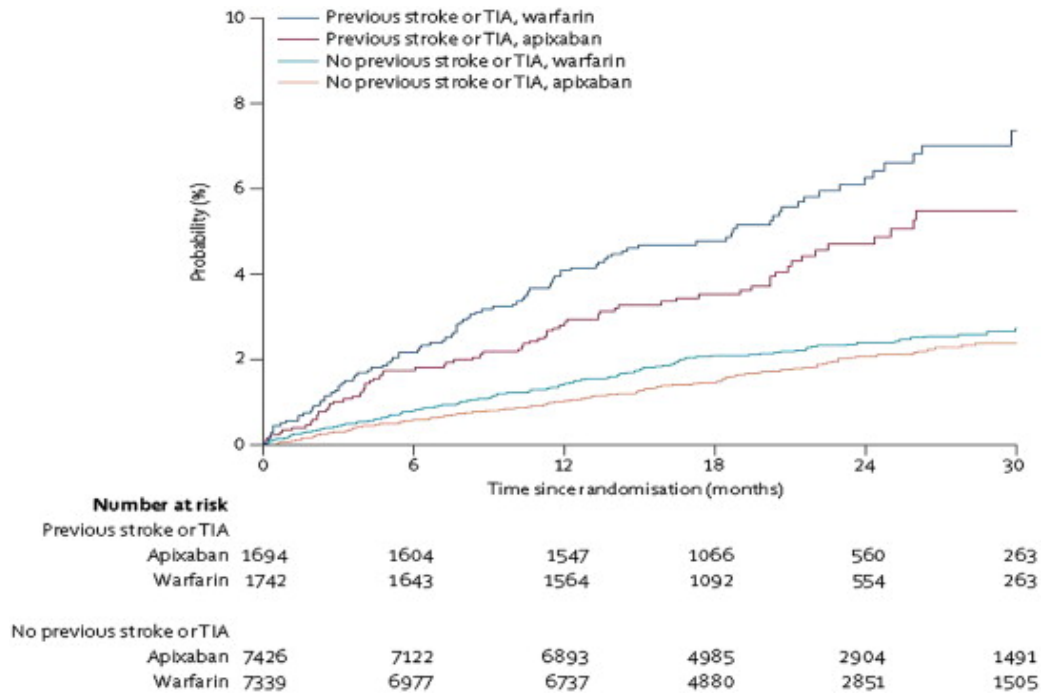


Fig. 1 Time to stroke or systemic embolism in patients with and without prior TIA or stroke in the ARISTOTLE trial. Reproduced with permission from Ref. [11]

H.C. Diener , J.D. Easton , G.J. Hankey , R.G. Hart

**Novel oral anticoagulants in secondary prevention of stroke**

Best Practice & Research Clinical Haematology, Volume 26, Issue 2, 2013, 131 - 139

<http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2013.07.007>



# NACO dans la prévention secondaire de l'AVC

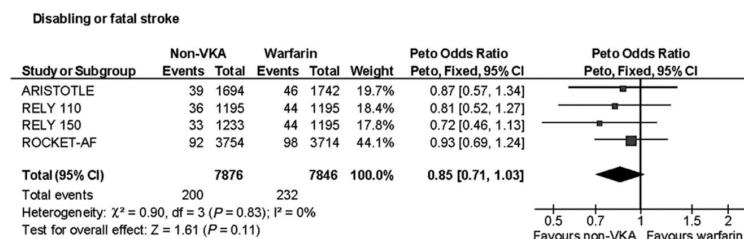
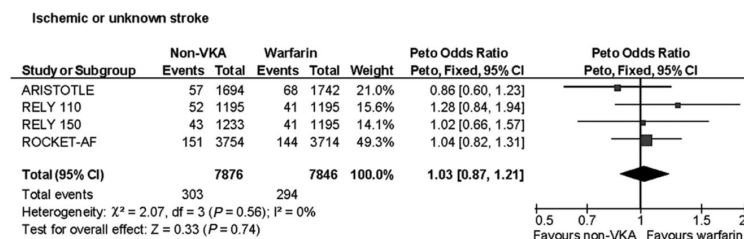
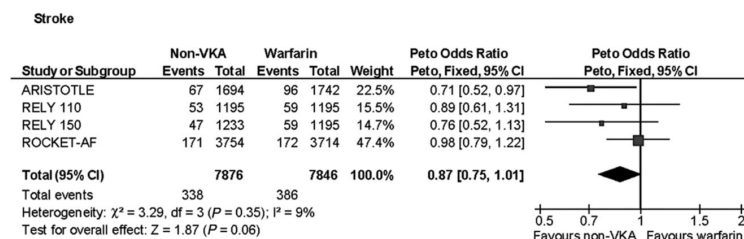
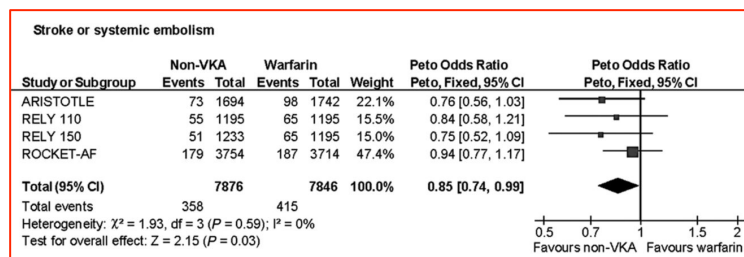
**Table 3**

Major bleeding complications of AF patients with prior TIA or stroke in the randomised trials. The definition of major bleed was different in the different trials.

	ARISTOTLE		AVERROES		RE-LY			ROCKET-AF	
	Apixaban	Warfarin	Apixaban	Aspirin	Dabi 110	Dabi 150	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin
N	1694	1742	390	374	1195	1233	1195	3754	3714
Major Bleeding	77	106	14	11	65	102	97	178	183
Haemorrhagic stroke	28	47	1	4	2	5	18	26	31
Intracranial bleed	37	81	4	5	6	13	30	34	46
Major GI bleed	87	97	4	5	33	57	33	NA	NA

Dabi = dabigatran; 110 = 2 × 100 mg; 150 = 2 × 150 mg; NA = data not available.

# Forest plot of the effects of nonvitamin-K-antagonists (non-VKAs) vs warfarin on efficacy outcomes (stroke or systemic embolism; stroke; ischemic or unknown stroke; disabling or fatal stroke) in patients with atrial fibrillation (AF) and previous stroke or transient ischemic attack.

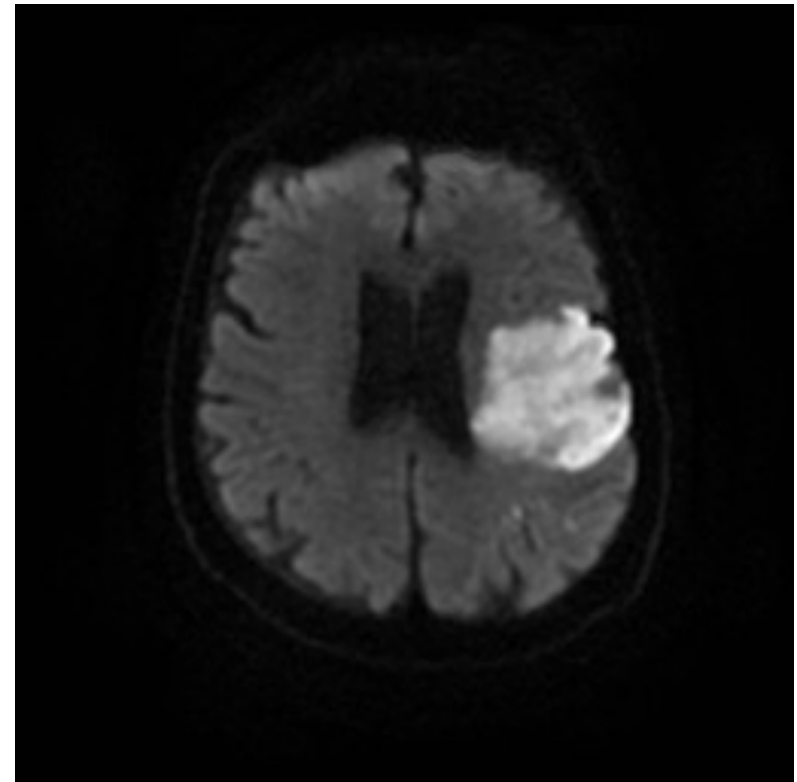


# Situations cliniques diverses

ACO après un AIT/AVC en présence de FA

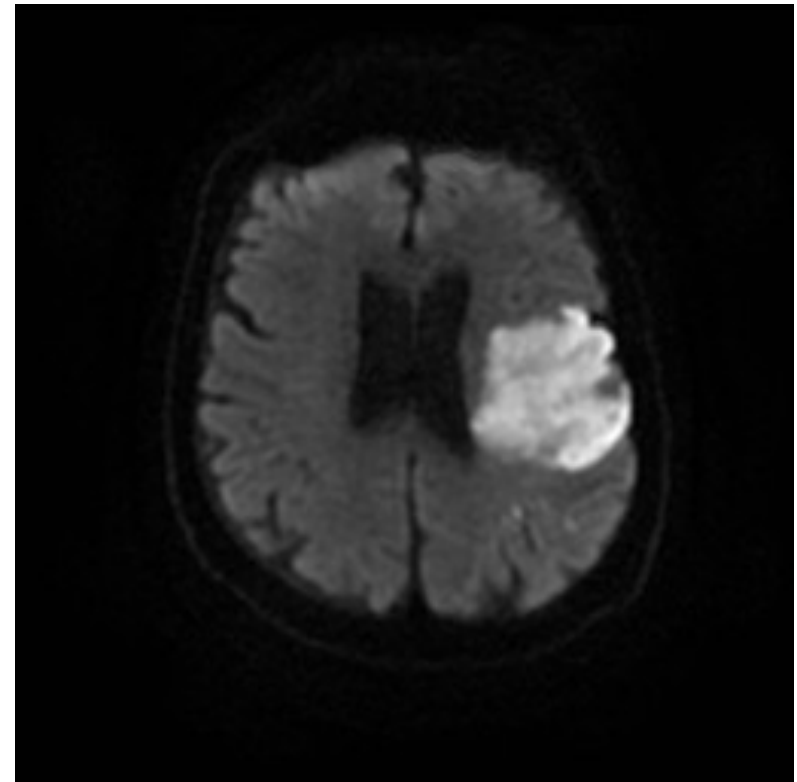
# ACO après un AIT/AVC en présence de FA

- Homme, 71 ans, D
- HTA, DLP
- Amlodipine et atorvastatine
- Aphasie d'expression avec déficit moteur brachio-facial droit soudain il y 48 heures
- L'ECG révèle une FA



# ACO après un AIT/AVC en présence de FA

- Les patients avec FA et antécédents d'AIT/AVC sont à très haut risque d'AVC en l'absence d'ACO
  - Environ 10% par année
- Le score CHADS<sub>2</sub> de notre patient est calculé à 3
- Il y a donc une indication claire de débuter un ACO en prévention secondaire de l'AVC chez notre patient



ACO après un AIT/AVC en présence de FA

**Lequel prescrire ?**

# Mise à jour 2012 des lignes directrices de la SCC

---

Lorsqu'une anticoagulothérapie orale est indiquée, la plupart des patients devraient recevoir du dabigatran, du rivaroxaban ou de l'apixaban, de préférence à la warfarine.

Quels sont les éléments à considérer avant de prescrire un NACO à un patient après un AIT/AVC en présence de FA?

- Fonction rénale
- FA non valvulaire
- Quand débiter le NACO post-AVC ?



# NACO et fonction rénale

- Des évidences laissent croire que la maladie rénale chronique (clairance créatinine  $< 60$  ml/min) augmente le risque d'AVC chez les patients en FA
- Les NACO ne sont pas recommandés lorsque la clairance de la créatinine est inférieur à 30 ml/min
- Chez les patients avec une clairance de la créatinine entre 30-50 ml/min, il est recommandé d'utiliser la plus petite dose des NACO
  - Le dabigatran étant davantage dépendant de l'élimination rénale, le rivaroxaban ou l'apixaban pourrait être préféré dans cette situation
- Il est recommandé de vérifier la fonction rénale chez les patients prenant un NACO (au moins 1 fois/an)

# NACO et FA non valvulaire

- Les NACO sont recommandés chez les patients avec FA non valvulaire
- La FA non valvulaire réfère à de la FA en l'absence de:
  - Sténose mitrale « rhumatismale »
  - Valve mécanique
  - Valve bioprothèse
  - Plastie valve mitrale
- Échographie trans-thoracique:
  - Oreillette gauche 39 mm
  - IM  $\frac{1}{4}$  et IA  $\frac{1}{4}$
  - FEVG 65%
  - Dysfonction diastolique légère

# Quand débiter un NACO après un AIT/AVC en présence de FA

- Le risque de récurrence d'AVC dans les deux premières semaines après un infarctus cérébral initial chez les patients avec FA est d'environ 5%
- Les patients avec infarctus cérébral récent (<2 semaines) ont été exclus des ECR impliquant les NACO
  - Dans Aristotle, 21 patients (AVC mineurs) seulement ont été randomisés entre le jour 8 à 14 post-AVC
  - Même s'il s'agit d'un petit nombre, aucun de ceux-ci n'a développé de transformation hémorragique
- Contrairement à la warfarine qui prend 4 à 5 jours environ avant que l'INR soit thérapeutique, l'effet anticoagulant des NACO est immédiat (2 à 3 heures)

# Quand débiter un NACO après un AIT/AVC en présence de FA

- Dans l'attente d'études cliniques qui nous guiderons quant au moment optimal pour débiter les NACO après un AIT/AVC, l'approche suivante est suggérée:
  - Après un AIT/AVC mineur, il est probablement raisonnable d'initier immédiatement un NACO
  - Après un infarctus cérébral de taille modérée, débiter de l'ASA et attendre au moins 5 à 7 jours avant d'introduire un NACO
  - Après un infarctus cérébral de grosse taille, débiter de l'ASA et attendre au moins 10 à 14 jours (ou plus au besoin) avant d'introduire un NACO
    - Toujours faire une TDM cérébrale de contrôle avant de débiter un NACO
    - Cesser l'ASA (et l'héparine/hbpm prophylactique) au moment d'initier le NACO à moins d'une indication claire de la poursuivre

# NACO et personne âgée

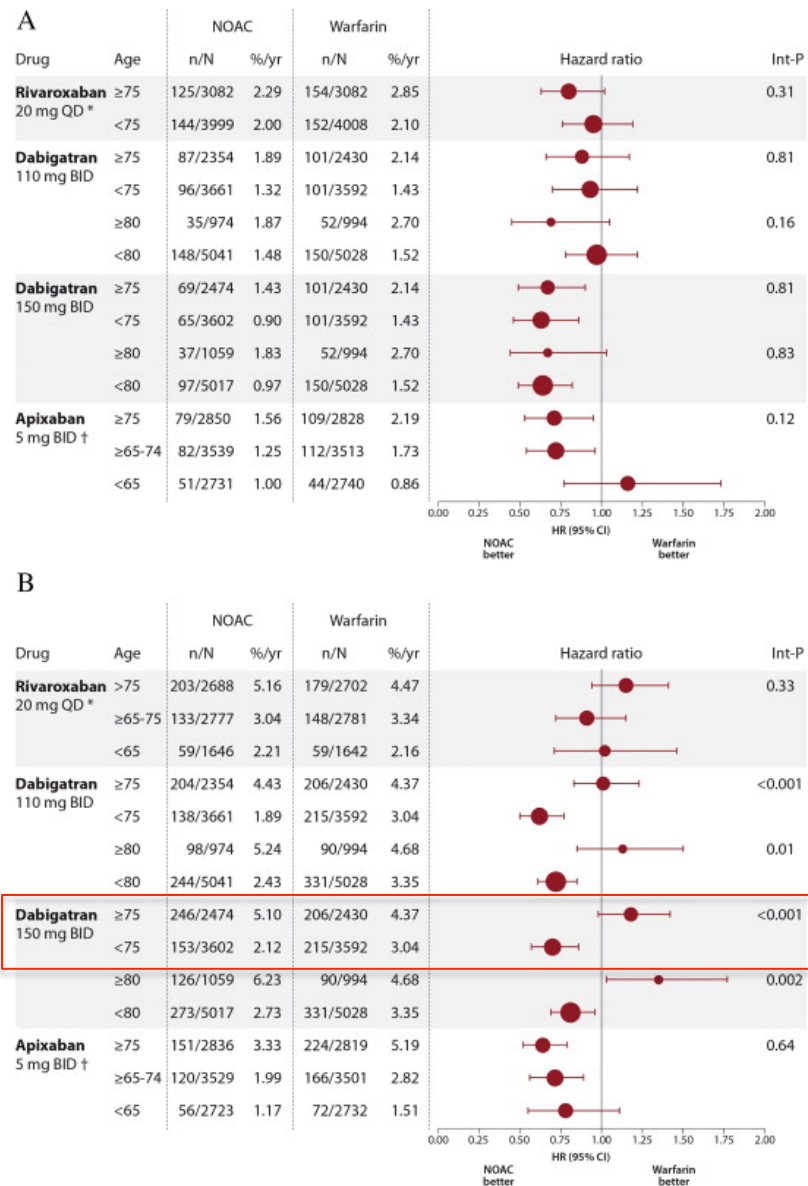


Fig. 1 A. Primary efficacy outcome of stroke or systemic embolism in phase 3 randomized controlled trials comparing a NOAC with vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation. B. Major bleeding in phase 3 randomized controlled trials comparing ...

Stefano Barco , Yuk Wah Cheung , John W. Eikelboom , Michiel Coppens

### New oral anticoagulants in elderly patients

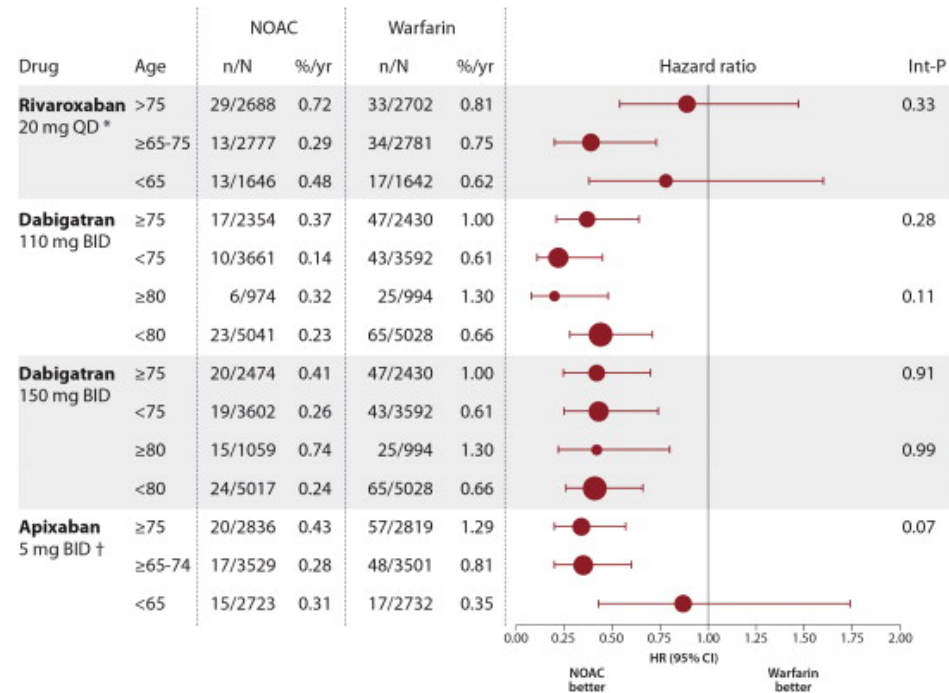


Fig. 2 Intracranial haemorrhage in phase 3 randomized controlled trials comparing a NOAC with vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation. NOAC indicates New Oral Anticoagulant; QD, once-daily; BID, twice-daily; n , number of patients with ...

Stefano Barco , Yuk Wah Cheung , John W. Eikelboom , Michiel Coppens

### New oral anticoagulants in elderly patients

Best Practice & Research Clinical Haematology, Volume 26, Issue 2, 2013, 215 - 224

<http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2013.07.011>

# NACO et personne âgée

- Les ECR impliquant les NACO ont inclus plus de 19 000 patients âgés de  $\geq 75$  ans
  - C'est nettement plus que le nombre total de patients âgés inclus dans les études précédentes impliquant la Warfarine
- Les analyses de sous-groupes des données provenant des ECR démontrent que le bénéfice des NACO comparé à la Warfarine, en terme d'efficacité et de sécurité, demeure inchangé chez les patients âgés avec FA
  - Pour le dabigatran, il est recommandé d'utiliser la dose de 110 mg bid chez la patients âgés de  $\geq 75$  ans
  - Considérer l'emploi de la plus petite dose des NACO dans les situations suivantes (âge avancé, insuffisance rénale, faible poids)



# Conclusions

- La prévention des AVC devrait être la priorité chez les patients présentant une FA
- Chez les patients avec FA, les NACO réduisent de façon importante le risque d'hémorragie intracrânienne comparé à la Warfarine
- Chez les patients avec FA, le bénéfice absolu des NACO, en terme d'efficacité comparé à la Warfarine, est plus important en situation de prévention secondaire car le risque d'AVC est plus élevé chez ceux avec antécédents d'AIT/AVC
- Lorsqu'un ACO est indiqué chez les patients avec FA non valvulaire, les NACO devrait être utilisé de préférence à la Warfarine

Questions?

**Merci de votre attention**