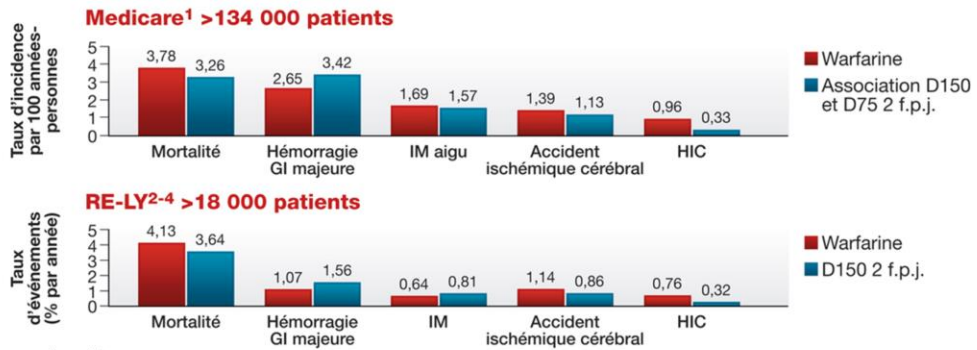


2014 : Analyse indépendante de la FDA sur des patients inscrits au régime d'assurance-maladie (Medicare)

Des différences considérables existent entre les ECR et les données en situation réelle, quant aux caractéristiques initiales, aux définitions des critères d'évaluation et aux méthodologies. Les résultats ne peuvent donc pas être comparés directement.

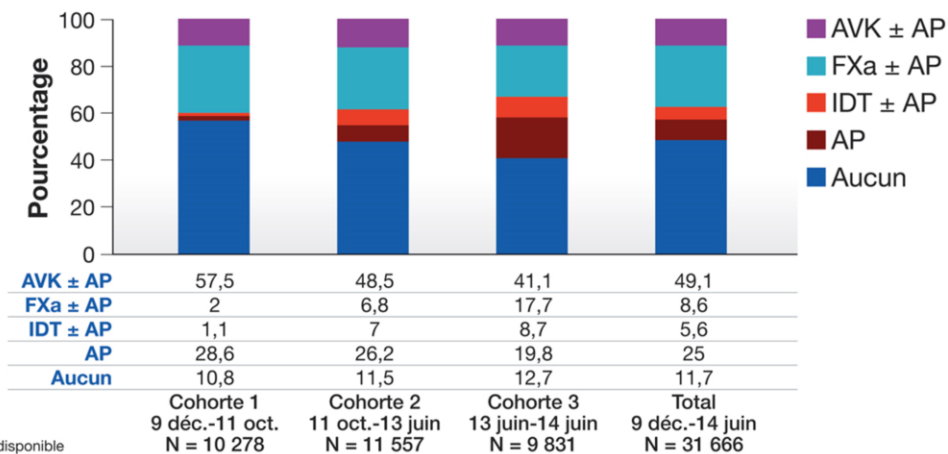


Valeur *p* non disponible

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm>. Consulté le 14 mai 2014; 2. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51; 3. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med* 2010; 363:1875-6; 4. Pradaxa® European Summary of Product Characteristics 2014.

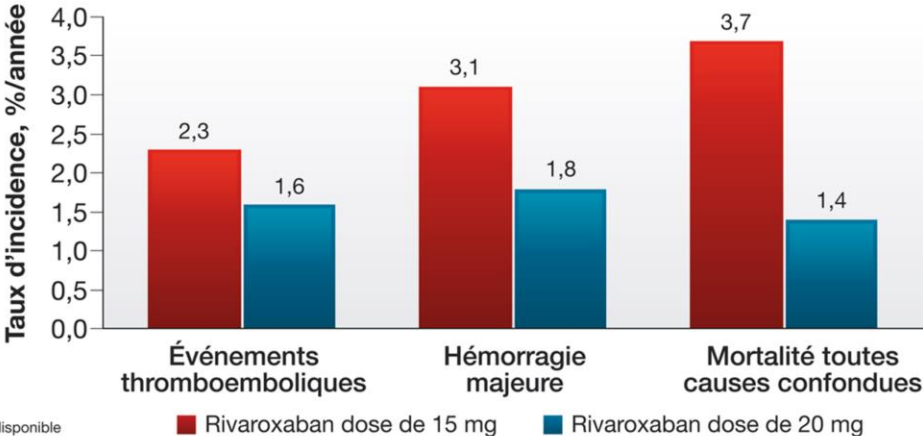
Essai GARFIELD : Profils d'anticoagulothérapie

Traitement au moment du diagnostic par cohorte



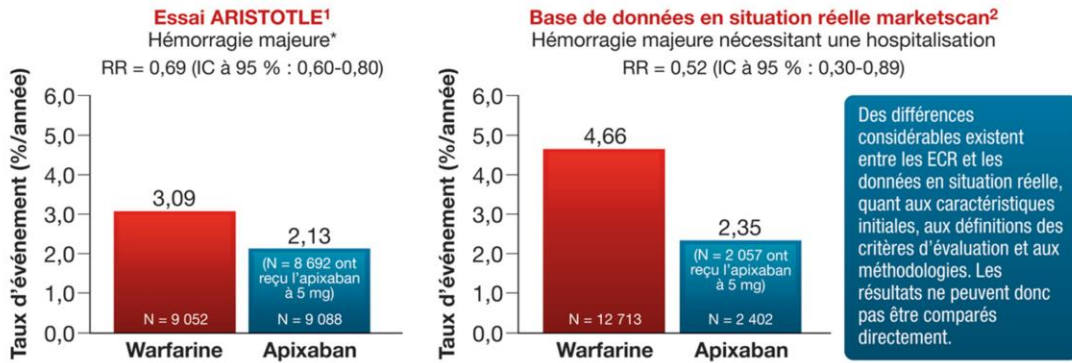
Kakkar A.J. Anticoagulation and AF: Emerging insights. Présentation orale. ESC 2014.

XANTUS: Résultats selon la dose



Camm AJ, et al. Eur Heart J 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466.

Risque de première hémorragie majeure chez l'ensemble des patients présentant une FANV : apixaban vs warfarine



La définition d'hémorragie majeure dans les essais cliniques différait de celle utilisée pour les données en situation réelle.
 * Hémorragie cliniquement manifeste accompagnée d'une réduction de la concentration d'hémoglobine de 2 g/dL ou plus ou nécessitant la transfusion de 2 unités de concentrés de globules rouges ou plus, située dans un siège critique ou entraînant la mort.
 IC = intervalle de confiance; RR = rapport des risques; FANV = fibrillation auriculaire non valvulaire; ECR = essai contrôlé et à répartition aléatoire;
 DSR = données en situation réelle.
 1. Granger CB, et al. *N Engl J Med* 2011; 365(11):981-92; 2. Lip GYH, et al. Présentation à l'ESC 2015, Londres, Royaume-Uni. Affiche P6217. Disponible à l'adresse : congress365.escardio.org.

Aspects les plus importants de l'anticoagulothérapie pour la prévention de l'AVC en présence de FA

- Efficacité pour la réduction du risque d'AVC
- Réduction de la mortalité toutes causes confondues
- Risque d'hémorragie majeure
- Faible incidence d'hémorragies GI
- Innocuité démontrée par rapport à l'AAS
- Traitement sûr pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave
- Bonne tolérabilité
- Faible incidence d'hémorragies gastro-intestinales
- Préparation à posologie unique quotidienne
- Approprié pour un large éventail de patients atteints de FA (p. ex. âge, niveau de risque)

Risques d'hémorragie associés aux procédures effractives/chirurgicales

Risque élevé ou très élevé

- Toute procédure nécessitant une anesthésie neuraxiale
- Neurochirurgie (intracrânienne ou rachidienne)
- Chirurgie cardiaque (p. ex. pontage aortocoronarien, remplacement de valvule cardiaque)
- Chirurgie vasculaire lourde (p. ex. réparation d'un anévrisme de l'aorte, pontage aortofémoral)
- Chirurgie urologique lourde (p. ex. prostatectomie, résection d'une tumeur vésicale)
- Chirurgie orthopédique lourde du membre inférieur (p. ex. arthroplastie de la hanche ou du genou)
- Chirurgie de résection pulmonaire
- Anastomose intestinale
- Procédures précises (p. ex. biopsie du rein, biopsie de la prostate, biopsie du cône cervical, péricardiocentèse, polypectomie du côlon)
- Procédures précises (p. ex. biopsie du rein, biopsie de la prostate, biopsie du cône cervical, péricardiocentèse, polypectomie du côlon)

Risque faible ou normal

- Autres chirurgies abdominales
- Autres chirurgies intrathoraciques
- Autres chirurgies orthopédiques
- Autres chirurgies vasculaires
- Cholécystectomie par laparoscopie
- Réparation de hernie inguinale par laparoscopie
- Procédures dentaires
- Procédures dermatologiques
- Procédures ophtalmologiques
- Coronarographie
- Dispositifs électroniques cardiaques implantables[†] (stimulateur cardiaque, défibrillateur implantable)
- Gastroscolopie sans biopsie, coloscopie sans polypectomie
- Procédures choisies (p. ex. biopsie de moelle osseuse, biopsie de ganglion lymphatique, thoracentèse, paracentèse, arthrocentèse)

Très faible risque*

- Extraction de dents (1 ou 2 dents) ou nettoyage dentaire
 - Biopsie cutanée ou ablation de lésions cancéreuses de la peau
 - Extraction de cataracte
- [†] Le traitement antithrombotique par l'AAS ou la warfarine (INR : 2,0-3,0) peut être maintenu durant la mise en place de dispositifs cardiaques implantables. En plus du risque d'hémorragie associé à la procédure, les médecins doivent tenir compte des comorbidités susceptibles d'exacerber le risque de saignement (p. ex. âge avancé, insuffisance rénale ou hépatique)
- * Le traitement par la warfarine ou d'autres anticoagulants peut être maintenu si l'INR demeure dans la marge thérapeutiques [entre 2,0 et 3,0]

Can J Cardiol 2014; 30:1114-1130. Thrombose Canada.

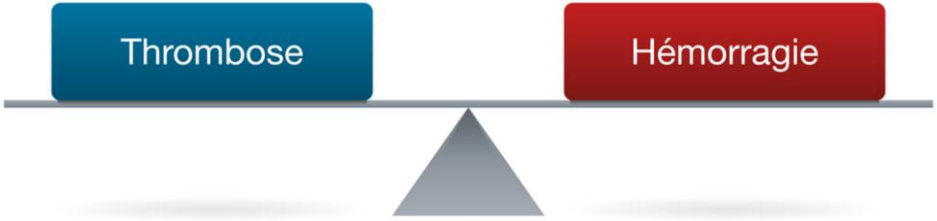
Guide suggéré pour la prise en charge postopératoire des patients recevant un AOD par Thrombose Canada

Médicament	Interventions associées à un risque hémorragique faible	Interventions associées à un risque hémorragique élevé ou très élevé
Apixaban	Réinstaurer le jour après la chirurgie (~ 24 heures après l'intervention)	Réinstaurer 2 jours après la chirurgie (~ 48 heures après l'intervention)
Dabigatran	Réinstaurer le jour après la chirurgie (~ 24 heures après l'intervention)	Réinstaurer 2 jours après la chirurgie (~ 48 heures après l'intervention)
Rivaroxaban	Réinstaurer le jour après la chirurgie (~ 24 heures après l'intervention)	Réinstaurer 2 jours après la chirurgie (~ 48 heures après l'intervention)

NOTE : Les renseignements présentés sur cette diapositive sont basés sur ceux de Thrombose Canada et peuvent ne pas refléter la monographie du produit

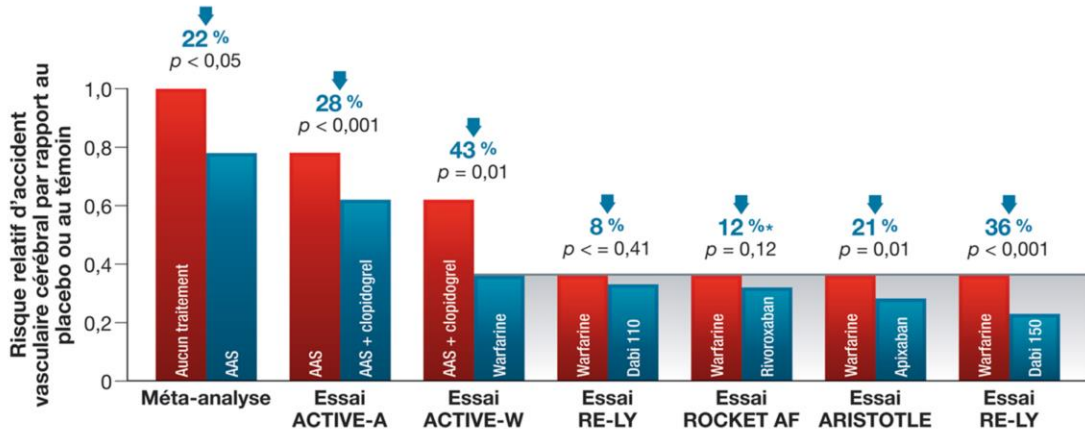
D'après : www.thrombosiscanada.ca

Dilemme entre l'efficacité et l'innocuité des anticoagulants oraux pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral



Est-ce la bonne métaphore?

Mise en contexte des traitements antithrombotiques



* Les données de l'essai ROCKET AF portent sur le risque relatif d'AVC et d'embolie systémique

2014 CCS AF Guidelines. *Can J Cardiol* 2014; 30:113-1130. Granger C, et al. *N Eng J Med* 2011; 365:981-992.
 Connolly SJ, et al. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151. Patel MR, et al. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891. *Eur Heart J* 2012; 33:2163-71.

Comparaisons entre les anticoagulants oraux directs et la warfarine

Comparaisons indirectes d'après les essais cliniques

	Apixaban ¹	Dabigatran 110 ²	Dabigatran 150 ²	Rivaroxaban
AVC ou embolie systémique	↓	↔	↓	↔
Hémorragie majeure	↓	↓	↔	↔
Hémorragie intracrânienne	↓	↓	↓	↓
Hémorragie GI	↔	↔	↑	↑
Mortalité toutes causes confondues	↓	↔	↔	↔

Aucune étude comparative directe entre le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban n'a été réalisée à ce jour; l'efficacité et l'innocuité comparatives de ces agents n'ont donc pas été établies

▲ Augmentation significative ▼ Réduction significative ↔ Différence non significative

1. Granger, et al. *NEJM* 2011; 365:981-992. 2. Connolly, et al. *NEJM* 2009; 361:1139-1151. 3. Patel, et al. *NEJM* 2011; 365:883-891.

Comparaisons entre les anticoagulants oraux directs et la warfarine

Comparaisons indirectes d'après les essais cliniques

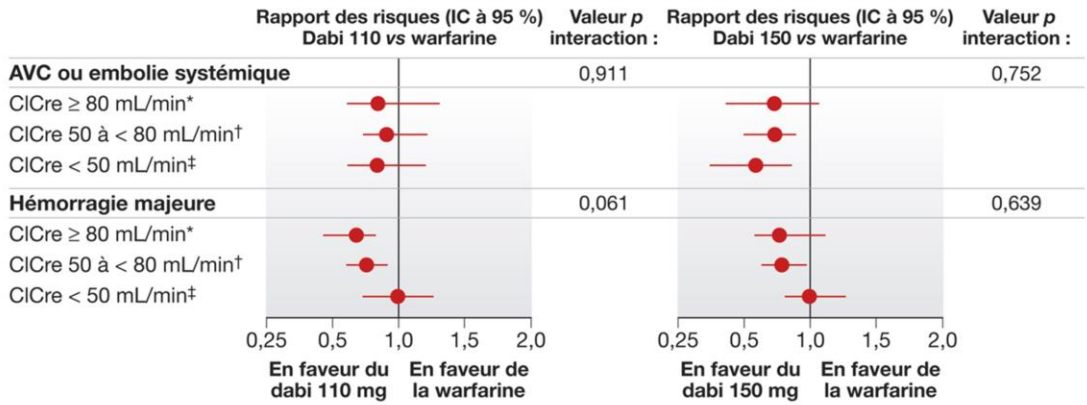
	Apixaban ¹	Dabigatran 110 ²	Dabigatran 150 ²	Rivaroxaban
AVC ou embolie systémique	▼	↔	▼	↔
Hémorragie majeure	▼	▼	↔	↔
Hémorragie intracrânienne	▼	▼	▼	▼
Hémorragie GI	↔	↔	▲	▲
Mortalité toutes causes confondues	▼	↔	↔	↔

Aucune étude comparative directe entre le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban n'a été réalisée à ce jour; l'efficacité et l'innocuité comparatives de ces agents n'ont donc pas été établies

▲ Augmentation significative ▼ Réduction significative ↔ Différence non significative

1. Granger, *et al. NEJM* 2011; 365:981-992. 2. Connolly, *et al. NEJM* 2009; 361:1139-1151. 3. Patel, *et al. NEJM* 2011; 365:883-891.

Efficacité et innocuité du dabigatran selon la clairance de la créatinine (Cockcroft-Gault)



Hijazi Z, et al. *Circulation* 2014; 129:961-70.

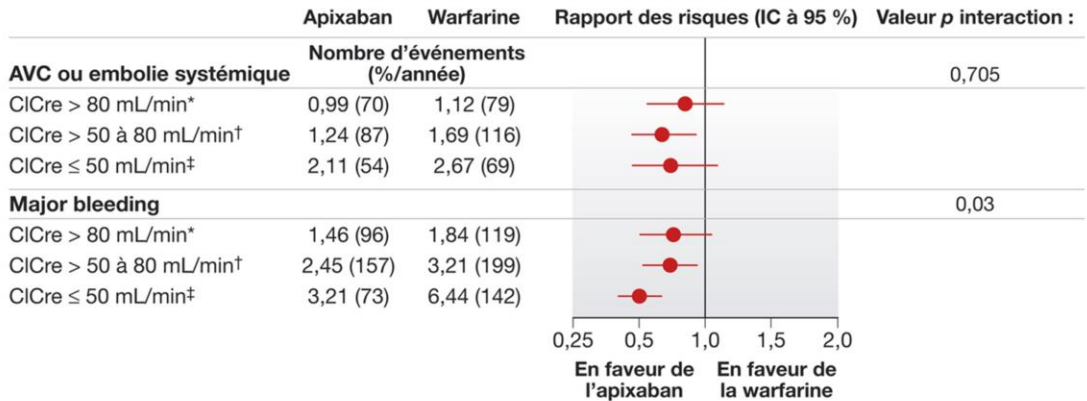
Efficacité et innocuité du rivaroxaban selon la clairance de la créatinine (Cockcroft-Gault)

	Rivaroxaban	Warfarine	Rapport des risques (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i> interaction :
Nombre d'événements par 100 années-patients				
AVC ou embolie systémique				0,76
CiCre ≥ 50 mL/min*	1,57	2,00		
CiCre 30 à 49 mL/min†	2,32	2,77		
Hémorragie majeure				
				0,48
CiCre ≥ 50 mL/min*	3,39	3,17		
CiCre 30 à 49 mL/min†	4,49	4,70		

0,25 0,5 1,0 1,5 2,0
 En faveur du rivaroxaban En faveur de la warfarine

Fox KAA, et al. *Eur Heart J* 2011; 32:2387-94.

Efficacité et innocuité de l'apixaban selon la clairance de la créatinine (Cockcroft-Gault)



* n = 7 518 (41 %); † n = 7 587 (42 %); ‡ n = 3 017 (17 %). Résultats cohérents sans égard à la méthode d'estimation du TFG.

Hohnloser SH, et al. *Eur Heart J* 2012; 22:2821-30.

Fréquence des mesures

En présence d'une fonction rénale normale

- Fonction rénale tous les ans, hémoglobine et fonction hépatique

En présence de dysfonction rénale

- Si le TFGe varie de 30 à 60 mL/min – fonction rénale tous les six mois
- Si le TFGe varie de 15 à 30 mL/min – fonction rénale tous les trois mois

Société canadienne de cardiologie. Lignes directrices en matière de fibrillation auriculaire. Disponible à l'adresse : www.ccs.ca/fr/.

Emploi suggéré des AOD selon la fonction rénale des patients[†]

AOD	ClCr (mL/min)	Dose	Commentaires
Dabigatran	> 50	110 ou 150 mg, 2 f.p.j.	Envisager une dose de 110 mg chez les patients qui présentent un risque accru de saignement ou chez les personnes âgées (≥ 80 ans). Mesurer la ClCr tous les 12 mois.
	30-50	110 ou 150 mg 2 f.p.j.	Envisager une dose de 110 mg chez les patients qui présentent un risque accru de saignement ou chez les personnes âgées (≥ 80 ans). Mesurer la ClCr tous les 12 mois et lors d'une atteinte aiguë. Penser à l'éviter en cas de détérioration de la fonction rénale.
	< 30	Éviter le dabigatran	Envisager la warfarine comme anticoagulant de rechange.
Rivaroxaban	> 50	20 mg/jour	Mesurer la ClCr tous les 12 mois.
	30-50	15 mg/jour	Mesurer la ClCr tous les 12 mois et lors d'une atteinte aiguë. Penser à l'éviter en cas de détérioration de la fonction rénale.
	< 30	Éviter le rivaroxaban	Envisager la warfarine comme anticoagulant de rechange.
Apixaban	> 50	5 mg, 2 f.p.j.	Mesurer la ClCr tous les 12 mois.
	25-50	5 mg, 2 f.p.j.	2,5 mg 2 f.p.j. chez les patients avec un niveau de créatinine ≥ 133 μmol/L, qui sont âgés (≥ 80 ans) ou avec un poids ≤ 60 kg. Mesurer la ClCr tous les 12 mois et lors d'une atteinte aiguë.
	< 25	Éviter l'apixaban	Envisager la warfarine comme anticoagulant de rechange.

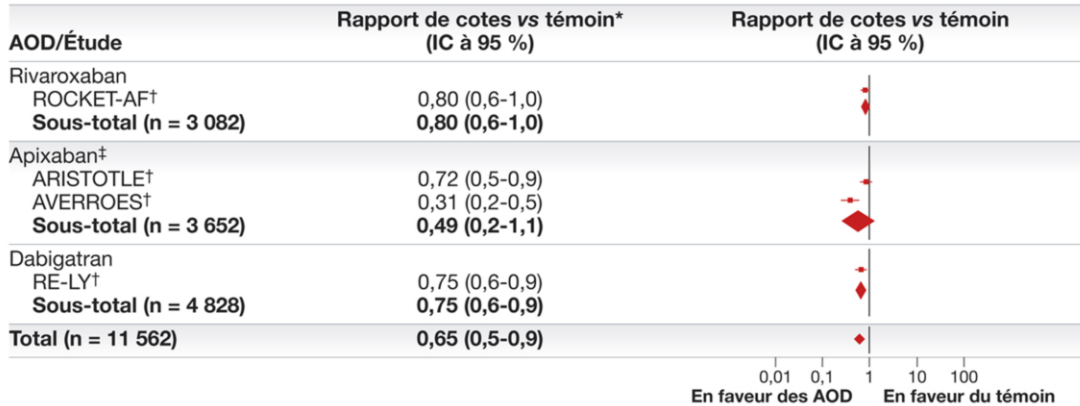
[†] Il est conseillé de consulter un spécialiste en cas d'incertitude quant à l'AOD approprié et à la posologie, ou si la warfarine fournirait une meilleure anticoagulation orale pour un patient.

NOTE : Les renseignements présentés sur cette diapositive sont basés sur ceux de Thrombose Canada et peuvent ne pas refléter la monographie du produit

D'après : Thrombose Canada. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Disponible à l'adresse suivante : www.thrombosiscanada.ca. Consulté en janvier 2016.

Les AOD chez les adultes plus âgés : Données probantes d'une méta-analyse d'essais à répartition aléatoire

Accident vasculaire cérébral ou embolie systémique : Patients âgés de 75 ans et plus



† Patients présentant une FA. ‡ Dans le cas de l'apixaban, les comparaisons ont été établies avec l'AAS ou la warfarine; pour les autres anticoagulants, les comparaisons ont été établies avec l'héparine ou la warfarine.

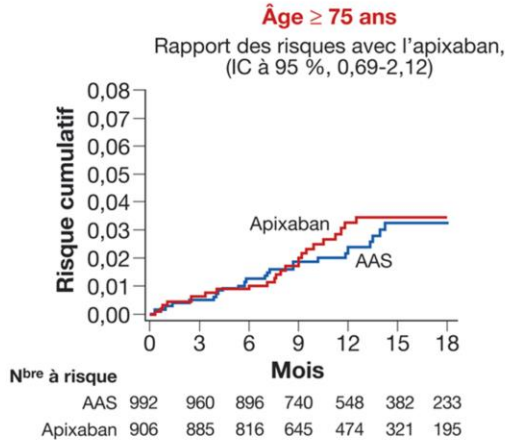
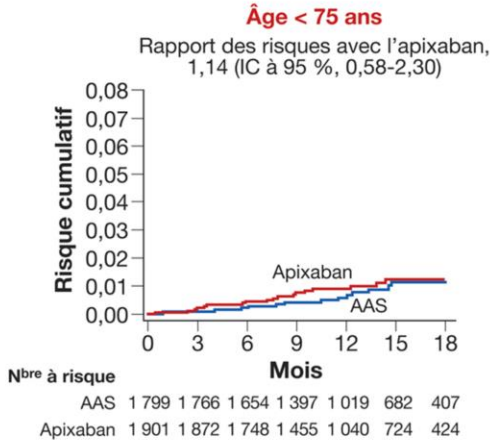
Sardar, et al. *Am Geriatr Soc* 2014; 62(5):857-64.

AOD par rapport au traitement standard chez les patients âgés de ≥ 75 ans

Essai/AOD	Nombre de participants ≥ 75 ans	RR pour l'AVC (IC à 95 %)	RR pour l'hémorragie majeure (IC à 95 %)
RE-LY vs warfarine Dabigatran 110 mg 2 f.p.j. Dabigatran 150 mg 2 f.p.j.	7 258	0,88 (0,7-1,2) 0,67 (0,5-0,9)	1,01 (0,8-1,2) 1,18 (0,9-1,4)
ROCKET-AF vs warfarine Rivaroxaban 20 mg 2 f.p.j.†	6 229	0,88 (0,8-1,0)§	1,04 (0,9-1,2)§
ARISTOTLE vs warfarine Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	5 678	0,79 (0,6-0,9)¶	0,69 (0,6-0,8)¶
AVERROES vs AAS Apixaban 5 mg 2 f.p.j.‡	1 897	0,46 (0,3-0,6)¶	1,13 (0,7-1,8)¶

Ng, *et al. Cardiol Ther* 2013; 2:135-49.

Taux de risque cumulé d'hémorragie majeure avec l'aspirine vs apixaban chez les patients âgés de moins de 75 ans ou de 75 ans et plus



Ng KH, et al. *Age Ageing* 2016; 45(1):77-83.

