



Révolution dans la PEC du risque TE de la FA : les nouveaux anti-coagulants oraux

15^{ème} APPAC - 5 juin 2013, Montpellier

Professeur Jean Marc DAVY

Département de Cardiologie et Maladies Vasculaires

CHU de Montpellier



Relations avec l'industrie

- Biotronik, Boston, Medtronic, Sorin, St Jude, Biosense, Spectranetics
- Astra Zeneca, Bayer, Boehringer, MSD-SP, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis, Servier

Un guide pratique de EHRA 2013



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Europace (2013) **15**, 625–651
doi:10.1093/europace/eut083

EHRA PRACTICAL GUIDE

European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

**Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme¹, Marco Alings², Matthias Antz³,
Werner Hacke⁴, Jonas Oldgren⁵, Peter Sinnaeve¹, A. John Camm⁶,
and Paulus Kirchhof^{7,8}**

European Heart Journal Advance Access published April 26, 2013

Les AVK : *Les chiffres qui font peur*

Le bénéfice clinique des AVK est majeur

- Diminution **de 64%** du risque d'AVC [HART 2007]

Mais, il est contrebalancé par leur potentiel iatrogène majeur

- 1er rang des accidents iatrogènes avec 4 000 hémorragies mortelles et 17 000 hospitalisations par an [Afssaps, Pouyane, 2000], chiffres confirmés en 2007 [EMIR, 2007].

Une difficulté dans le maniement des AVK

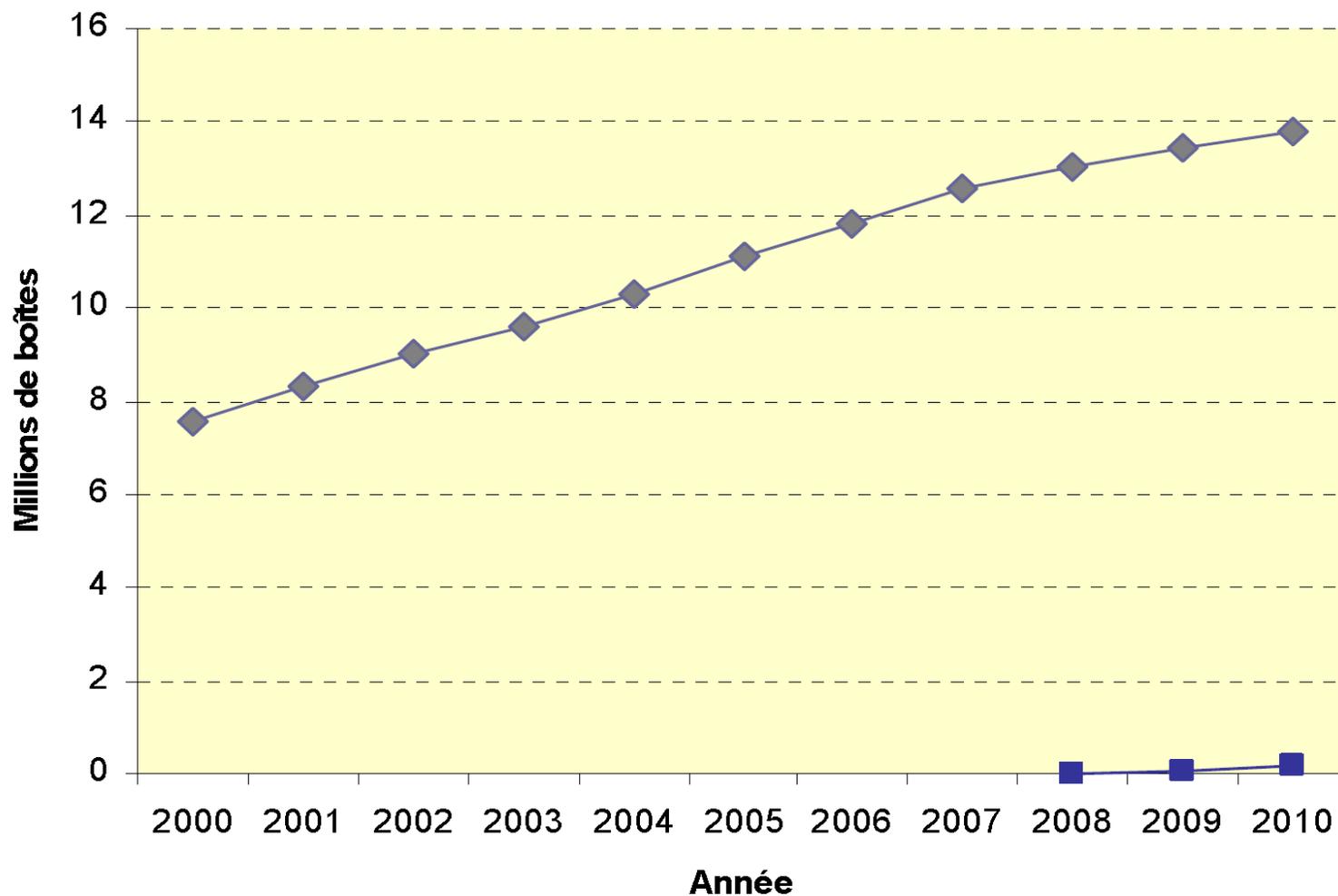
- Une fenêtre **thérapeutique étroite** : INR dans sa zone cible (2,0-3,0).
- Une grande variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse
- hémorragies et récurrences thromboemboliques inversement corrélée au temps passé dans la zone thérapeutique d'INR (**un TTR=60%** est considéré comme satisfaisant)

Une sous-utilisation des AVK en pratique clinique

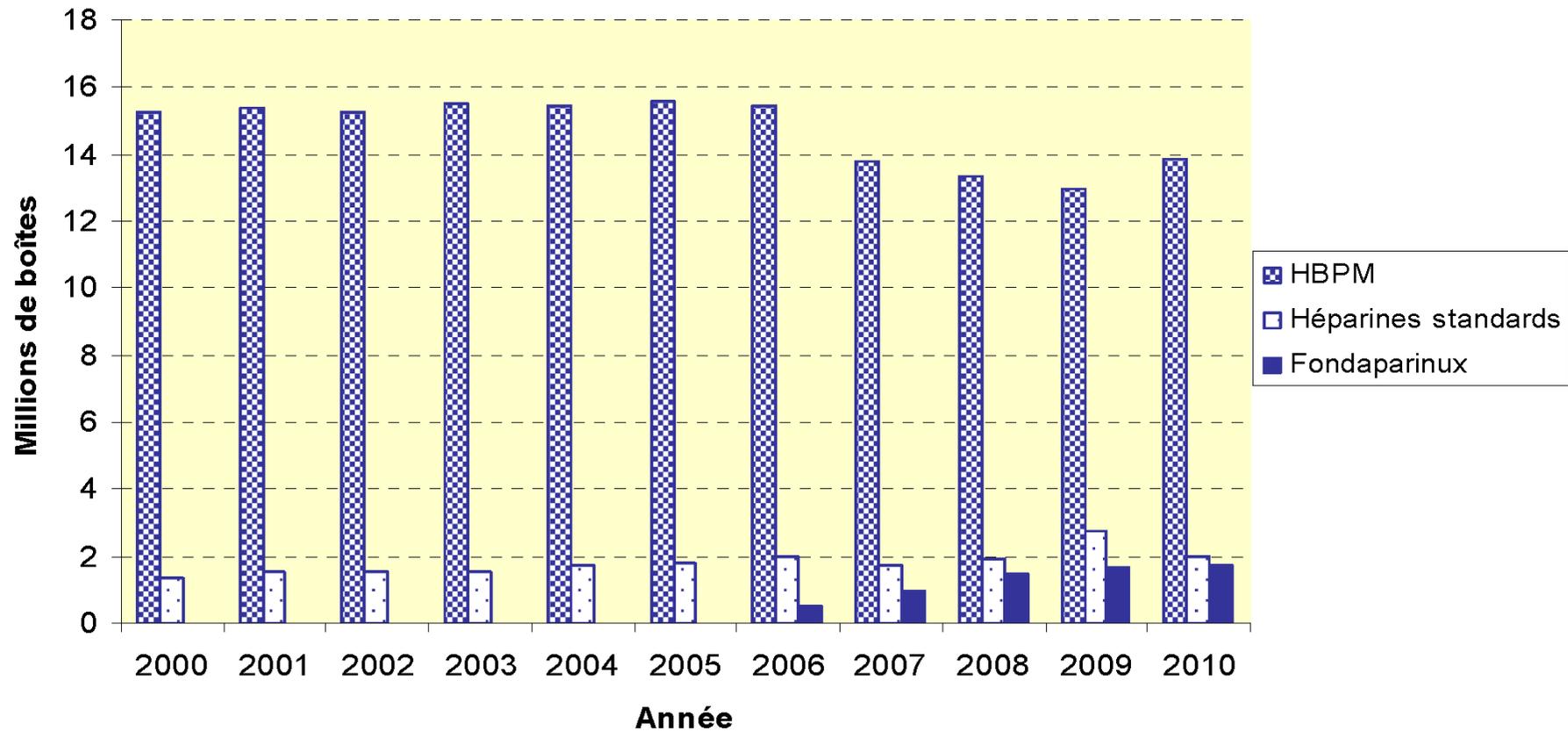
- Compte tenu des risques [Buckingham, 2002 ; Nieuwlaat, 2005; Nabauer, 2009 ; Mazzaglia, 2010] **34% des patients français** atteints de FA à haut risque ne sont pas traités par un anticoagulant [CEGEDIM, 2011].
- L'aspirine n'est pas une réponse

 **il existe donc un besoin médical non couvert pour des anticoagulants oraux avec un meilleur rapport bénéfice/risque.**

AVK de 2000 à 2010 : prescriptions x 2



Héparines de 2000 à 2010



Les NACO = MACDO = « directs »

Les NACO = MACDO = « directs »

- Les « nouveaux » anti-coagulants oraux
- = médicaments anticoagulants directs oraux
- Anti IIa
 - (Ximélagatran)
 - Dabigatran
- Anti Xa
 - Rivaroxaban
 - Apixaban
 - Edoxaban

Le besoin : 5 qualités

- 1. posologie fixe** : pas de suivi biologique O
Bonne biodisponibilité, métabolisme balancé entre rein et foie, interactions alimentaires et médicamenteuses minimales
- 2. action rapide** : évitant les relais par les héparines O
½ vie brève
- 3. et brève** : facilitant les gestes programmés O
½ vie brève
- 4. Test biologique facile** : si besoin en urgence N
Dans les REA et les USIC
- 5. Antidote disponible** : si nécessaire (rare) N

Comparaison AVK et NACO

| | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban | warfarin |
|-----------------------------|------------|-------------|----------|-------------|
| Cible | Ila | Xa | Xa | II,VII,IX,X |
| Prodrogue | Oui | Non | Non | Non |
| biodisponibilité | 6 % | 80 % | 66 % | |
| Administration | 2/j | 1/j | 2/j | 1/j |
| Pic de concentration | 0,5-2h | 1-4h | 1-4h | 3-5j |
| Demi-vie | 12-17h | 6-10h | 8-15h | 40h |
| Interaction | PgP | PgP/3A4 | 3A4 | multiples |
| Suivi biologique | Non | Non | Non | Oui |
| Excrétion rénale | 80% | 66% | 25% | 0% |
| Antidote | Non | Non | Non | Vitamine K |

4 « révolutions »

1. L'équivalence
2. Des indications larges
3. Une supériorité cérébrale
4. Les vrais questions du risque TE de la FA

Révolution n°1 l'équivalence avec les AVK

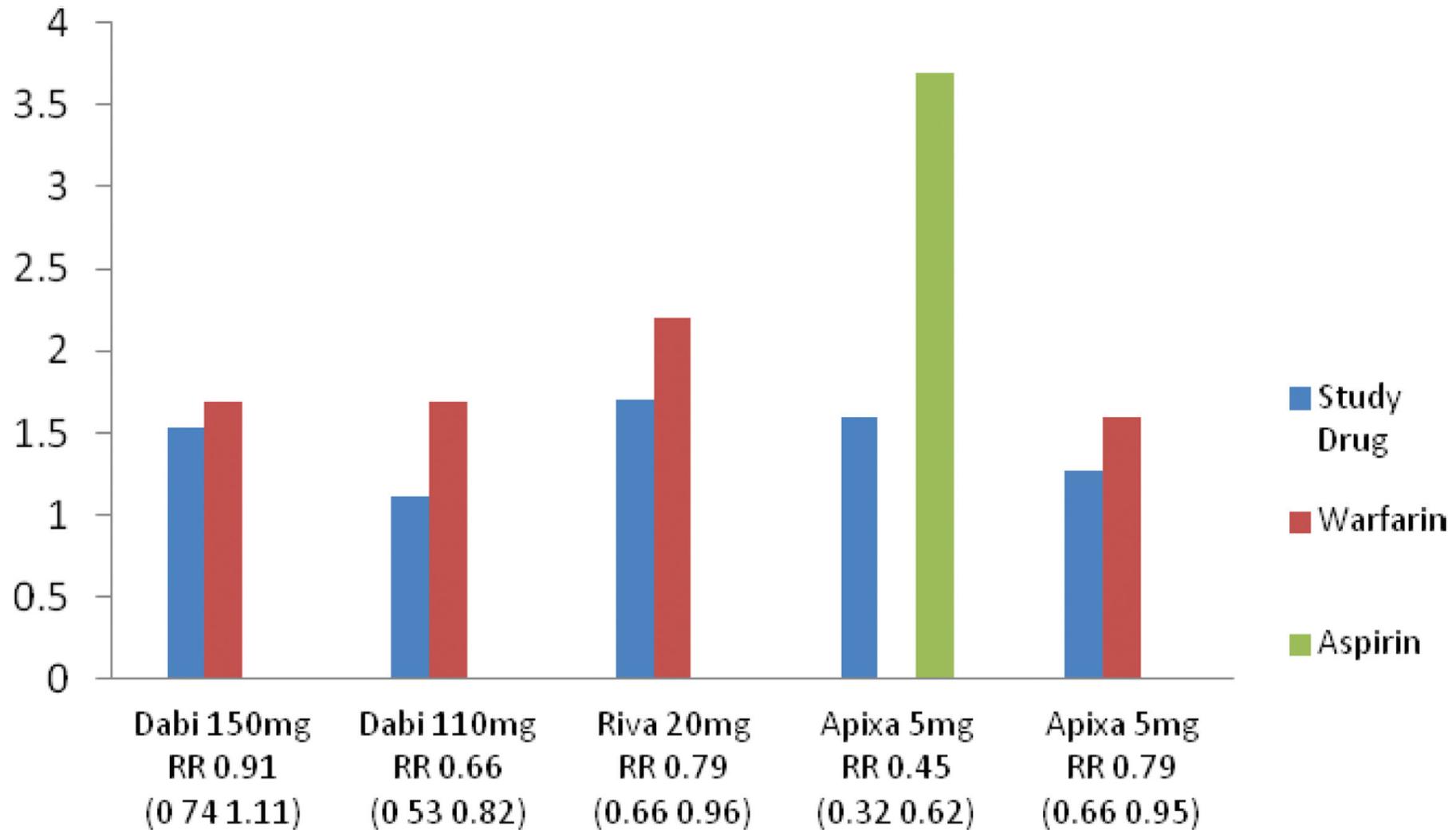
/ Efficacité

/ Sécurité

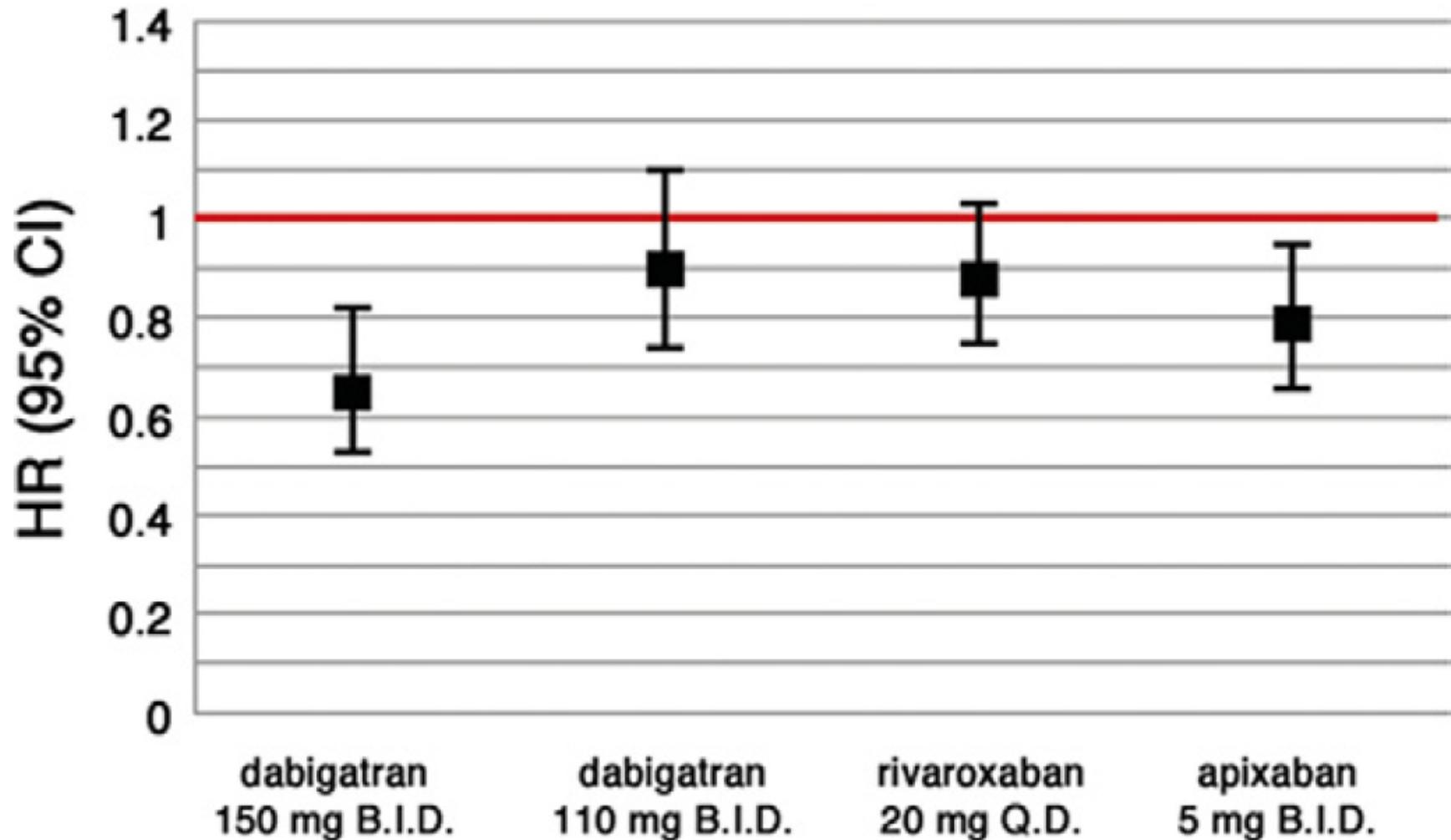
Comparaison des 4 études

| | RELY | ROCKET AF | ARISTOTLE | AVERROES |
|------------------------|------------|-------------|-----------|----------|
| | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban | Apixaban |
| comparateur | warfarine | warfarine | warfarine | aspirine |
| Nombre de patients | 18113 | 14264 | 18201 | 5599 |
| Âge | 72 | 73 | 70 | 70 |
| Sexe Féminin | 36 % | 40 % | 35 % | 41% |
| CHADS2 (moyen) | 2,1 | 3,5 | 2,1 | 2,0 |
| CHADS2 >=3 | 32 % | 87 % | 30 % | 28% |
| AVK | 50% | 62% | 57% | (14%) |
| AVC / AIT | 20 % | 55 % | 19 % | 13% |
| Diabète | 23 % | 40 % | 25 % | 19% |
| Hypertension | 79 % | 91 % | 87 % | 86% |
| Insuffisance cardiaque | 32 % | 62 % | 35 % | 39% |
| Insuffisance rénale | 19% | 21% | 15% | 21% |
| Aspirine | 40% | 36% | 30% | (75%) |
| Insuffisance coronaire | 17% | 17% | 14% | 14% |

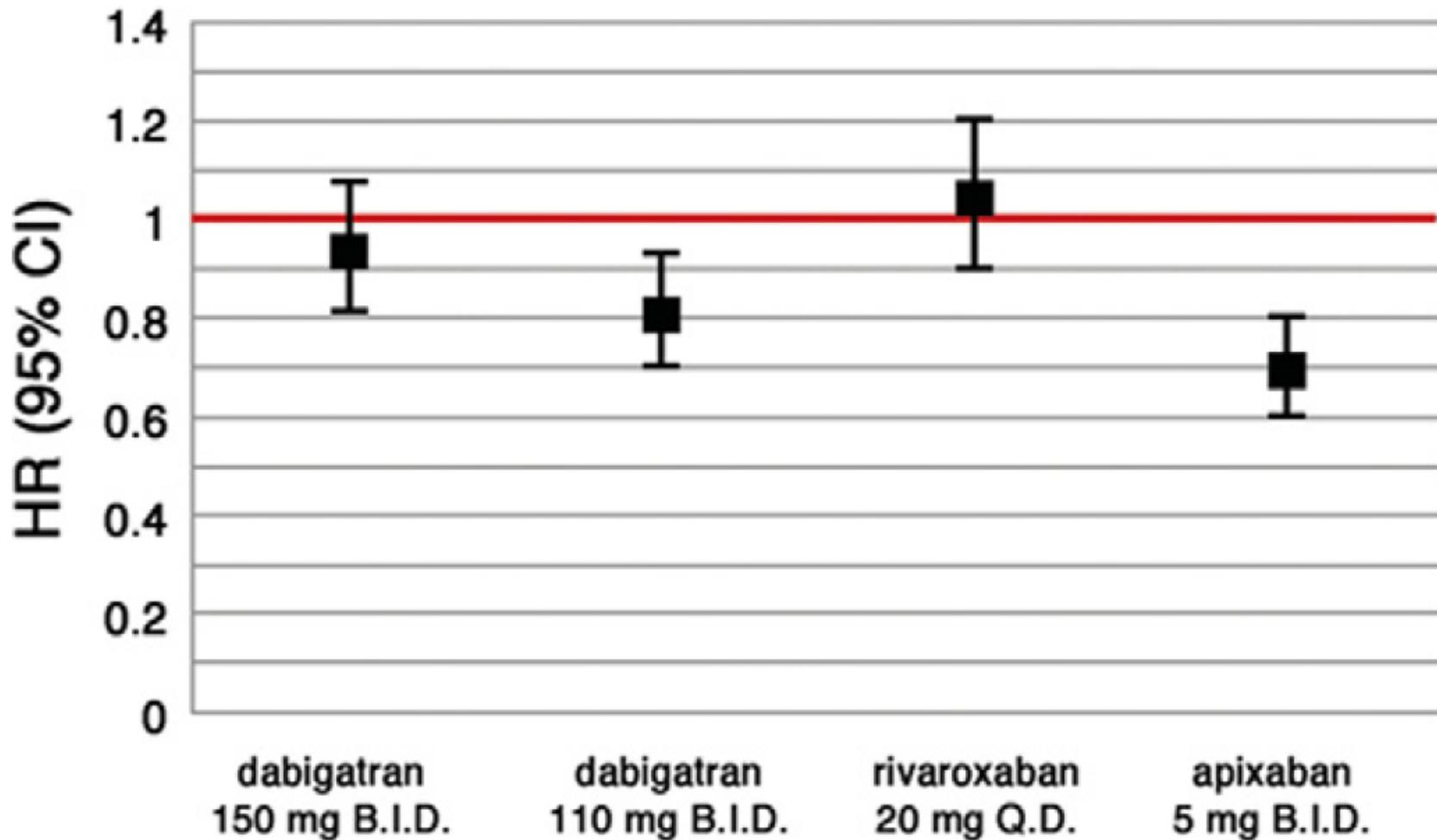
Comparaison des 3 NACO



Efficacité : au moins équivalente sur la prévention du risque embolique



Sécurité : au moins équivalente sur le risque d'hémorragies graves



Révolution n°2 des indications larges : les « co-morbidités »

1. Le sujet âgé : > 75 ans ? Ou octogénaires ?
2. L'insuffisance rénale : 30ml/min ou 15 ml/min ?
3. L'antécédent d'AVC/AIT : Un sur-risque de récurrence

OUI

L'âge fait partie intégrante des indications

 **PRADAXA 150 mg gél**
dabigatran éxétilate mésilate + Interactions

MONOGRAPHIE [Posologie](#) - [Contre-indications](#) - [Effet\(s\) indésirable\(s\)](#)



DC INDICATIONS

Géules à 110 mg et à 150 mg :

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :

- Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique.
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %.
- Insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA).
- Age ≥ 75 ans.
- Age ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle.

 **XARELTO 20 mg cp pellic**
rivaroxaban + Interactions

MONOGRAPHIE [Posologie](#) - [Contre-indications](#) - [Effet\(s\) indésirable\(s\)](#)

DC INDICATIONS

- Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels qu'insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

Principales mises en garde et précautions d'emploi

DABIGATRAN

- **Risque hémorragique accru imposant une surveillance étroite en cas de :**
 - Patients à risque hémorragique :
 - ClCr = 30-50 mL/min
 - Âge \geq 75 ans
 - Poids corporel < 50 kg
 - Co-médication avec des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) :
 - Ex : amiodarone, quinidine ou vérapamil
 - Le dabigatran à la posologie de 300 mg/j augmente significativement le risque hémorragique gastro-intestinal (GI) majeur vs warfarine, notamment chez les personnes âgées (\geq 75 ans)
 - Une réduction de posologie (220 mg/j) est proposée en cas :
 - D'administration concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS), de clopidogrel ou d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)
 - De présence d'une œsophagite, d'une gastrite ou d'un reflux gastro-œsophagien nécessitant un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou par antihistaminique H2 augmentant le risque de saignement GI

Xarelto® - 3 dosages

◆ Xarelto® 15 mg, Xarelto® 20 mg

TRAITEMENT DE LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE (TVP) ET PRÉVENTION DES RÉCIDIVES SOUS FORME DE TVP ET D'EMBOLIES PULMONAIRES (EP) SUITE À UNE TVP AIGUË CHEZ L'ADULTE

PRÉVENTION DES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX (AVC) ET EMBOLIES SYSTÉMIQUES CHEZ LES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE FIBRILLATION ATRIALE NON VALVULAIRE ET PRÉSENTANT UN OU PLUSIEURS FACTEUR(S) DE RISQUE, TELS QUE :

- » INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE,
- » HYPERTENSION ARTERIELLE,
- » ÂGE \geq 75 ANS,
- » DIABÈTE,
- » ANTÉCÉDENTS D'AVC OU D'ACCIDENT ISCHÉMIQUE TRANSITOIRE

Quelle est la dose de Xarelto® recommandée ?

RIVAROXABAN

◆ Dose recommandée ⁽¹⁾

20 mg 1 cp/jour

◆ **Aucun ajustement posologique** ⁽¹⁾

- Chez les personnes âgées
- En fonction du sexe
- En cas de poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg)
- En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr 50 à 80 ml/min)

◆ Adaptation de doses en cas d'insuffisance rénale ⁽¹⁾

| | |
|--------------------------------|-----------------------------|
| IR légère (ClCr 50–80 ml/min) | Aucun ajustement nécessaire |
| IR modérée (ClCr 30–49 ml/min) | 15 mg 1 cp/jour |
| IR sévère (ClCr 15–29 ml/min) | avec prudence |
| ClCr ≤ 15 ml/min | Non recommandée |

Ajustement selon âge et rein

- RELY :
 - Aucun, mais 2 doses étudiées 110 et 115 mg
 - 110 mg : 6015/12091 patients
 - CCr < 30/ml : contrindiqué
- ROCKET AF
 - CCr < 50/ml et > 30/ml : $\frac{3}{4}$ de la dose (15 mg)
 - 15 mg : 1485 / 7061 patients
 - CCr < 30/ml : contrindiqué
- ARISTOTLE
 - Créatinine > 15mg (+ âge > 80 ans + poids < 60 kg, 2 critères sur 3) : $\frac{1}{2}$ dose (2,5 mg)
 - 2,5 mg : 428/9120 patients
 - CCr < 25/ml : contrindiqué

AVK, INR et IRC

- Warfarin is minimally (<1%) excreted in the urine and largely metabolized by the liver.
 - Harder S. Renal profiles of anticoagulants. *J Clin Pharmacol*. 2011
- Despite minimal renal excretion, CKD is associated with
 - lower dose requirements,
 - a higher risk for over-anticoagulation, and
 - higher risk for hemorrhage,
- suggesting that warfarin therapy should be initiated at lower doses and monitored more frequently in patients with moderate or severe CKD
 - *Limdi NA. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. J Am Soc Nephrol. 2009;20:912-921*
 - *Limdi NA. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. Am J Kidney Dis. 2010;56:823-831*

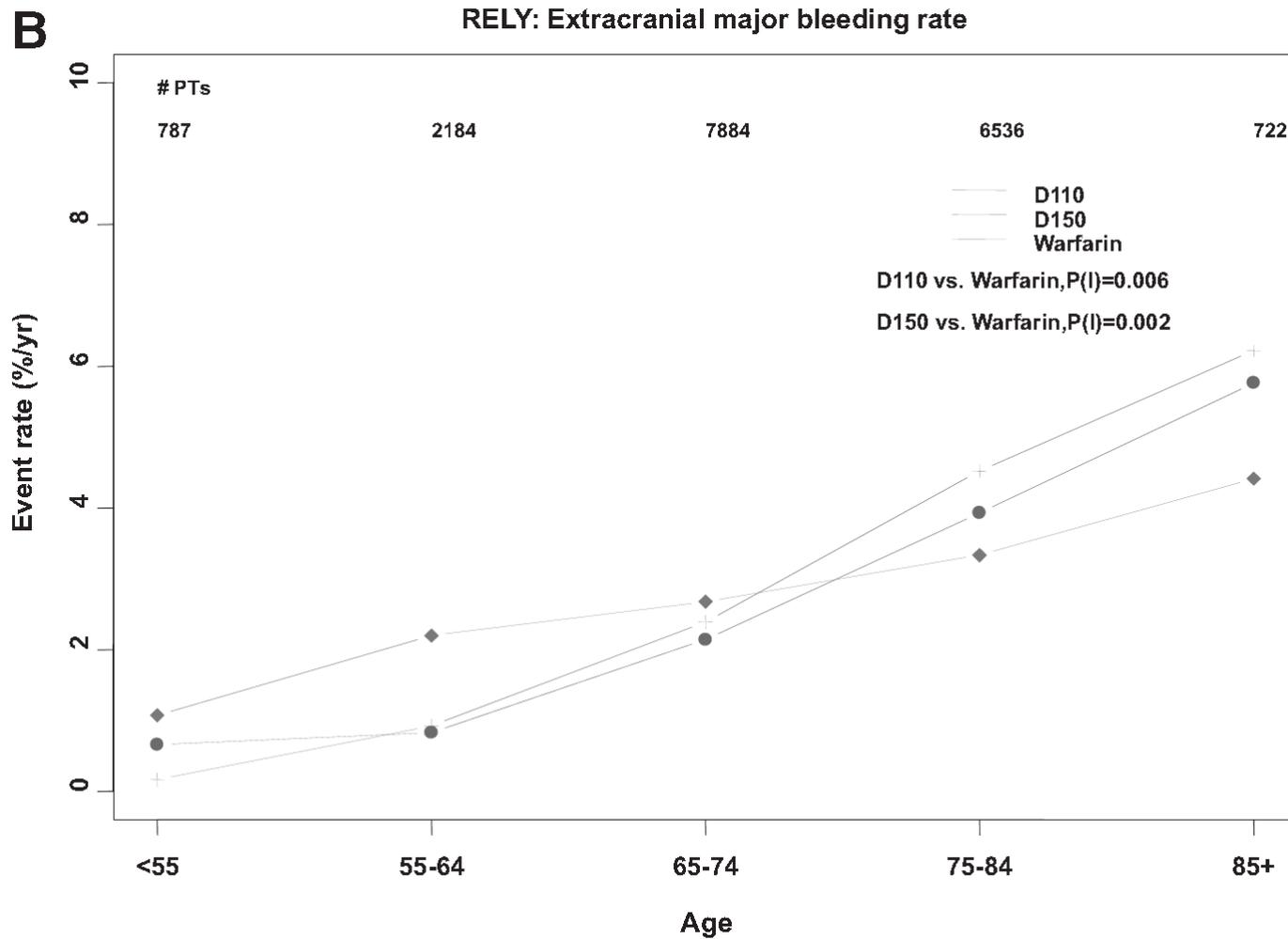
AVK, FA et IRC sévère (< 15 ml/mn ou en hémodialyse)

Aucune étude interventionnelle

Des études observationnelles discordantes :

- 2 études positives (123 et 399 patients)
 - Abbott KC. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the united states: Risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol.* 2003;4:1
 - Lai HM. Incidence of thromboembolic stroke and of major bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease treated with and without warfarin. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2009;2:33-37
- 2 études neutres
 - Genovesi S, 2008 et To AC, 2007.
- 2 études négatives (2188 et 1671 patients)
 - Wizemann V. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: Clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010;77:1098-1106
 - Chan KE. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2223-2233

Hémorragies majeures



Révolution n°3

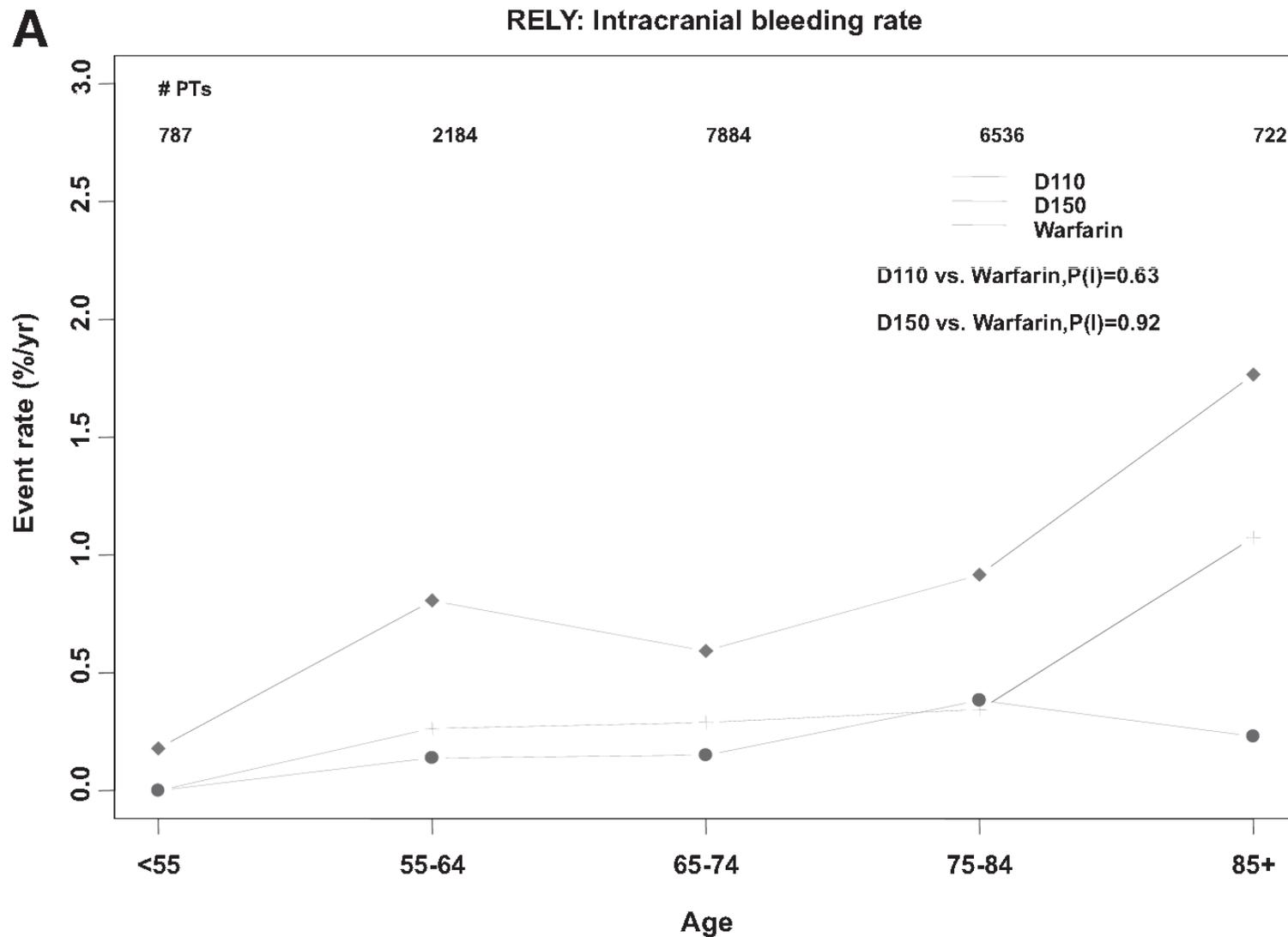
une supériorité cérébrale ?

↘ AVC hémorragiques

↘ Hémorragies intra-craniennes

La notion de bénéfice global AVC/AIT – HIC
HIC ou 1,5 HIC ?

Hémorragies intracranienne



Efficacité anti-thrombotique : AVC

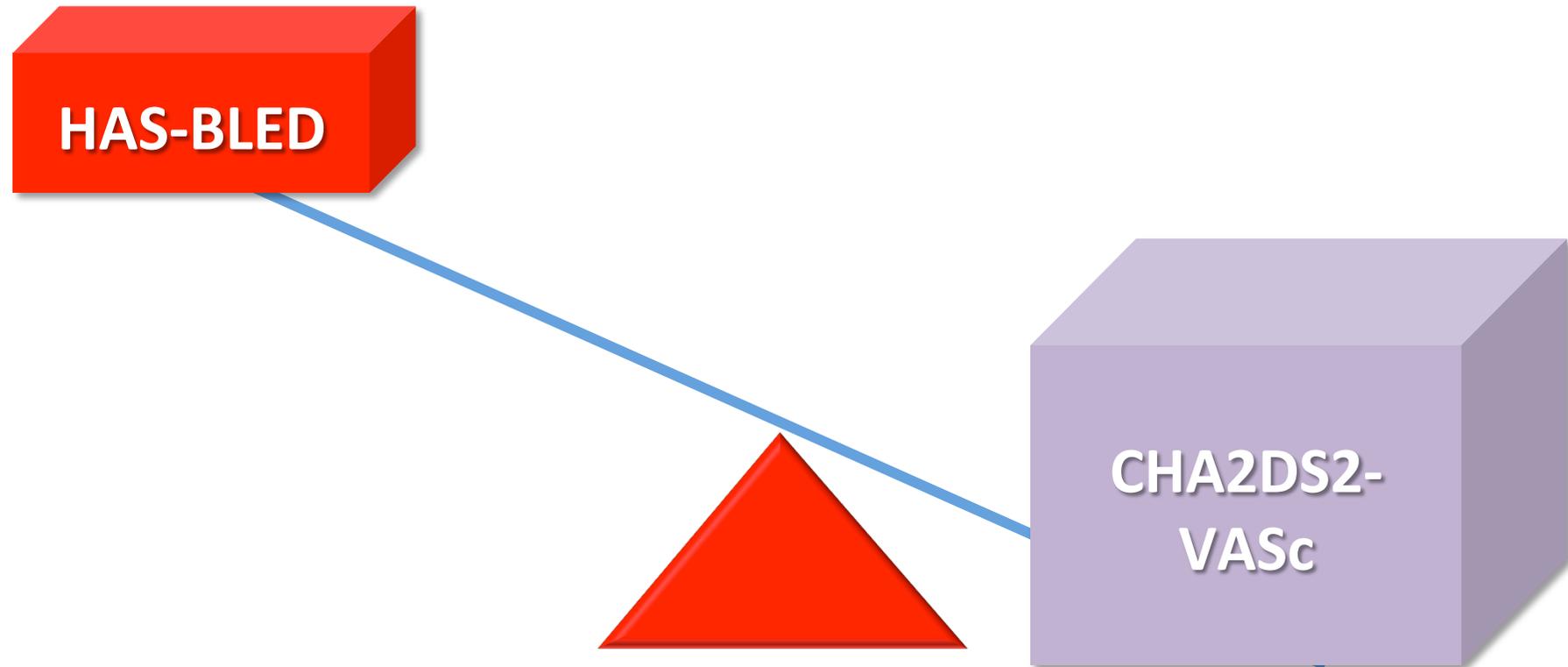
| Etudes | RELY | | | ROCKET AF | | AVERROES | | ARISTOTLE | |
|-------------|-------------|-------------|------|-------------|------|-------------|-----|-------------|------|
| NACO | Dabigatran | | | Rivaroxaban | | Apixaban | | Apixaban | |
| posologie | 110 | 150 | W | 20/15 | W | 5/2,5 | A | 5/2,5 | W |
| AVC | 1,44 | 1,01 | 1,57 | 1,65 | 1,96 | 1,6 | 3,4 | 1,2 | 1,5 |
| RR | <i>0,92</i> | <i>0,64</i> | | <i>0,85</i> | | <i>0,46</i> | | <i>0,79</i> | |
| AVC ISCH | 1,34 | 0,92 | 1,20 | 1,34 | 1,40 | 1,1 | 3,0 | 0,97 | 1,05 |
| RR | <i>1,11</i> | <i>0,76</i> | | <i>0,94</i> | | <i>0,37</i> | | <i>0,92</i> | |
| AVC HEMO | 0,12 | 0,10 | 0,38 | 0,26 | 0,44 | 0,2 | 0,3 | 0,24 | 0,47 |
| RR | <i>0,31</i> | <i>0,26</i> | | <i>0,59</i> | | <i>0,67</i> | | <i>0,51</i> | |
| Atcd AVC | 2,3 | 2,1 | 2,7 | 3,5 | 3,9 | 2,5 | 8,3 | 2,5 | 3,2 |
| IRC (<50ml) | 2,1 | 1,5 | 2,8 | 2,3 | 2,8 | 2,5 | 5,8 | 2,1 | 2,7 |

Risque hémorragique : HIC

| Etudes | RELY | | | ROCKET AF | | AVERROES | | ARISTOTLE | |
|----------------|-------------|-------------|------|-------------|------|-------------|-----|-------------|------|
| HEMOR | 2,7 | 3,1 | 3,4 | 3,6 | 3,4 | 1,4 | 1,2 | 2,1 | 3,1 |
| <i>RR</i> | <i>0,80</i> | <i>0,93</i> | | <i>1,04</i> | | <i>1,13</i> | | <i>0,69</i> | |
| HIC | 0,23 | 0,30 | 0,74 | 0,5 | 0,7 | 0,4 | 0,4 | 0,3 | 0,8 |
| <i>RR</i> | <i>0,31</i> | <i>0,40</i> | | <i>0,67</i> | | <i>0,85</i> | | <i>0,42</i> | |
| HGI | 1,12 | 1,51 | 1,0 | 3,1 | 2,2 | 0,4 | 0,4 | 0,76 | 0,86 |
| <i>RR</i> | <i>1,10</i> | <i>1,50</i> | | | | <i>0,87</i> | | <i>0,89</i> | |
| IDM | 0,72 | 0,74 | 0,53 | 0,91 | 1,1 | 0,8 | 0,9 | 0,53 | 0,61 |
| <i>RR</i> | <i>1,35</i> | <i>1,38</i> | | <i>0,81</i> | | <i>0,86</i> | | <i>0,88</i> | |
| IRC (<50ml) | 5,3 | 5,4 | 5,4 | 4,5 | 4,7 | 2,5 | 3,2 | 3,2 | 6,4 |
| IRC + HIC | | | | 0,7* | 0,9* | | | | |

Optimiser les bénéfices et réduire les risques

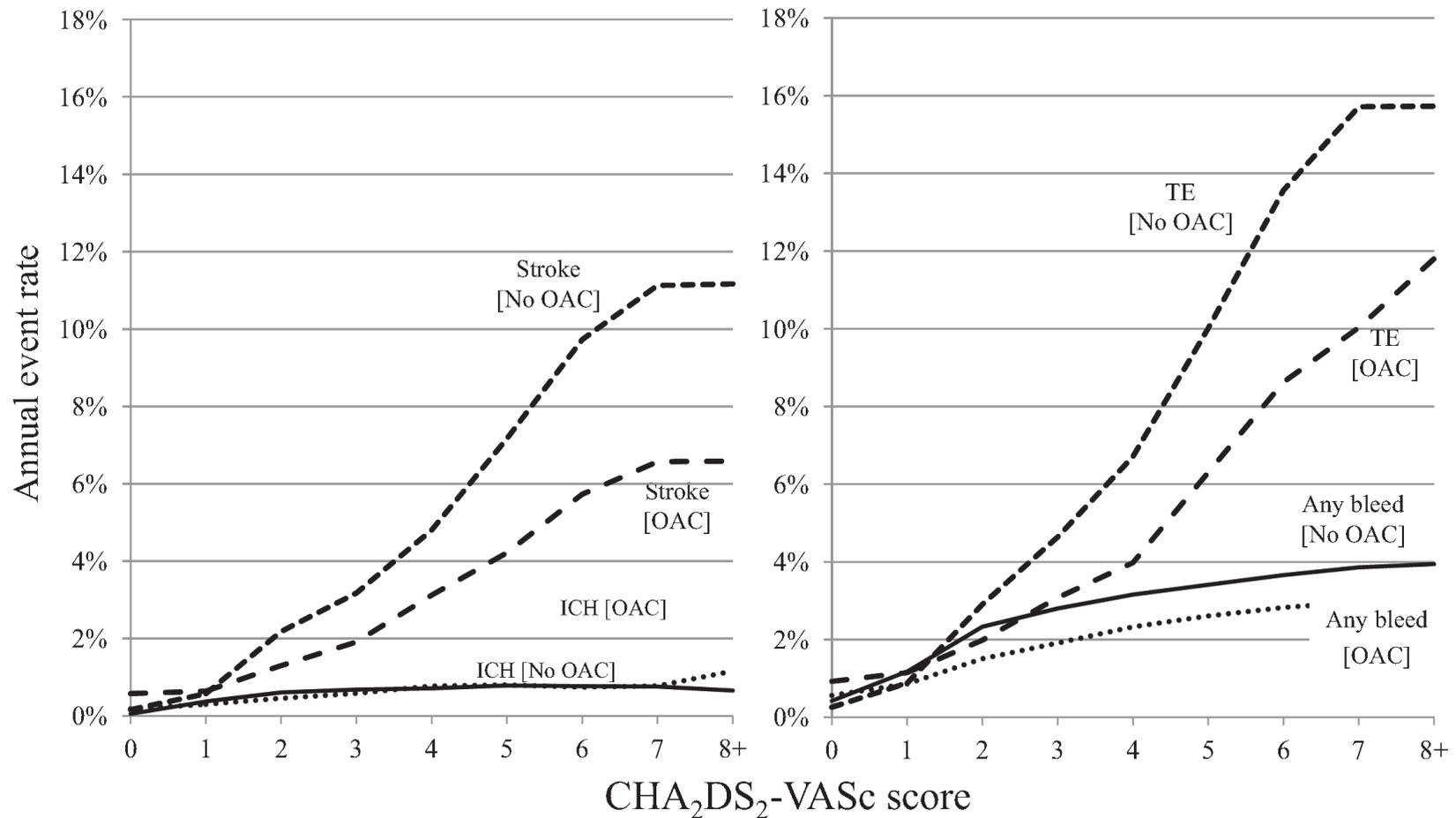
Si le **CHA2DS2-VASc** pèse plus lourd
que le **HAS-BLED**: anticoaguler
Sinon: prudence



Bénéfice clinique net :
Registre des hôpitaux suédois
182678 FA - suivi de 1,5 an
= AVC évités par le TT – hémorragies
IC provoquées par les AVK (x 1,5 car
gravité supérieure)

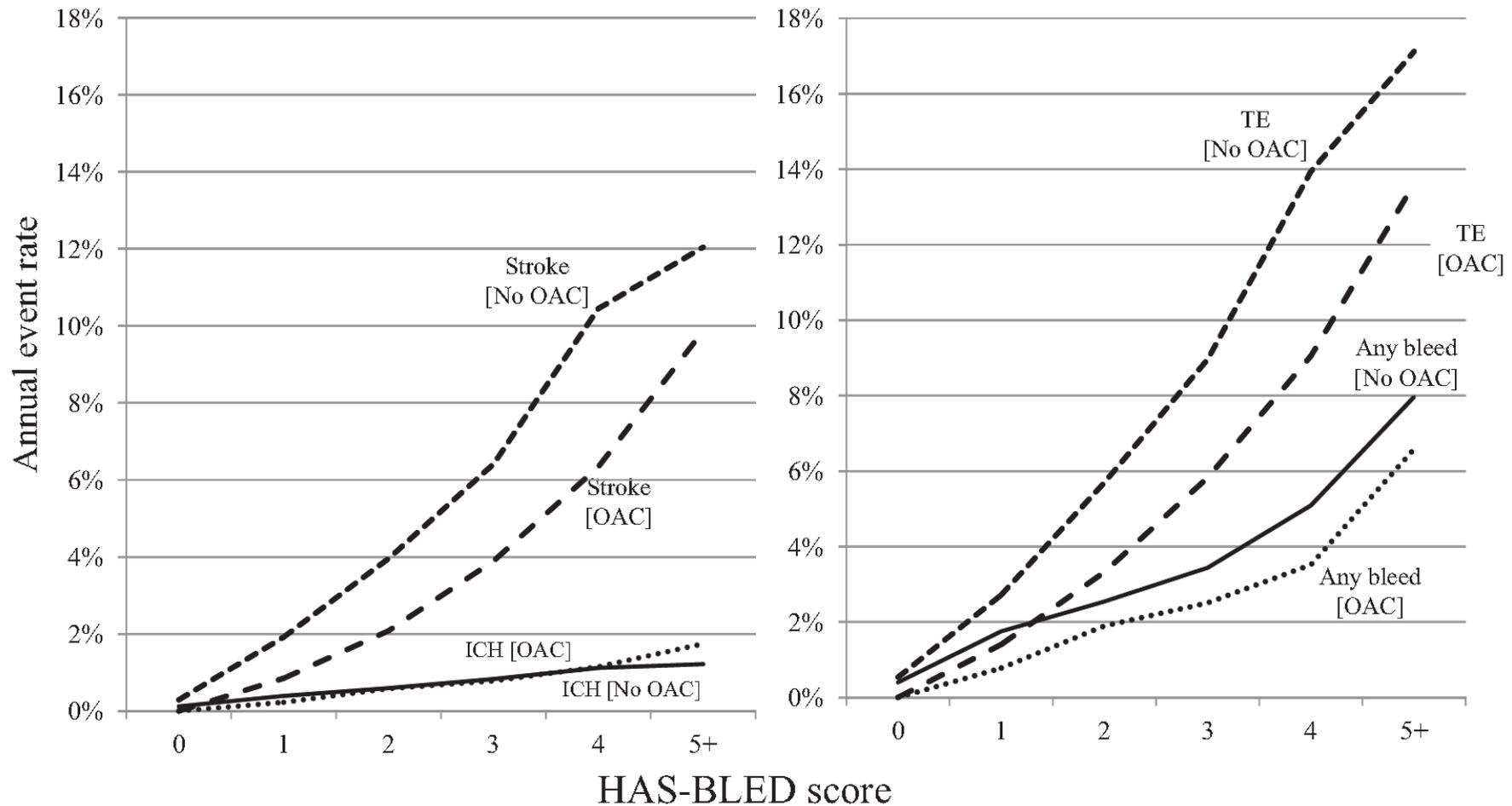
Risques AVC vs HIC

Suède: 90706 FA sans AVK vs 68306 FA sous AVK



Friberg L - *Circulation*. 2012;125:2298-2307.

Mêmes résultats avec HAS BLED !



Friberg L - *Circulation*. 2012;125:2298-2307.

Bénéfice clinique net = AVC – 1,5xHIC

| | | | | | | |
|------|------|-----|------|------|-----|------|
| -0.6 | -1.7 | ... | ... | ... | ... | -0.6 |
| 0.2 | 0.6 | 2.3 | ... | ... | ... | 0.0 |
| 1.2 | 1.4 | 2.1 | ... | ... | ... | 1.1 |
| 2.2 | 1.5 | 1.4 | -0.7 | ... | ... | 1.4 |
| 1.0 | 1.5 | 2.0 | 1.2 | ... | ... | 1.6 |
| 3.2 | 2.7 | 3.0 | 3.3 | 3.0 | ... | 2.9 |
| 3.4 | 3.9 | 2.8 | 6.3 | 3.4 | ... | 4.2 |
| ... | 4.5 | 3.7 | 5.8 | -0.9 | ... | 4.5 |
| ... | ... | 4.7 | 1.6 | ... | ... | 9.7 |
| ... | ... | ... | ... | ... | ... | 11.5 |
| 1.3 | 1.9 | 2.6 | 4.0 | 1.3 | 5.6 | 1.9 |

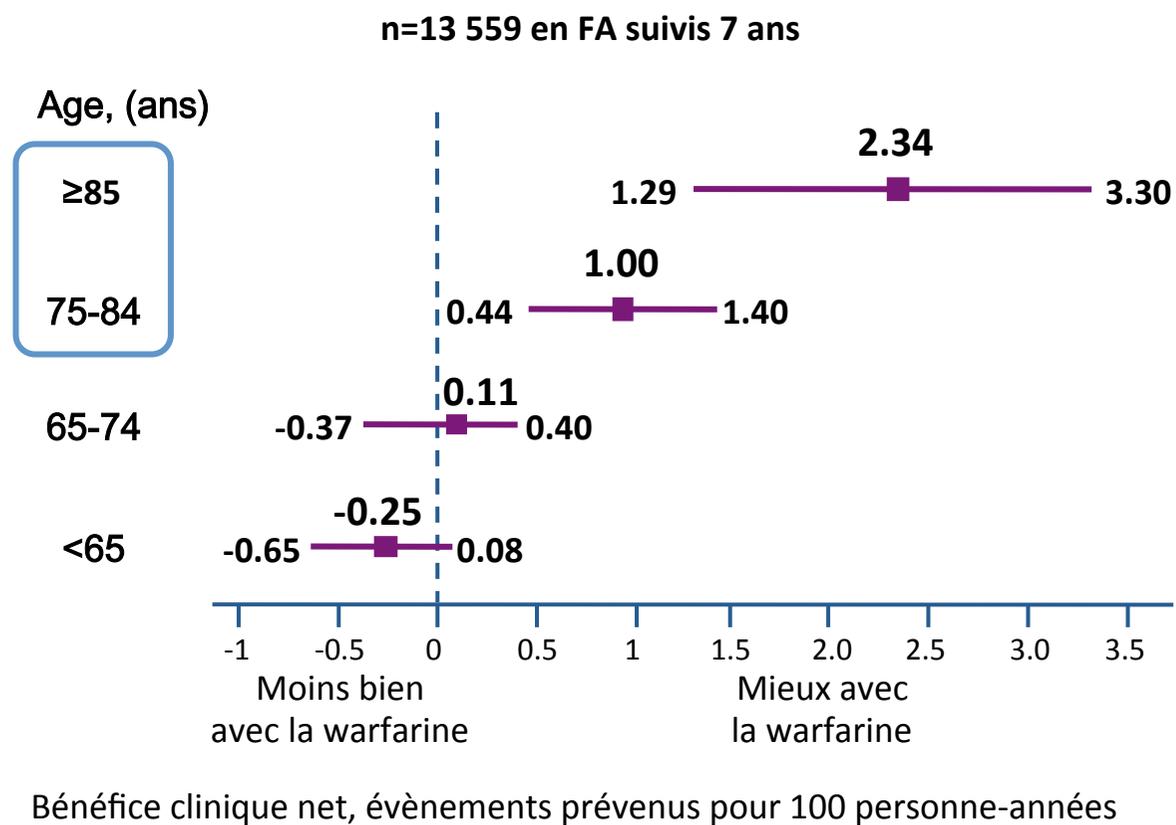
**CHA2DS2
-VASc**

HAS BLED

Friberg L - *Circulation*. 2012;125:2298-2307.

Bénéfice clinique net d'une anticoagulation par warfarine dans la fibrillation atriale

Bénéfice clinique net :
événements ischémiques - hémorragies cérébrales

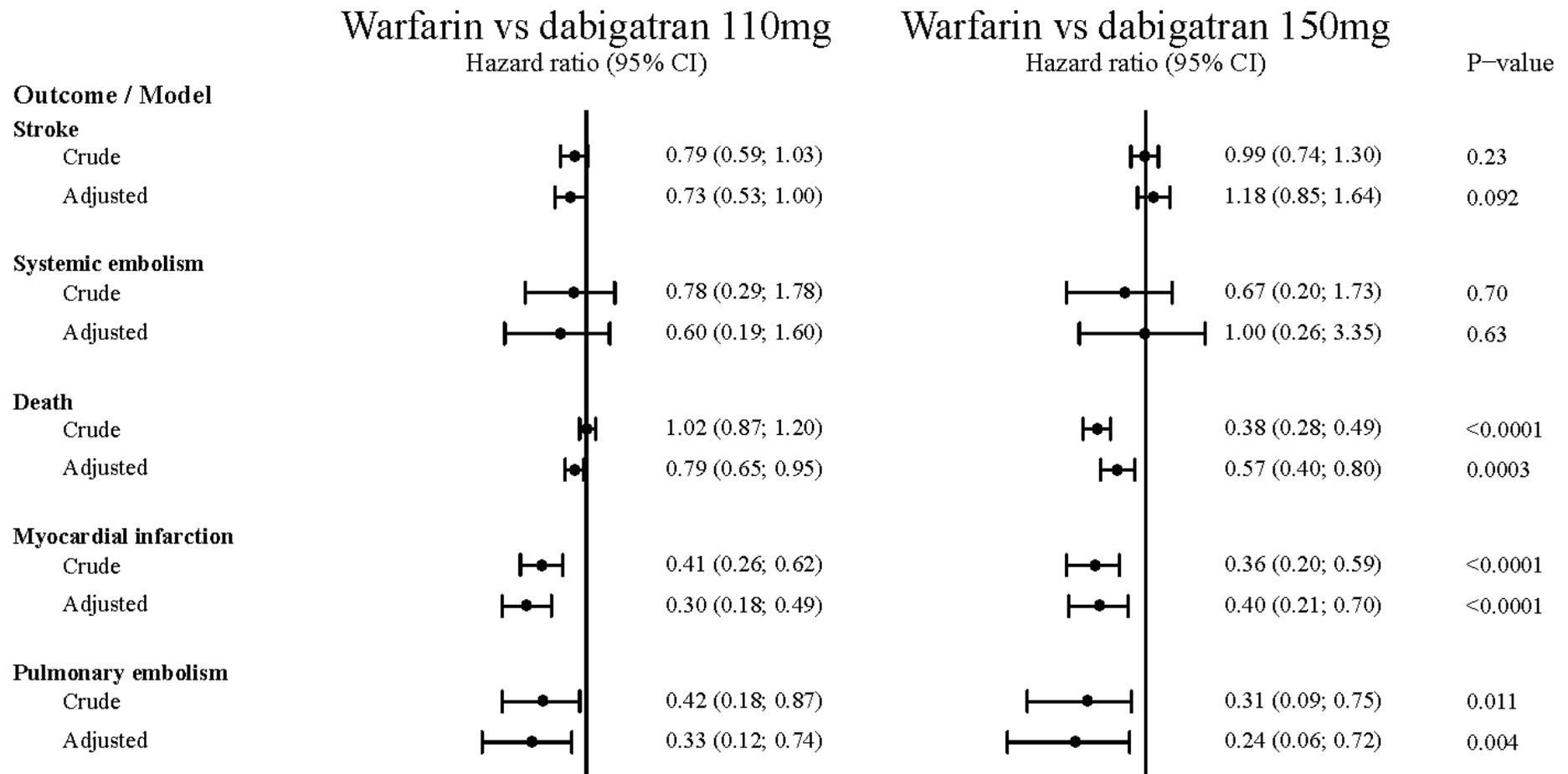


FDA – étude FEARS - 2013

| 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 <i>no. of events/ 100,000 days at risk</i> | No. of Patients | No. of Events | Incidence <i>no. of events/ 100,000 days at risk</i> |
| 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 |

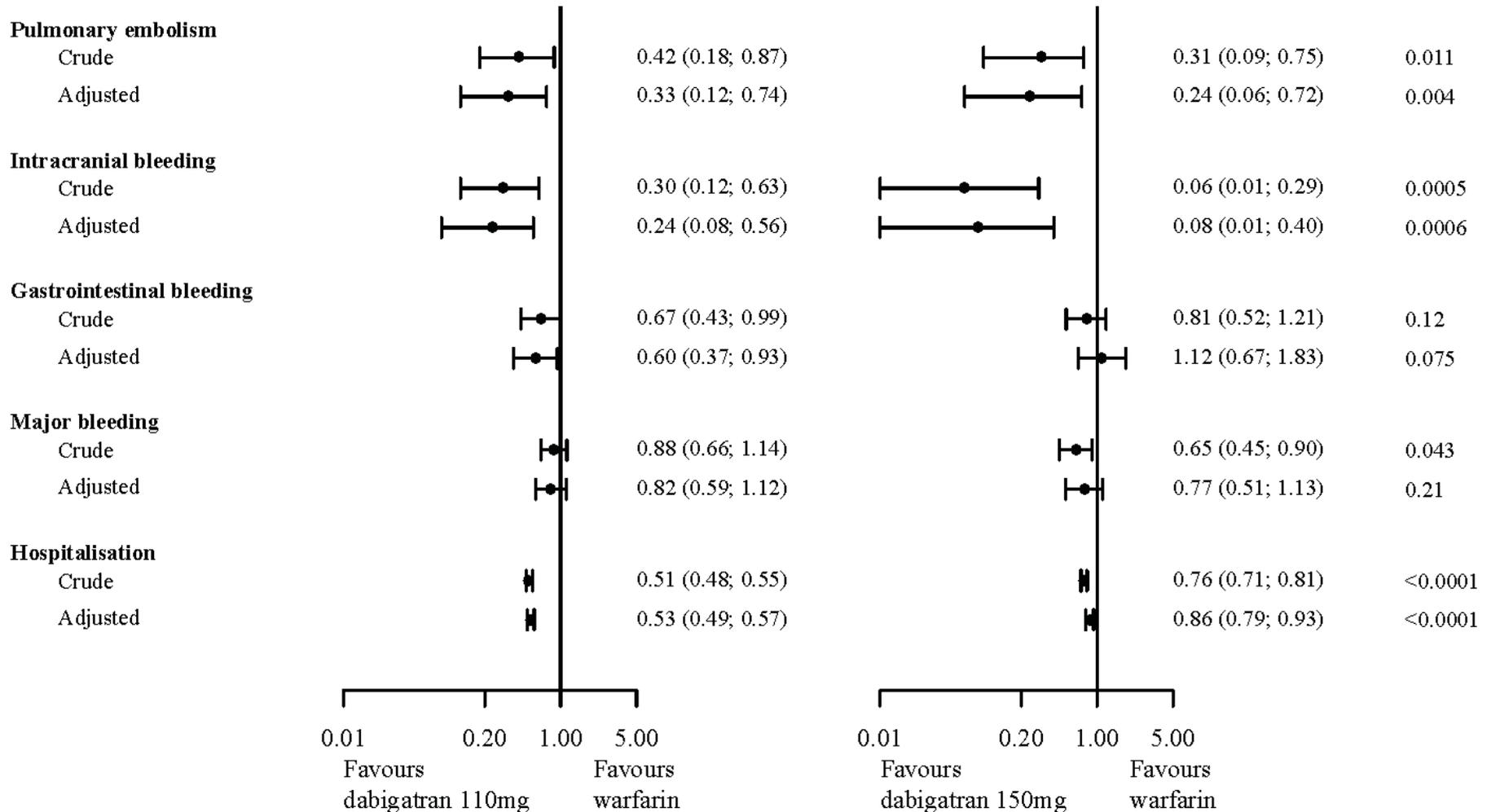
Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding – MR Southworth, ME Reichman, and EF Unger
NEJM – March 13, 2013

Danish Registry of Medicinal Product Statistics - n=4978 and n=8936



Larsen T B et al – JACC 2013, in press

étude danoise 2013

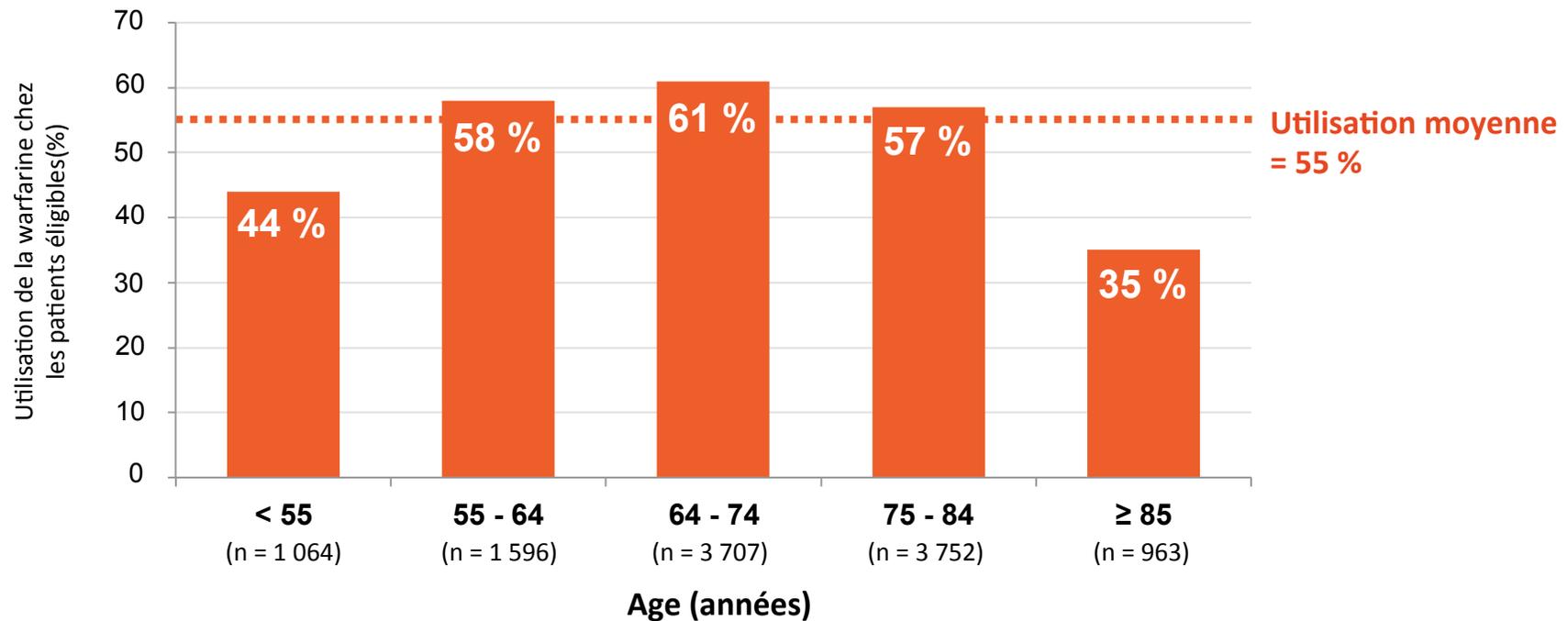


Révolution n°4 :

les bonnes questions dans la FA

1. Le risque absolu, selon le CHADS VASC : dès ≥ 1
2. Le TT antiplaquettaire « double » ou « triple »
3. La FA silencieuse des prothèses implantées
Élargir les indications ?
4. La compliance / observance / adhésion TT
Un point-clé, avec ou sans suivi biologique

Pratique clinique : patients éligibles aux AVK et âge (*Atria cohort*)



- Une plus importante sous-utilisation de la warfarine chez les patients âgés qui ont le risque le plus élevé d'AVC

Registre des hôpitaux suédois

182678 FA - suivi de 1,5 an

| | Never Warfarin (n=90 706) | Warfarin at Baseline (n=68 306) | <i>P</i> |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Age | | | |
| Median age, y | 82 | 76 | <0.00001 |
| Mean age, y | 78.38±12.58 | 73.82±10.17 | <0.00001 |
| <65 y | 12 748 (14) | 12 368 (18) | <0.00001 |
| 65–74 y | 13 317 (15) | 18 997 (28) | <0.00001 |
| ≥75 y | 64 641 (71) | 36 942 (54) | <0.00001 |
| Women, n (%) | 46 133 (51) | 28 094 (41) | <0.00001 |
| Ischemic stroke, n (%) | 14 653 (16) | 11 066 (16) | 0.90 |
| Unspecified stroke, n (%) | 2481 (2.7) | 1495 (2) | <0.00001 |
| TIA, n (%) | 5114 (6) | 4544 (7) | <0.00001 |
| Peripheral systemic emboli, n (%) | 1001 (1.1) | 1348 (2.0) | <0.00001 |
| Pulmonary embolism, n (%) | 1585 (1.7) | 2777 (4.1) | <0.00001 |
| Intracranial bleeding, n (%) | 2319 (2.6) | 616 (0.9) | <0.00001 |
| Gastric/duodenal bleed, n (%) | 4183 (5) | 1509 (2) | <0.00001 |
| Any severe bleeding, n (%) | 8288 (9) | 2941 (4) | <0.00001 |
| Anemia, n (%) | 12 401 (14) | 4178 (6) | <0.00001 |

Friberg L - *Circulation*. 2012;125:2298-2307.

| | | | |
|---|-------------|-------------|----------|
| Vascular disease, n (%) | 22 970 (25) | 14 607 (21) | <0.00001 |
| Heart failure, n (%) | 30 471 (34) | 23 259 (34) | 0.039 |
| Valvular disease, n (%) | 5142 (6) | 6599 (10) | <0.00001 |
| Pacemaker or ICD, n (%) | 3971 (4) | 4320 (6) | <0.00001 |
| Hypertension, n (%) | 38 383 (42) | 30 284 (44) | <0.00001 |
| Diabetes mellitus, n (%) | 15 121 (17) | 11 958 (18) | <0.00001 |
| Obesity, n (%) | 916 (1.6) | 1229 (1.8) | <0.00001 |
| Renal failure, n (%) | 5624 (6) | 2489 (4) | <0.00001 |
| Liver disease, n (%) | 1340 (1.5) | 462 (0.7) | <0.00001 |
| Thyroid disease, n (%) | 5901 (7) | 3781 (6) | <0.00001 |
| Thyrotoxicosis, n (%) | 988 (1.1) | 804 (1.2) | 0.098 |
| COPD/emphysema, n (%) | 7555 (8) | 4619 (7) | <0.00001 |
| Cancer ≤3 y, n (%) | 13 009 (14) | 6903 (10) | <0.00001 |
| Alcohol abuse, n (%) | 3305 (3.6) | 995 (1.5) | <0.00001 |
| Dementia, n (%) | 5941 (6.5) | 782 (1.1) | <0.00001 |
| Frequent falls, n (%) | 9294 (10) | 2647 (4) | <0.00001 |
| Aspirin, n (%) | 60 927 (67) | 18 884 (28) | <0.00001 |
| Clopidogrel, n (%) | 6263 (7) | 2412 (4) | <0.00001 |
| CHADS ₂ , mean±SD | 1.96±1.37 | 1.82±1.32 | <0.00001 |
| CHA ₂ DS ₂ -Vasc, mean±SD | 3.70±1.89 | 3.41±1.82 | <0.00001 |
| HAS-BLED, mean±SD | 2.20±1.15 | 2.25±0.93 | <0.00001 |

Aspirine et warfarine

- Une méta analyse : + 43 % (RR = 1,43)
 - Dentali F, et al. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anti coagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials . *Arch Intern Med* . 2007 ; 167 (2): 117 - 124
- Sous-analyse de SPORTIF : + 1,6% / an
 - Flaker GC , Gruber M , Connolly SJ , et al ; SPORTIF Investigators . Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials . *Am Heart J* . 2006 ; 152 (5): 967 - 973

« Triple thérapie » ?

- + 300% ! (RR = 3)
 - Hansen ML, et al . Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation . *Arch Intern Med* . 2010 ; 170 (16) : 1433 - 1441 .

Sécurité : hémorragies majeures

A

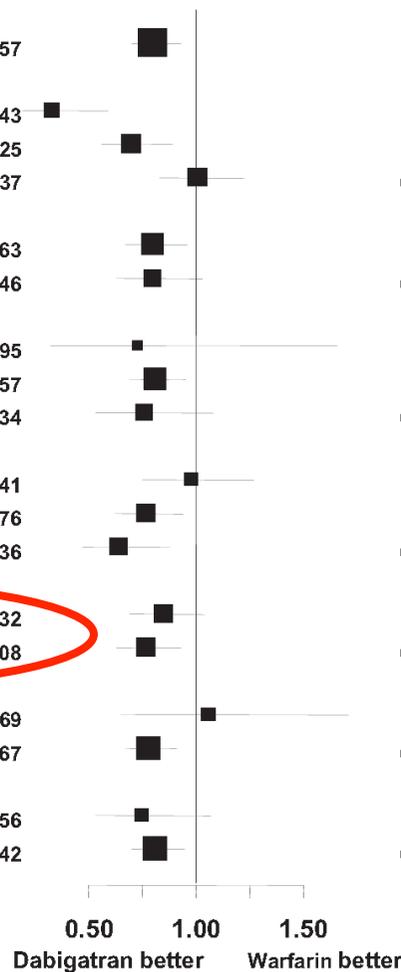
Dabigatran110 vs. WARFARIN

Dabigatran150 vs. WARFARIN

TOTAL Rate(% per year)
PTS D110D150WAR P(INTER)

P(INTER)

| | | | | |
|---------------|-------|------|------|------|
| OVERALL | 18113 | 2.87 | 3.31 | 3.57 |
| AGE<65 | 2971 | 0.82 | 0.89 | 2.43 |
| AGE 65-74 | 7884 | 2.29 | 2.6 | 3.25 |
| AGE>=75 | 7258 | 4.43 | 5.1 | 4.37 |
| MALE | 11514 | 2.92 | 3.37 | 3.63 |
| FEMALE | 6598 | 2.79 | 3.23 | 3.46 |
| WEIGHT<50 | 376 | 4.3 | 4.92 | 5.95 |
| WEIGHT 50-99 | 14629 | 2.91 | 3.13 | 3.57 |
| WEIGHT 100+ | 3099 | 2.56 | 4.02 | 3.34 |
| CCLEAR<50 | 3464 | 5.29 | 5.44 | 5.41 |
| CCLEAR 50-79 | 8642 | 2.89 | 3.33 | 3.76 |
| CCLEAR 80+ | 5992 | 1.53 | 2.09 | 2.36 |
| ASA | 7198 | 3.65 | 4.08 | 4.32 |
| NO ASA | 10910 | 2.38 | 2.85 | 3.08 |
| AMIODARONE | 1933 | 2.81 | 2.86 | 2.69 |
| NO AMIODARONE | 16174 | 2.88 | 3.37 | 3.67 |
| PPI | 2491 | 3.48 | 5.14 | 4.56 |
| NO PPI | 15616 | 2.78 | 3.04 | 3.42 |



0.0003

0.98

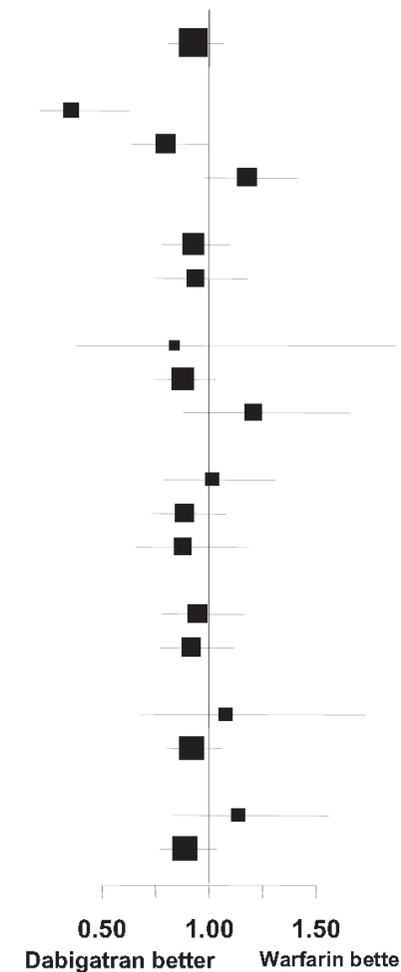
0.92

0.12

0.51

0.24

0.71



0.0001

0.95

0.2

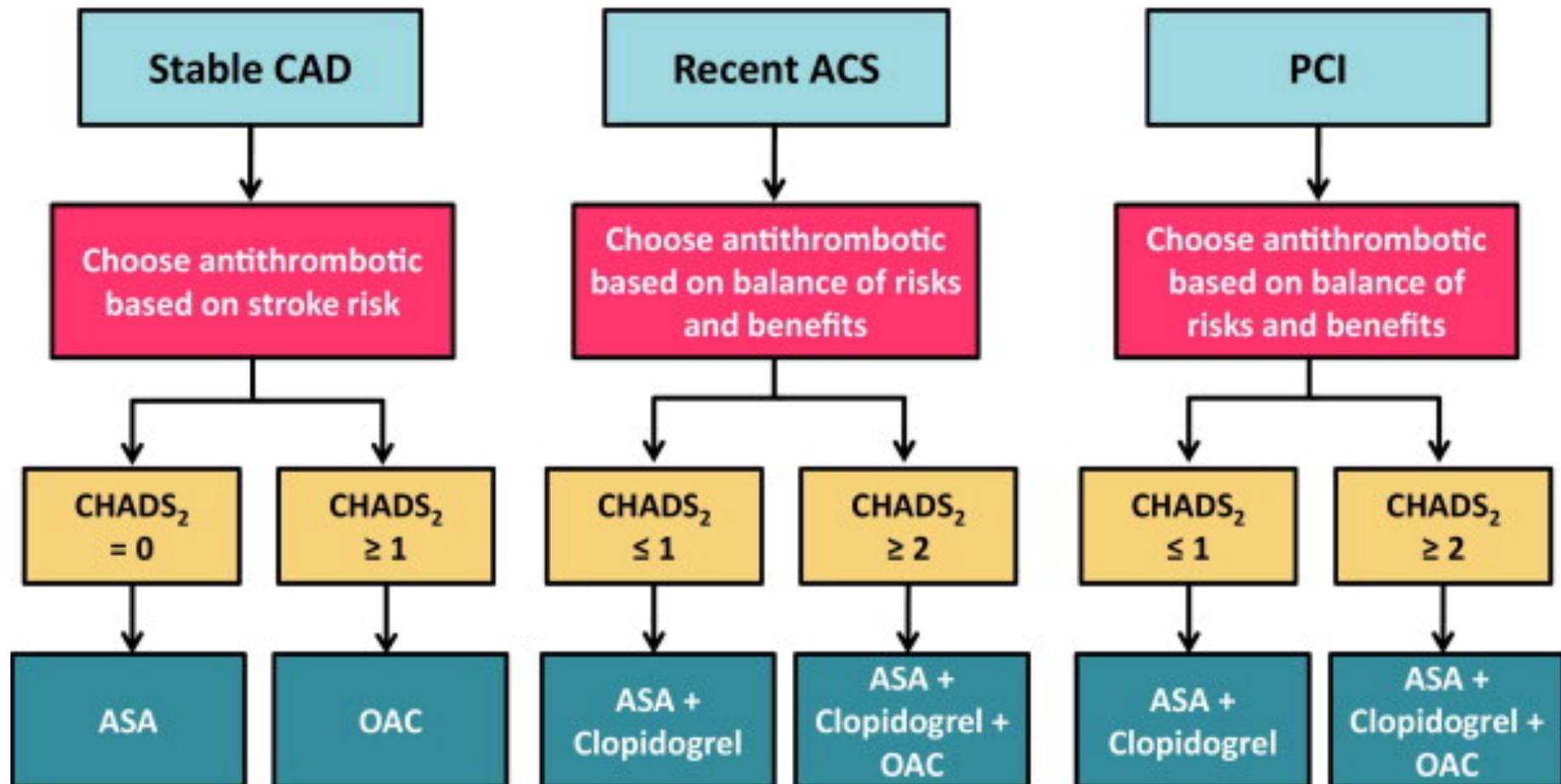
0.68

0.84

0.54

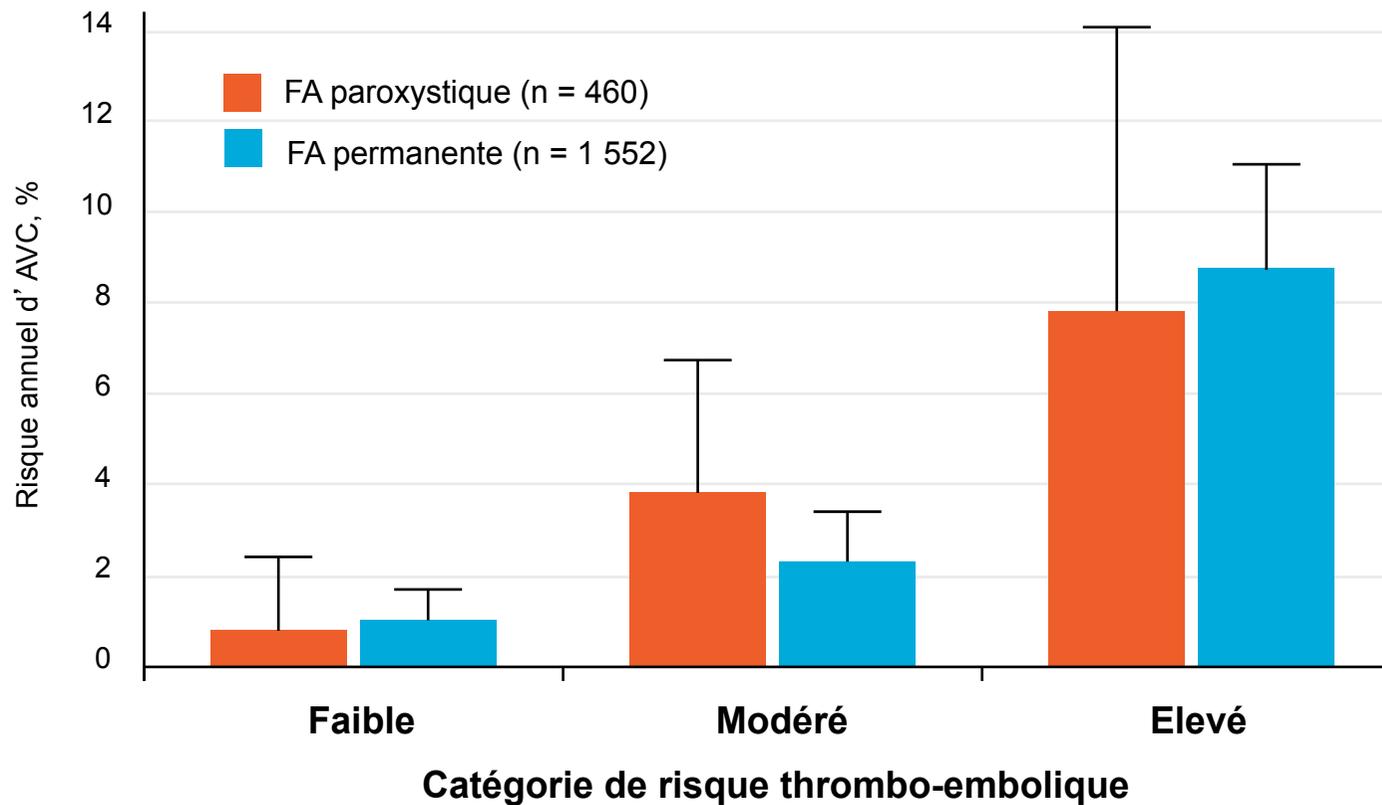
0.71

Antithrombotic Management of AF/AFL in CAD



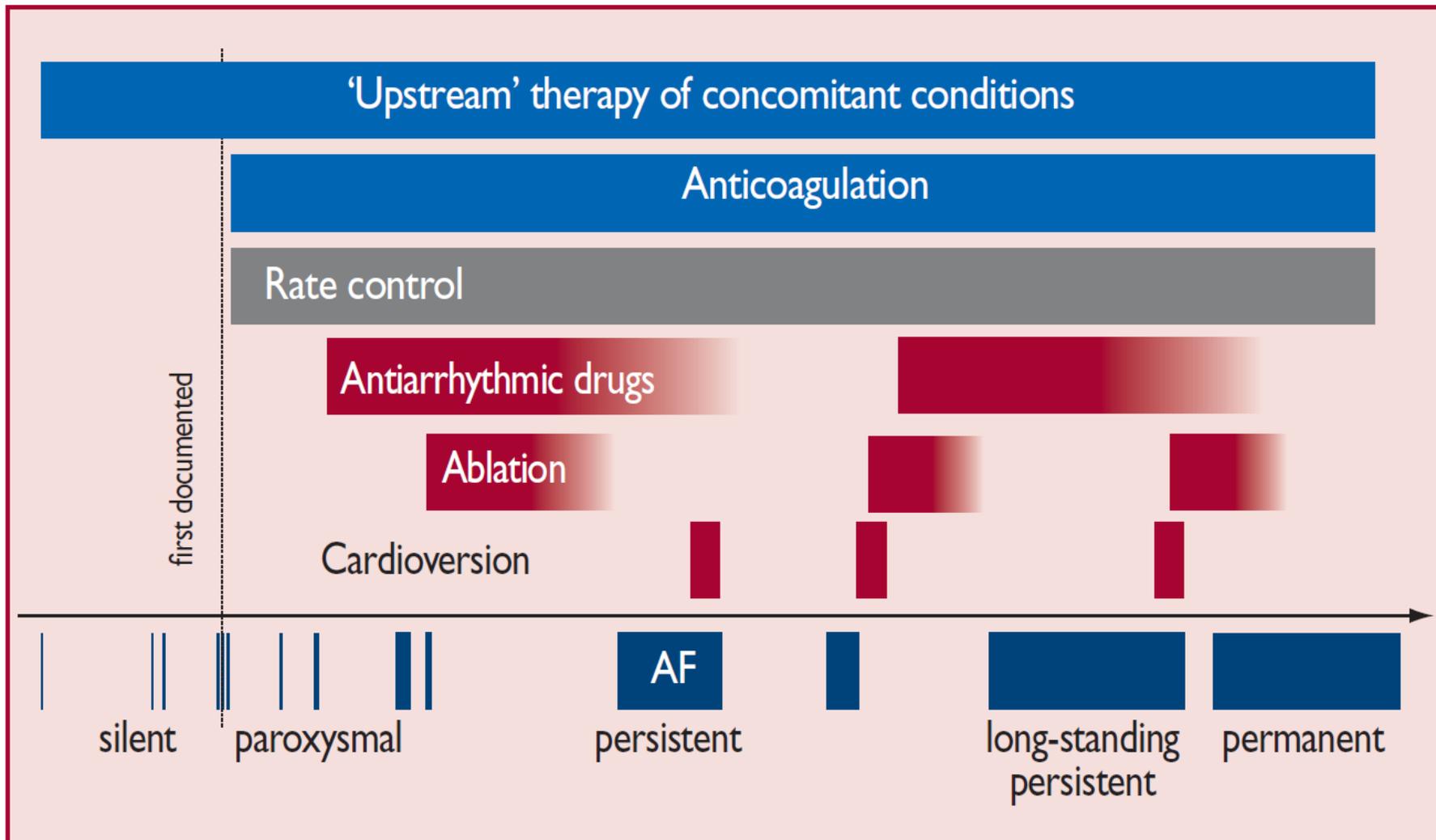
Le risque d' AVC est comparable que la FA soit paroxystique ou permanente

Taux observé d' AVC ischémique en fonction du niveau de risque thrombo-embolique pour les différents types de FA ⁽¹⁾



1. Hart RG *et al.* Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2000 ; 35 : 183-7.

FA méconnue ou FA silencieuse chez les patients à haut risque TE



PROFIL FA

Programme Régional
d'Organisation de la FILière FA

Guide médecin

Recherche de la FA méconnue
chez vos patients de 65 ans et plus

En remplissant ce questionnaire, vous donnez votre consentement à l'exploitation et à la publication des données par Boehringer Ingelheim

Age du patient (≥ 65 ans) ans

FA connue OUI NON

Pouls régulier OUI NON

*cochez la case ou les cases si réponse positive

Symptômes

Pour ce patient vérifier s'il présente un ou plusieurs des 4 symptômes suivants évocateurs de FA Méconnue

- Palpitations par accès
- Lipothymie, épisodes de faiblesse
- Douleurs thoraciques inexpliquées
- Essoufflement à l'effort ou au repos (nocturne)

*cochez la case ou les cases si réponse positive

Détacher selon pointillés

Compléter pour ce patient le Score CHAD2DS2-VASc

- 1 Insuffisance cardiaque
- 1 HTA
- 2 Age de + de 75ans
- 1 Diabète
- 2 AVC et AIT ou embolie périphérique (>1 mois)
- 1 Pathologie vasculaire (IDM, vasc. periph. ou plaque d'aorte)
- 1 Age de 64 à 74 ans
- 1 Sexe féminin

*Avez-vous orienté le patient vers un cardiologue ?

Oui Non

*Le diagnostic de FA est-il positif ?

Oui Non

* Cochez la case ou les cases si réponse positive

Compléter pour ce patient le traitement

| | Présent avant la visite cardiologue | Instauré après la visite cardiologue |
|----------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Antiarythmique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Anticoagulant | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Partie conservée par le médecin

Partie renvoyée pour l'analyse

1

Poser les 4 questions de façon systématique en termes simples au patient

Compléter systématiquement le questionnaire

Lorsque, au moins, un symptôme est présent et/ou le pouls irrégulier adresser le patient chez le cardiologue

Pour toute FA Compléter systématiquement

Numéro Pré-rempli

A compléter après visite chez le cardiologue Ou ECG

FA méconnue : questionnaire ciblé FA en MG

Chez les patients > 65 ans

16% - 72/457 avec FA connue

19% - 88/457 avec FA possible

dont **41% - 31/76 avec FA méconnue**

Soit **7% - 31/457 avec FA méconnue**

AliveCor iPhone ECG: dépistage dans les pharmacies



TRENDS study – charge >5,5H/j non corrigé ou corrigé (FDR/TT AT)

| AT/AF Burden Subset | Annualized TE Rate (95% CI), % | Annualized TE Rate Excluding TIAs (95% CI), % |
|---------------------------|--------------------------------|---|
| Zero AT/AF burden | 1.1 (0.8–1.6) | 0.5 (0.3–0.9) |
| Low AT/AF burden (<5.5 h) | 1.1 (0.4–2.8) | 1.1 (0.4–2.8) |
| High AT/AF burden (5.5 h) | 2.4 (1.2–4.5) | 1.8 (0.9–3.8) |

| Category | Variable | Hazard Ratio (95% CI)* | P Value |
|--------------|----------------------------|------------------------|---------|
| AT/AF burden | Low burden vs zero burden | 0.98 (0.34, 2.82) | 0.97 |
| | High burden vs zero burden | 2.20 (0.96, 5.05) | 0.06 |

Medtronic – 2487 patients

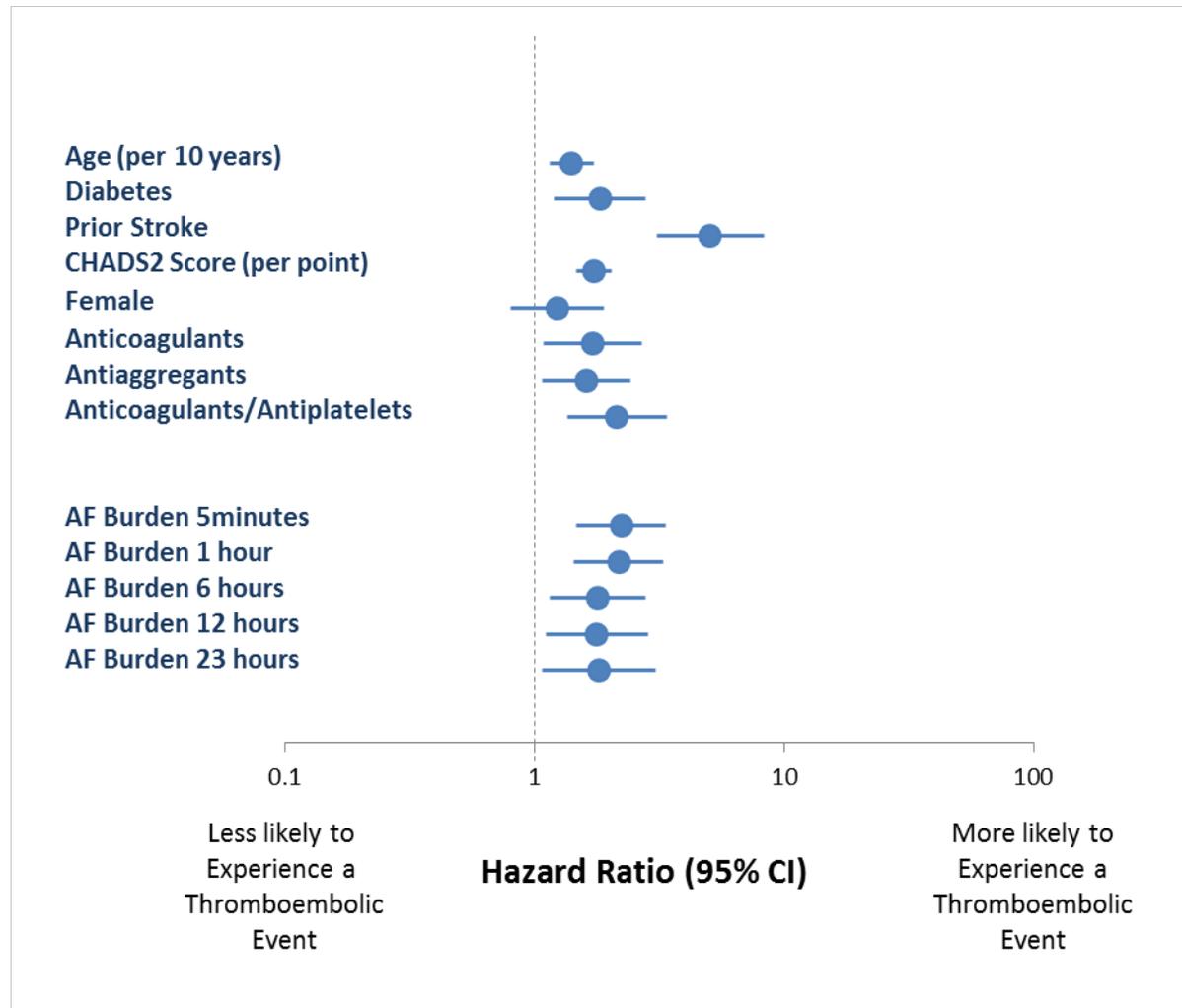
Glutzer T V - Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2009;2:474-480.

Étude ASSERT – FA silencieuse (> 6 min) chez le patient hypertendu traité – ST JUDE

| Clinical Outcome | Subclinical Atrial Tachyarrhythmias between Enrollment and 3 Months | | | | Hazard Ratio with Subclinical Atrial Tachyarrhythmias (95% CI) | P Value |
|--|---|-------------|----------------------|-------------|--|---------|
| | Present (N=261) | | Absent (N=2319) | | | |
| | <i>no. of events</i> | <i>%/yr</i> | <i>no. of events</i> | <i>%/yr</i> | | |
| Ischemic stroke or systemic embolism* | 11 | 1.69 | 40 | 0.69 | 2.49 (1.28–4.85) | 0.007 |
| Ischemic stroke | 10 | 1.54 | 36 | 0.62 | 2.52 (1.25–5.08) | 0.01 |
| Systemic embolism | 1 | 0.15 | 4 | 0.07 | 2.24 (0.25–20.10) | 0.47 |
| Myocardial infarction | 7 | 1.07 | 39 | 0.67 | 1.52 (0.68–3.42) | 0.31 |
| Death from vascular causes | 19 | 2.92 | 153 | 2.62 | 1.11 (0.69–1.79) | 0.67 |
| Stroke, myocardial infarction, or death from vascular causes | 29 | 4.45 | 206 | 3.53 | 1.25 (0.85–1.84) | 0.27 |
| Hospitalization for heart failure | 20 | 3.07 | 131 | 2.24 | 1.36 (0.85–2.19) | 0.20 |
| Clinical atrial fibrillation or flutter on surface electrocardiogram | 41 | 6.29 | 71 | 1.22 | 5.56 (3.78–8.17) | <0.001 |

J S Healey - N Engl J Med 2012;366:120-9.

suivi 24 mois – RR=2,1 pour la charge en FA/j, indépendante du



NACO's et les arythmies des prothèses

Je vois dans le cadre de son suivi votre patient Monsieur L [REDACTED] né le 17/07/1936.

Il est donc porteur d'un boîtier Reply de SORIN. Ce boîtier met en évidence :

- un bon fonctionnement sur le mode AAI safe R, avec moins de 1% de complexes ventriculaires stimulés, les fréquences sont entre 60 et 130/mn ;
- des arythmies ventriculaires toujours brèves, à type de quelques salves, de 3 à 5 complexes, monomorphes,
- plusieurs épisodes de fibrillation auriculaire, durant quelques heures, certaines dépassant 6 à 8 heures ;
- la qualité de la batterie est excellente avec une longévité résiduelle de 7 ans ½ et une fréquence magnétique à 96 avec une impédance interne à 860 ohms,
- des sondes qui elles aussi sont satisfaisantes, des impédances respectivement à 544 et 457, des recueils à 6 et 9 mV, et des seuils à 0.75 V sur l'oreillette et 1 V sur le ventricule.

Ces paramètres n'ont donc pas été modifiés.

Suite aux arythmies découvertes dans les mémoires du boîtier, qui sont significatives, un traitement anti-coagulant par XARELTO 20 mg a été proposé au patient.

En effet, des arythmies atriales silencieuses de cette durée font le lit de l'accident vasculaire cérébral embolique.

Comme vous le savez, le XARELTO est pris en monoprise, au cours du repas par exemple le matin, et aucun suivi biologique n'est nécessaire.

La carte porteur de traitement anti-coagulant a été remise au patient.

Quelle information délivrer au patient avant de débuter le traitement ? - 1

- ► **Inform**er le patient sur :
 - l'indication pour laquelle ce traitement lui a été prescrit et son mode d'action
 - la posologie (dose, rythme des prises)
 - les effets indésirables potentiels
 - les risques d'interactions médicamenteuses (penser à l'automédication, notamment avec les AINS)
 - les signes évocateurs d'un saignement (fatigue, pâleur, dyspnée, hématomes ...) et la nécessité d'en informer un médecin
 - la conduite à tenir en urgence en cas d'accident hémorragique
 - la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise
 - la nécessité de signaler systématiquement aux professionnels de santé son traitement par anticoagulant

Quelle information délivrer au patient avant de débuter le traitement ? - 2

- ▶ **Expliquer** que tout oubli de dose affecte l'efficacité du produit
- ▶ **Conseiller** de conserver sur soi une pièce d'identité et/ou une carte patient signalant le type d'anticoagulant en cours, une adresse et un numéro de téléphone à contacter en cas d'urgence
- ▶ **Programmer** ensemble le rythme du suivi
- ▶ **Orienter** vers les documents d'information existants
 - *(Questions/Réponses sur les anticoagulants sur le site Internet de l'HAS).*

Carte NACO de l'ESC / EHRA

Важные инструкции для пациента

Принимайте ваши препараты точно как предписано (один или два раза в день). Не приняли препарат - нет профилактики и защиты!

Никогда не прерывайте прием препаратов без согласования с вашим врачом.

Никогда не начинайте прием новых препаратов без согласования с вашим врачом, это касается даже обезболивающих препаратов, которые можно приобрести без рецепта.

Обратите внимание Вашего стоматолога, хирурга или другого доктора на то, что Вы принимаете эти препараты, особенно перед вмешательством.

Другие (сопутствующие) препараты

| Название: | Доза: |
|-----------|-------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Информация для экстренных случаев

Стандартные анализы количественно не отражают уровень антикоагуляции!

Имя и тел. пациента и лица для контакта в экстренных ситуациях:

Группа крови пациента (+ подпись врача):

Фибрилляция предсердий Карта контроля за приемом пероральных антикоагулянтов (кроме антагонистов витамина К)

Имя пациента:

Дата рождения:

Адрес проживания:

Пероральный антикоагулянт, доза, время приема; до еды, во время или после еды:

Показания к назначению:

Начало лечения:

Имя и адрес врача, который контролирует лечение новыми антикоагулянтами:

Телефон врача-координатора и/или медицинского учреждения:



More info:
www.NOACforAF.eu
www.noacforaf.eu

Recommandations pour la prévention des évènements thromboemboliques dans la FA non valvulaire - NACO

| Recommandations | Classe | Niveau de preuve |
|--|------------|------------------|
| <p>Lorsqu'un AVK à dose ajustée (INR 2-3) <u>ne peut pas être utilisé</u> chez un patient avec FA alors qu'une ACO est recommandée, en raison d'une difficulté à se maintenir dans les marges thérapeutiques, en cas d'effets indésirables des AVK ou d'incapacité à suivre ou entreprendre un monitoring de l'INR, un des NACO soit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran); ou • Un inhibiteur oral du facteur Xa (p. ex., rivaroxaban, apixaban) <p>... est recommandé.</p> | I | B |
| <p>Lorsqu'une ACO est recommandée, un des NACO, soit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran); ou • Un inhibiteur oral du facteur Xa (p. ex., rivaroxaban, apixaban) <p>... doit être envisagé <u>plutôt qu'un AVK à dose ajustée</u> (INR 2-3) pour la plupart des patients avec FA non valvulaire, sur la base de leur bénéfice clinique net</p> | Ila | A |

Merci !