

Traitements antithrombotiques dans la Fibrillation Atriale du sujet âgé

Michel Chuzeville

Médecine du vieillissement – Cardiologie de la personne âgée
Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon



Déclarations légales

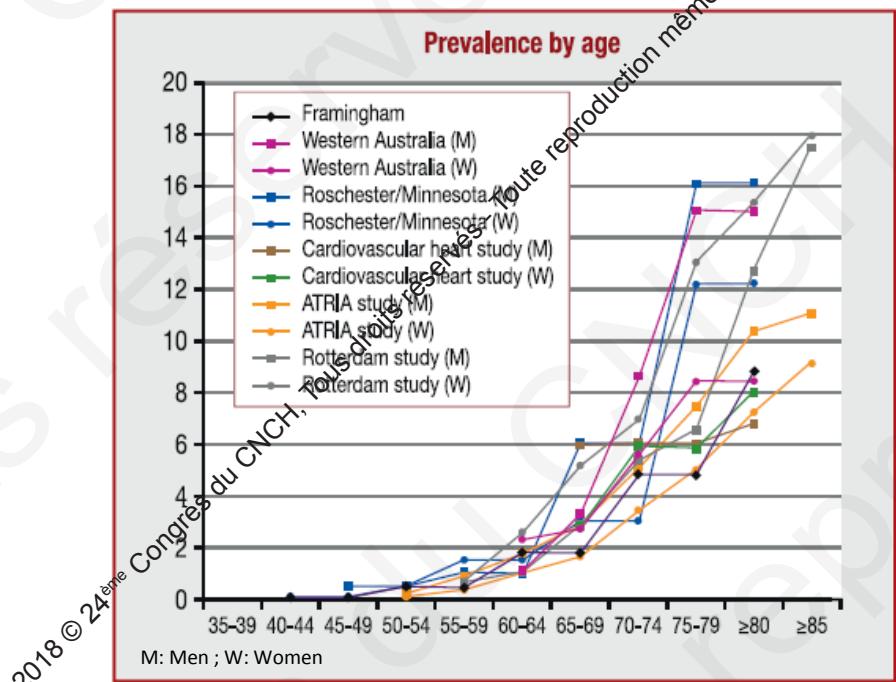
- Je déclare avoir les conflits d'intérêts suivants à ce jour dans le cadre de cette présentation

Nature	Financeur (s)
Honoraires d'Expert et de Conférencier	Bayer, BMS, Boehringer, Pfizer, Astra-Zeneca, Novartis

- Loi du 4 mars 2002 (article L 4113-13 du code de la santé publique) et décret du 28 mars 2007
- Je déclare ne faire état dans ma présentation que de données confirmées
 - article R.4127-13 du code de la santé publique

Quelques chiffres concernant la FA du sujet âgé

- La FA concerne **> 1 million de Français**
- Trouble du rythme le plus fréquent chez le sujet âgé
 - Prévalence $\times 2$ tous les 10 ans après 50 ans
 - Touche selon les études, jusqu'à **1 octogénaire/6**
- Au final
 - **2 FA /3 après 75 ans**
 - **1 FA /2 après 80 ans**



Pronostic de la FA du sujet âgé

- FA plus grave chez le sujet âgé
 - Risque d'insuffisance cardiaque
 - **Risque thromboembolique systémique**

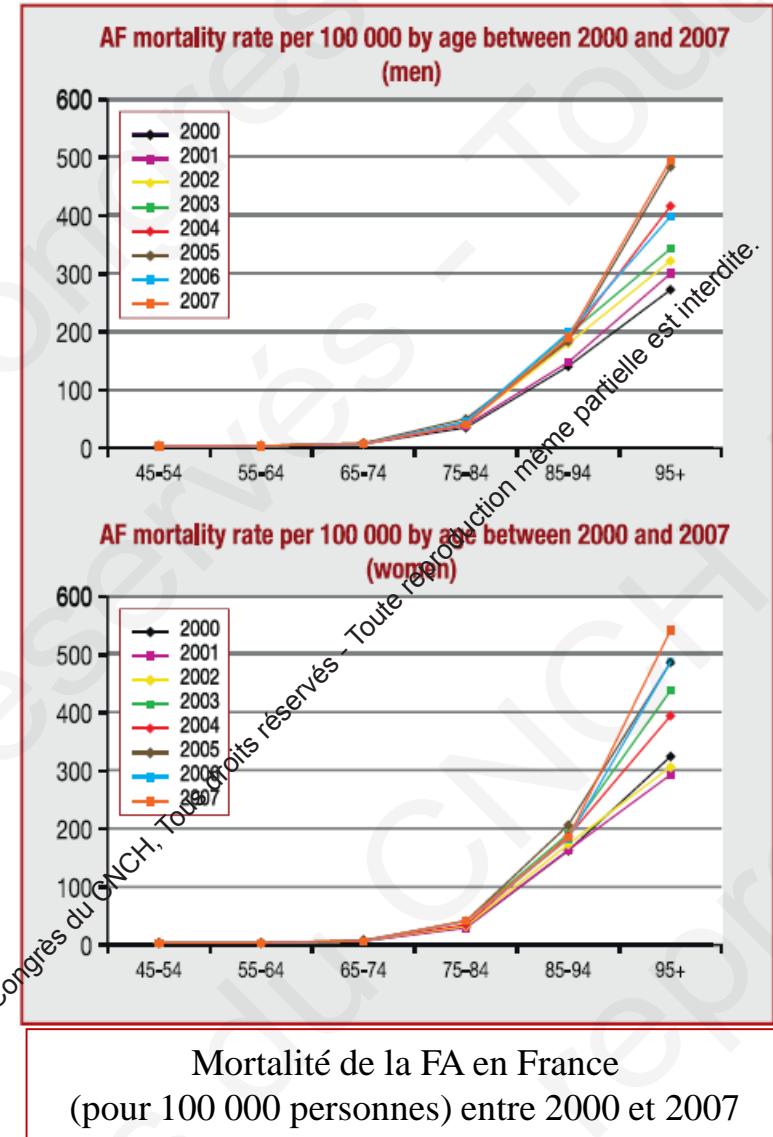
The Swedish Cohort Atrial Fibrillation Study

Age	Risque relatif (IC 95%)
<65 ans	1,0 (référence)
65-74 ans	2,97 (2,54-3,48)
≥75 ans	5,28 (4,57-6,09)

Friberg L. EHJ 2012, 33: 1500-1510

- Mortalité : apanage FA du sujet âgé
- La FA ↑ la mortalité chez le sujet âgé
 - Mortalité toute cause: **x 1,31**
 - Mortalité CV: **x 1,41**

4747 décès en France en 2007 (3440 en 2000)



Prévention du risque T.E. de la FA valvulaire



European Heart Journal Advance Access published August 27, 2016

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw210

ESC GUIDELINES

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS



ESC

European Society of Cardiology

European Heart Journal (2017) 38, 2739–2786

doi:10.1093/eurheartj/ehx391

ESC/EACTS GUIDELINES

2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease

- FA valvulaire = [Sténose mitrale modérée à sévère
Prothèse valvulaire mécanique
- Dans les FA valvulaires les AVK sont recommandés

Vitamin K antagonist therapy (INR 2.0–3.0 or higher) is recommended for stroke prevention in AF patients with moderate-to-severe mitral stenosis or mechanical heart valves.

I B

- Auto-mesures de l'INR recommandées sous réserve qu'une formation appropriée et un contrôle qualité soient assurés

Vitamin K antagonist therapy (INR 2.0–3.0 or higher) is recommended for stroke prevention in AF patients with moderate-to-severe mitral stenosis or mechanical heart valves.

I B

- Dans les FA valvulaires les AOD sont contre-indiqués

The use of NOACs is contraindicated.⁴⁵

III B

Prévention du risque TE de la FA non valvulaire

 European Heart Journal Advance Access published August 27, 2016 European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw210	ESC GUIDELINES
2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS	

Recommandations	Classe	Niveau
Evaluer le risque TE de la FA avec le score CHA₂DS₂-VASC	I	A

Recommandations	classe	niveau
Chez l'homme , traitement anticoagulant oral si CHA₂DS₂-VASC ≥ 2		
Chez la femme , traitement anticoagulant oral si CHA₂DS₂-VASC ≥ 3	I	A

Quels sujets âgés avec une FANV doit-on décoaguler ?

CHA ₂ DS ₂ - VASc	
Facteurs de risque	Score
Insuffisance cardiaque Signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque ou FEVG altérée	1
HTA PA de repos > 140/90 mmHg à au moins 2 occasions ou traitement antiHTA en cours)	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabète Glycémie à jeun > 7 mmol/l (1,25 g/l) ou traitement par ADO et/ou insuline	1
Antécédents d'AVC, d'AIT ou de Thromboembolie systémique	2
Pathologie vasculaire ATCD d'IDM, arthériopathie périphérique, plaque aortique	1
Age 65-74 ans	1
Sexe féminin	1

CHA ₂ DS ₂ - VASc	Risque TE ajusté (%/an)	Patients (n=7329)
0	0%	1
1	1,3%	422
2	2,2%	1230
3	3,2%	1709
4	4,0%	1718
5	6,7%	1159
6	9,8%	679
7	12,6%	294
8	6,7%	82
9	15,2%	14

A partir de 75 ans tout patient qui fait ou a fait de la FA doit en principe recevoir un traitement anticoagulant oral au long cours quel que soit le type de FA (paroxystique, persistante ou permanente)

Reste-t-il une place pour les antiplaquettaires?

- ESC 2012

- Le risque de **saignement majeur** ou d'**hémorragie intracranienne avec les antiplaquettaires** n'est **pas significativement différent de celui des anticoagulants oraux** spécialement **chez le sujet âgé**

The risk of major bleeding with antiplatelet therapy (with aspirin–clopidogrel combination therapy and – especially in the elderly – also with aspirin monotherapy) should be considered as being similar to OAC.

IIa

B

Les AAP ne sont pas une vraie alternative aux Anticoagulants chez le sujet âgé

- ESC 2016

Les antiplaquettaires ne sont pas recommandés pour la prévention de l'AVC chez les patients en FA quel que soit le risque d'AVC

Antiplatelet monotherapy is not recommended for stroke prevention in AF patients regardless of stroke risk.

III
(harm)

A

Et le risque hémorragique des anticoagulants ?

European Heart Journal Advance Access published August 20, 2016



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw210

ESC GUIDELINES

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

- Les scores de risque hémorragique* doivent être pris en considération chez les patients en FA sous traitement anticoagulant

* HASBLED, HEMORRHAGES, ORBIT, ABC bleeding score

Bleeding risk scores should be considered in AF patients on oral anticoagulation to identify modifiable risk factors for major bleeding.

IIa

B

- Ils ne doivent généralement pas conduire à renoncer au traitement anticoagulant mais permettre d'identifier les facteurs de risque d'hémorragie majeure et de traiter les facteurs modifiables

HTA (surtout si PAS > 160 mmHg)

Labilité de l'INR ou TTR < 60 % sous AVK

Médicaments prédisposant au saignement (AAP, AINS)

Excès d'alcool (> 8 verres/semaine)

Anémie

Insuffisance rénale

Insuffisance hépatique

Thrombopénie

Âge > 65 ans et \geq 75 ans

ATCD d'hémorragie majeure

ATCD d'AVC

Dialyse ou transplantation rénale

Cirrhose hépatique

Cancer

Facteurs génétiques

Troponine HS

GF15

Créatininémie / Clairance estimée

Comment évaluer le risque hémorragique ?

Score HAS-BLED

ESC Guidelines 2010

	HASBLED	score
H	HTA non contrôlée	1
A	Anomalies fonction rénale et/ou hépatique	1 ou 2
S	AVC	1
B	Hémorragie	1
L	Labilité de l'INR	1
E	Sujet âgé (> 65 ans)	1
D	Médicaments ou alcool	1 ou 2
		Max 9

établi sur population âge moyen 66 ans

Chez le sujet âgé
polypathologique

Evaluation gériatrique globale

Score HEMORR₂HAGES

Gage BF Am Heart J 2006; 151 : 713-19

HEMORR ₂ HAGES	Score
Maladies Hépatiques et Rénales	1
Alcoolisme	1
Affections Malignes	1
Age ≥ 75 ans	1
Thrombopénie	1
Risque de récidive hémorragique	2
HTA non contrôlée	1
Anémie	1
Facteur génétique (YP 2C9, VKORC1)	1
Chute ou maladie neuropsychiatrique	1
AVC	1
	Maxi 12

établi sur population âge moyen 80 ans¹⁰

La fragilité chez le sujet âgé en FA

- Problématique croissante en Rythmologie



Europace (2017) 0, 1–7
doi:10.1093/europace/eux288

EP WIRE

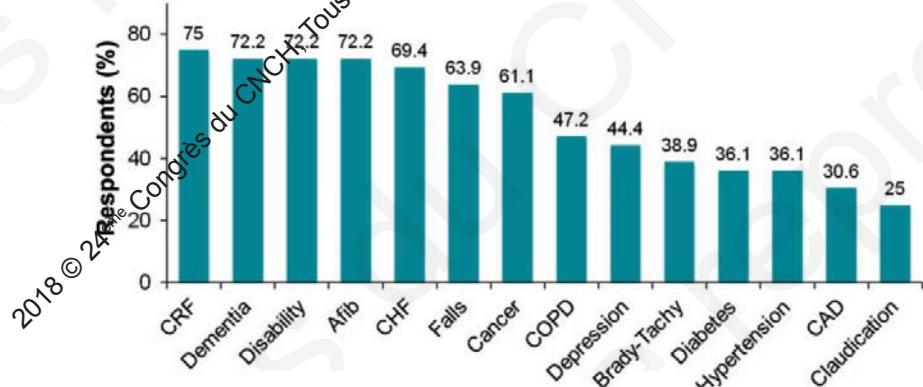
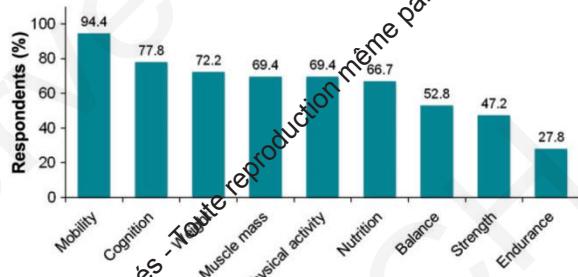
Frailty syndrome: an emerging clinical problem in the everyday management of clinical arrhythmias. The results of the European Heart Rhythm Association survey

Stefano Fumagalli^{1*}, Tatjana S. Potpara², Torben Bjerregaard Larsen³, Kristina H. Haugaa⁴, Dan Dobreanu⁵, Alessandro Proclemer⁶, and Nikolaos Dagres⁷

European Heart Rhythm Association Survey

Europace. 2017 Nov 1;19(11):1896-1902

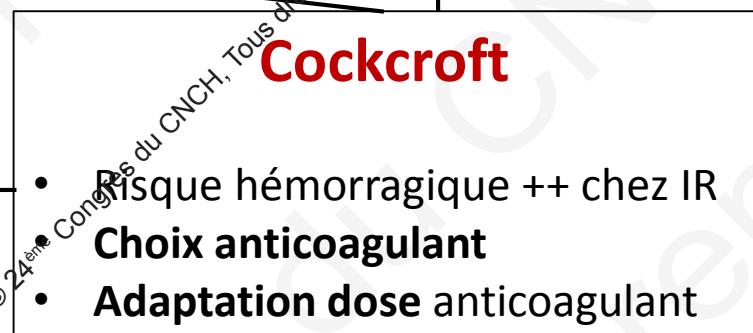
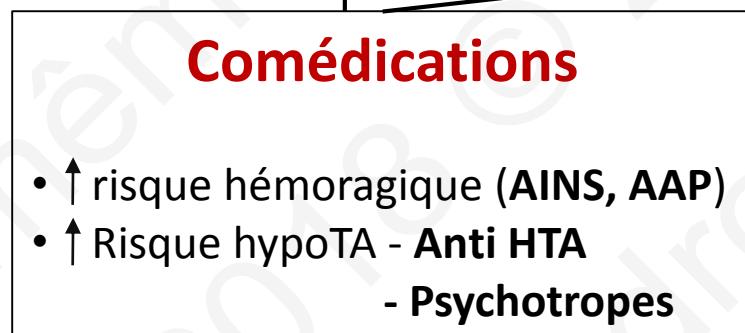
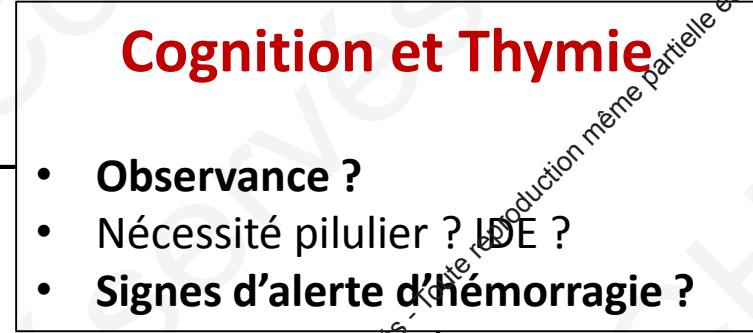
- Questionnaire Web complété en juin 2017 dans 14 pays européens,
- **53 % de la population traitée > 70 ans**,
- **Patients âgés fragiles = 20 %**,
- **91.7 %** des centres rapportent avoir traité des sujets fragiles l'année précédente.
- **Reconnaissance de la fragilité** habituellement basée sur la présence de problèmes de:
 - **mobilité**
 - **nutrition**
 - **cognition**
 - **perte inappropriée de poids et de masse musculaire**
- **Comorbidités** les plus rapportées comme **facteurs de fragilité**:
 - **l'insuffisance rénale**
 - **la démence**
 - **l'invalidité**
 - **La fibrillation atriale**
 - **l'insuffisance cardiaque**
 - **les chutes**
 - **le cancer**



Comment faire chez le sujet âgé fragile

- **Evaluation gériatrique à minima**, lors de la prescription du traitement anticoagulant pour réduire le risque hémorragique:

→ **Chutes / Cognition / Comédications / Cockcroft**



Chutes et démence



European Heart Journal Advance Access published August 27, 2016

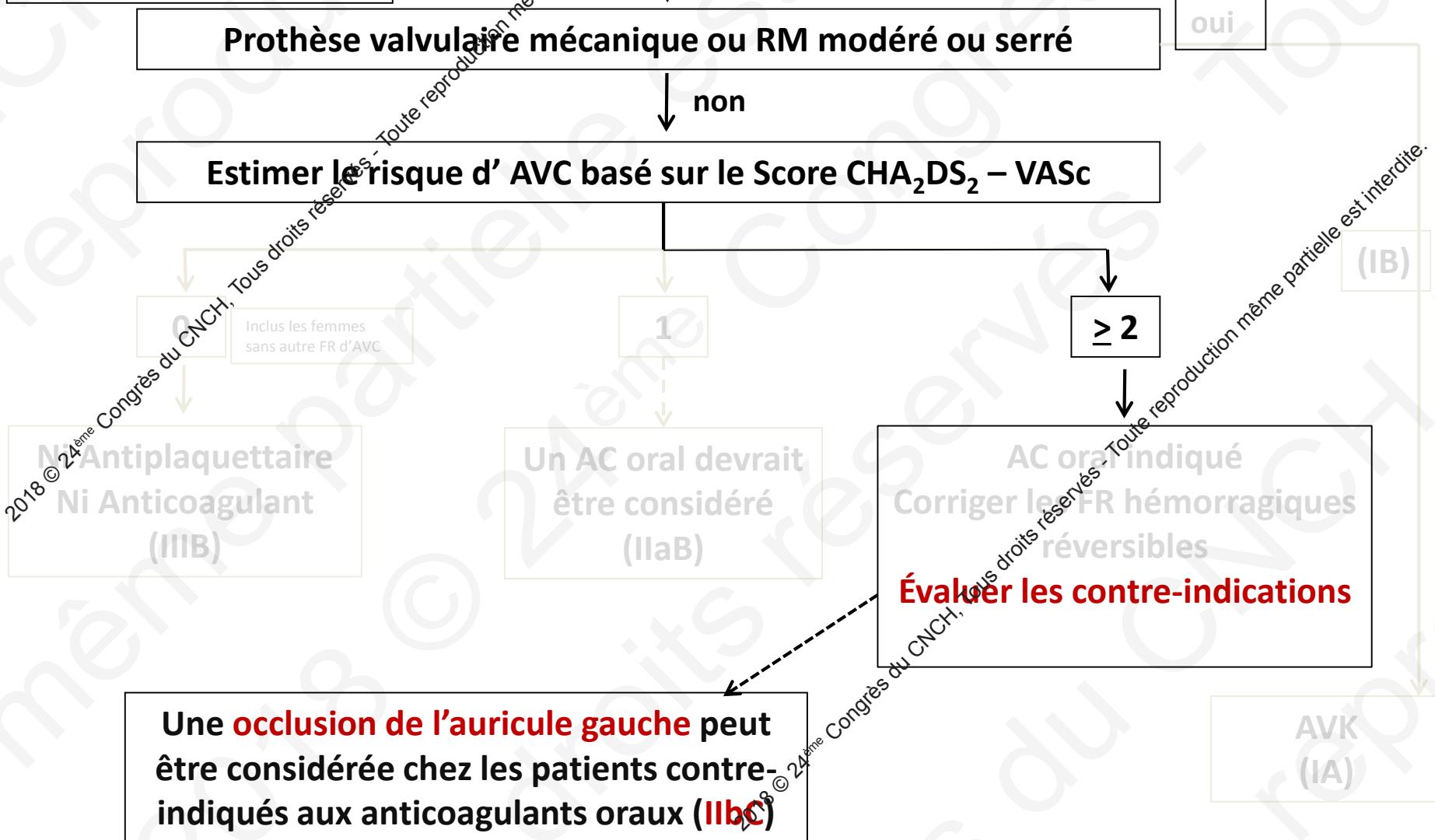
European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw210

ESC GUIDELINES

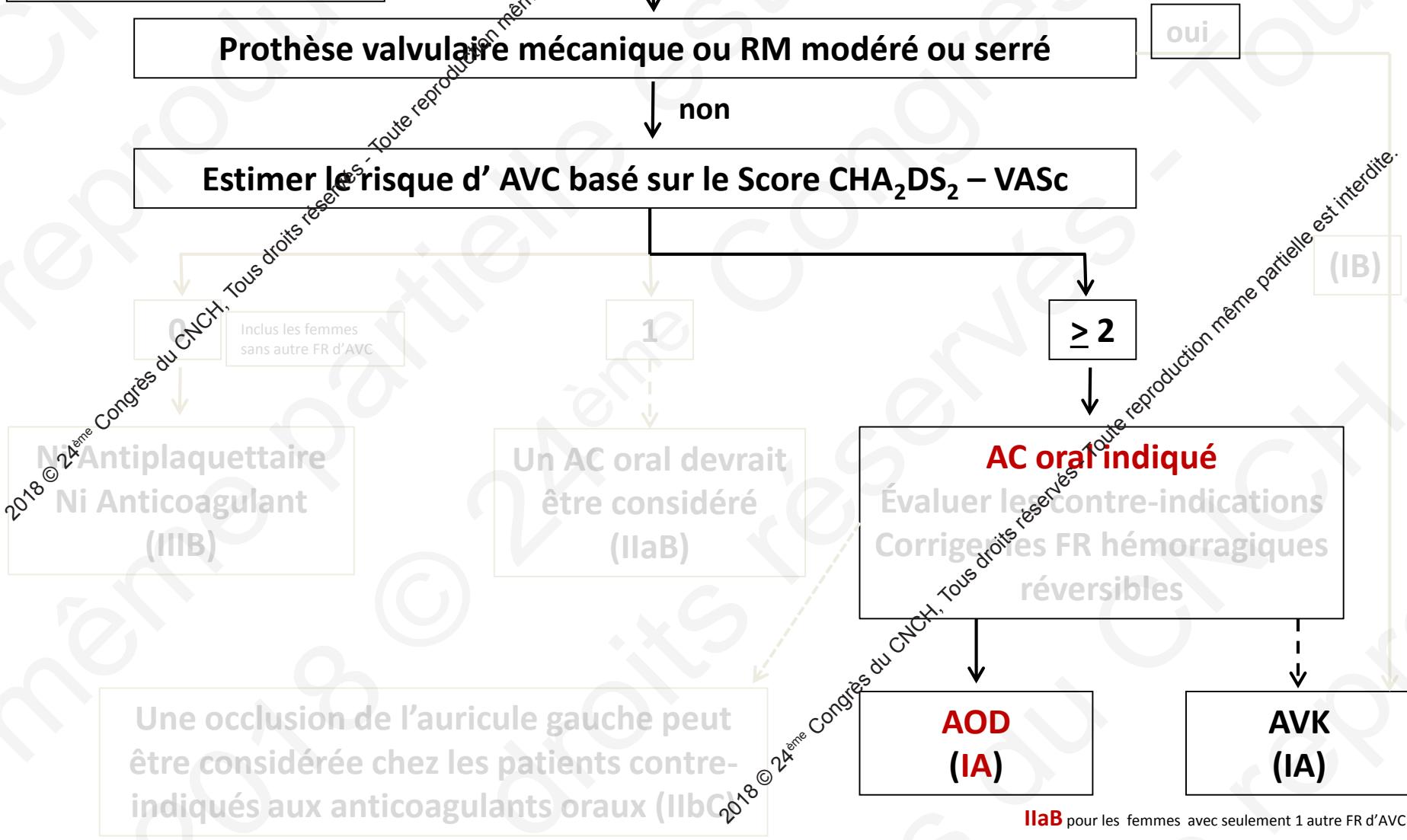
2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

- Augmentent la mortalité des patients en FA sans évidence pour une augmentation marquée du risque d'hémorragie intracrânienne
- Par conséquent:
 - Il faut s'assurer des conditions d'observance en cas de troubles cognitifs
 - on ne doit s'abstenir de traitement anticoagulant que si les chutes sont graves et non contrôlables

Et si finalement contre-indication aux anticoagulants



Quel anticoagulant dans la FA en 2018?



IIaB pour les femmes avec seulement 1 autre FR d'AVC

Quel anticoagulant dans la FA en 2018?



- En dehors des FA valvulaires (prothèses mécaniques et RM moyen à serré) si patient éligible, **les AOD sont introduits de préférence aux AVK**

When oral anticoagulations initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a Vitamin K antagonist.



Commission de transparence du 24.01.2018

- AOD et AVK sont des médicaments de première intention** dans la prévention de l'AVC et des embolies systémiques **dans la FA non valvulaire** lorsque la prescription d'un anticoagulant est envisagée

Quel niveau de preuve pour les AOD dans la FA du sujet âgé ?

- Beaucoup de sujets âgés dans les grands essais cliniques

Etude	Nbre de patients ≥ 75 ans	%/Effectif global de l'étude
RE-LY (Dabigatran)	7258	40 %
ROCKET-AF (Rivaroxaban)	6229	43 %
ARISTOTLE (Apixaban)	5678	31 %
ENGAGE-AF (Edoxaban)	8474	40 %
Total	27 574	38 %

- Et beaucoup de sujets très âgés (≥ 80 ans)

- RE-LY : **3027** patients (**16,7%**)
- ARISTOTLE : **2654** patients (**13%**)
- ROCKET – AF: **2517** patients (**18%**)

AOD et patients fragiles

- **Commission de transparence du 24.01.2018**

- Pas d'étude de haut niveau de preuve réalisée spécifiquement dans les populations les plus fragiles (patients âgés, de petit poids ou insuffisants rénaux).
- Populations cependant incluses dans les essais pivots
 - ≥ 75 ans = 31% à 43% des patients
 - ≥ 80 ans = 13% à 17% des patients
- Etudes observationnelles françaises (SNIIRAM):
 - ≥ 80 ans = 35% des patients



Recommandations applicables



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Quel bénéfice des AOD dans la FA après 75 ans ?

Méta-analyse 2014 **29 099 ≥ 75 ans** (sur 71 683 participants en FA)

- AVC et Embolies systémiques: = - 8% NS
- AVC hémorragiques et hémorragies intracrâniennes: ≈ - 50%
- Décès toute cause: - 10%
- Hémorragies gastrointestinales : + 25%

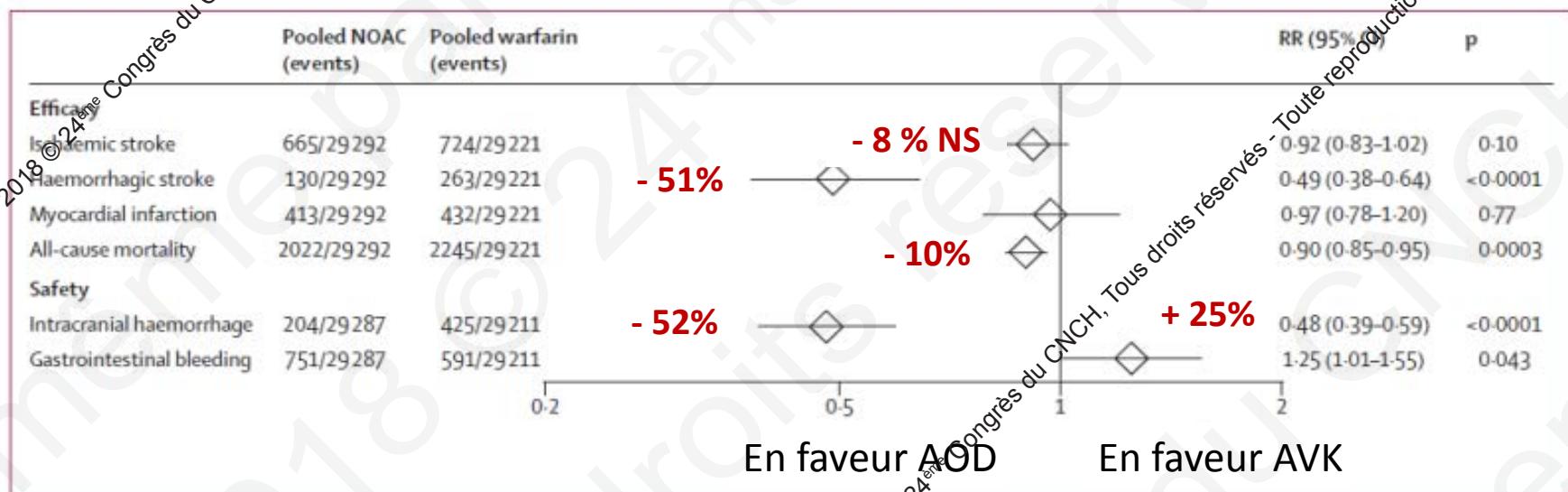


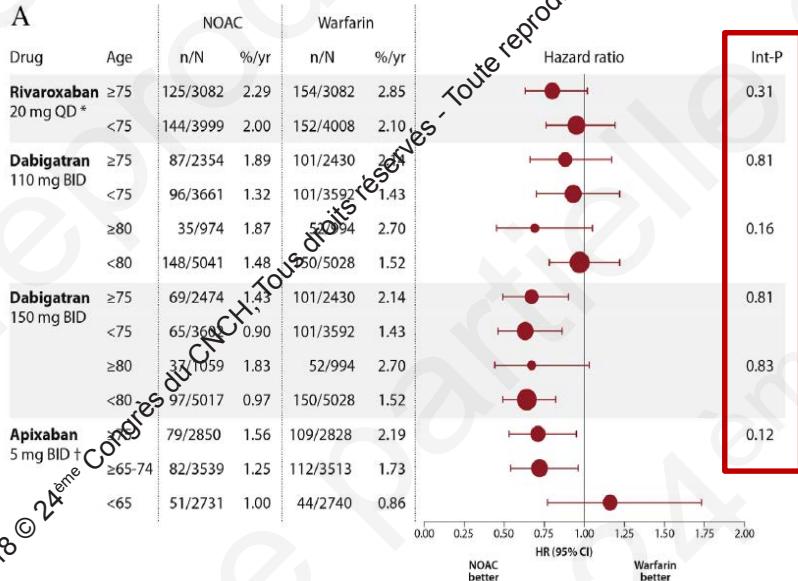
Figure 2: Secondary efficacy and safety outcomes

Essais de phase 3 AOD/Warfarine

Pas d'influence de l'âge en terme d'efficacité

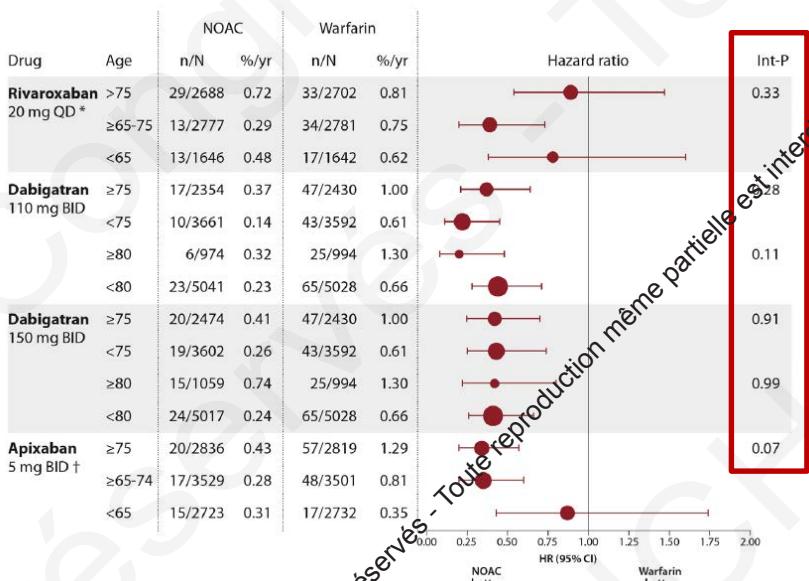
AVC et embolies systémiques

A



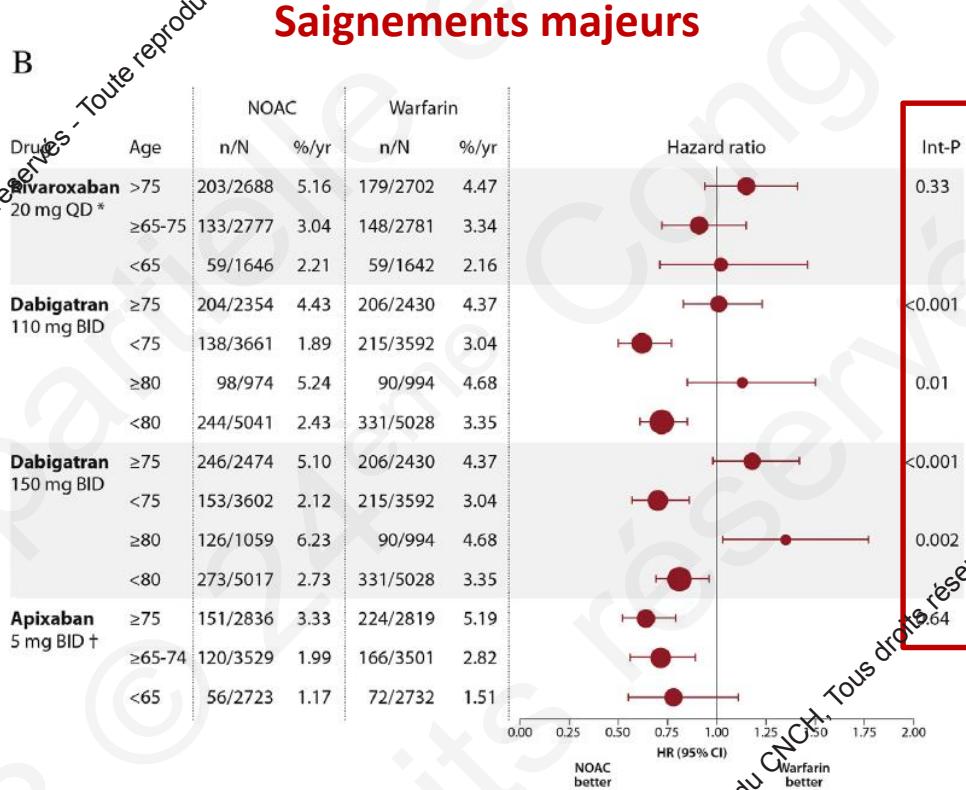
Hémorragies intracraniennes

B



Essais de phase 3 AOD/Warfarine

Influence variable de l'âge sur la sécurité



Rivaroxaban versus Warfarine dans la FANV après 80 ans

Coleman C et al (2017)

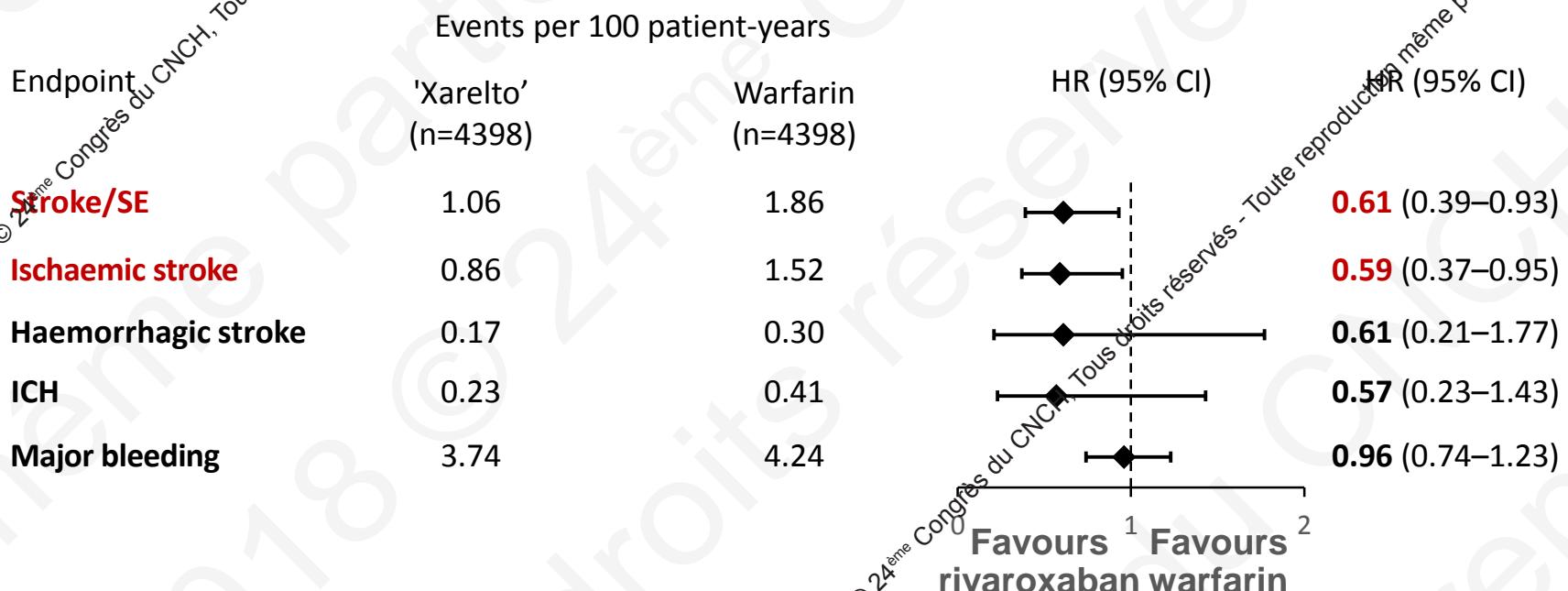
Real
World

- U.S. MarketScan claims database

- Novembre 2011- Mars 2016

- 4398 patients sous Rivaroxaban (dont 43,4% sous 15 mg/j)/ 4398 patients sous Warfarin

- Âge moyen: 84 ans



Rivaroxaban versus Warfarine dans la FANV

Real
World

Etude BROTHER

Avis de transparence HAS (24/01/2018)

Source: SNIIRAM

Date index : 1ère dispensation d'un Anticoagulant oral en **2013** ou **2014**

Suivi : 2 ans après la date index ou jusqu'au décès ou la fin de l'étude (31/12/2015)

Rivaroxaban / Warfarine

- Moins d'**AVC ischémiques** (uniquement avec 20 mg de Rivaroxaban)
- Moins d'**hémorragies majeures et de saignements significatifs**
- Moins de décès
- Pas plus d'**événements coronariens**

	Rivaroxaban 15 mg vs AVK		Rivaroxaban 20 mg vs AVK	
	R 15 n=23 356	AVK n=23 356	R 20 n=31 563	AVK n=31 563
Femmes	52,5 %	52,5 %	38 %	38 %
Age moyen (ans) ≥ 80 ans	80,1 60,4 %	80,1 60,8 %	71,2 20,7 %	71,2 20,2 %
Au moins 1 ALD	72,2 %	74,4 %	67,6 %	72,2 %
Score CHA2DS2-VASc moyen	3,52	3,77	2,66	2,71
Score HAS-BLED moyen	2,22	2,23	1,86	1,90

	Résultats à 12 mois					
	Rivaroxaban 15 mg vs AVK			Rivaroxaban 20 mg vs AVK		
	R 15 n=23 356	AVK n=23 356	HR [IC95%]	R 20 n=31 563	AVK n=31 563	HR [IC95%]
AVC ischémiques (ou non précisé)/ES	2,3 %	2,3 %	0,99 [0,88-1,13]	1,5 %	1,9 %	0,80 [0,70-0,92]
Hémorragies majeures	2,3 %	2,8 %	0,81 [0,71-0,93]	1,5 %	2,1 %	0,69 [0,61-0,79]
dont AVC hémorragique	0,5% [0,4-0,6]	0,8% [0,6-0,9]		0,4% [0,3-0,5]	0,5% [0,5-0,6]	
Saignement cliniquement significatif	4,3 %	5,0 %	0,86 [0,79-0,95]	3,3 %	3,8 %	0,87 [0,79 - 0,95]
gastro-intestinal urogénital	1,6% [1,4-1,8] 0,6% [0,5-0,7]	1,4% [1,3-1,6] 0,8% [0,7-0,9]		1,3% [1,2-1,5] 0,7% [0,6-0,8]	1,1% [1,0-1,3] 0,7% [0,6-0,8]	
Mortalité toutes causes	9 %	10,6 %	0,86 [0,81-0,92]	3,9 %	5,9 %	0,65 [0,60-0,71]
Evénement coronarien aigu (IDM, angor instable)	1,5 %	1,6 %	0,91 [0,77-1,07]	1,2 %	1,5 %	0,77 [0,66-0,89]

'Ten Commandments' of the EHRA Guide for the Use of NOACs in AF

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are an alternative for vitamin K antagonists (VKAs) to prevent stroke in patients with atrial fibrillation (AF), and have emerged as the preferred choice, particularly in patients newly started on anticoagulation. Both physicians and patients are becoming more accustomed to the use of these drugs in clinical practice. However, many unresolved questions on how to optimally use these agents in specific clinical situations remain. In 2013, the first "EHRA Practical Guide" was published to provide practical guidance for situations; an update was published in 2015. Below are 10 important take-aways from the 2018 EHRA NOAC Practical Guide:

10

Ne pas sous-traiter les patients fragiles et âgés

- L'AVC est un événement grave chez ces patients,
- Il entraîne souvent une incapacité et l'impossibilité de retourner à une vie normale.
- **Les AOD apportent également chez ces patients à haut risque une efficacité et une sécurité substantielle par rapport aux AVK.**

severe over-/underweight or reduced kidney function). This should only be done under the guidance of a coagulation expert and acknowledging that hard clinical outcome data do not exist for such a strategy.

- (8) In patients with CAD and AF, use of **NOACs in combination with antiplatelet therapy is feasible (and preferred over VKA)**. Duration of triple therapy should be as short as reasonably possible, depending on the risk for stroke, (athero)thrombosis, and bleeding. A default strategy of 1 week triple therapy after elective stenting and 3 months after presenting during an acute coronary syndrome may be considered as starting point for individualization.
- (9) In selected NOAC treated patients with an acute stroke, **endovascular thrombectomy** is preferred if indicated and possible. **Thrombolysis** can only be administered when no NOAC effect can be assumed (e.g. ≥ 48 h after last intake), confirmed by specific coagulation assay, or reversed (by idarucizumab in the case of dabigatran).
- (10) **Do not undertreat frail and elderly patients.** Stroke is a severe event in these patients, frequently leading to disability and inability to return to their normal lives. NOACs have a consistent efficacy and safety (vs. VKA) also in these high-risk patients.

‘Ten Commandments’ of the EHRA Guide for the Use of NOACs in AF

6

Évaluer la fonction rénale

- Dosage de la **créatinine** et calcul de la **clairance de la créatinine à intervalles réguliers et pré-spécifiés**.
- Une règle de base possible:

$$\text{intervalle entre 2 contrôles (en mois)} = \text{CrCl Cockcroft} / 10$$

© 2018 Congrès du CHU de Nantes. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

- (8) In patients with CAD and AF, use of **NOACs in combination with antiplatelet therapy is feasible (and preferred over VKA)**. Duration of triple therapy should be as short as reasonably possible, depending on the risk for stroke, (athero)thrombosis, and bleeding. A default strategy of 1 week triple therapy after elective stenting and 3 months after presenting during an acute coronary syndrome may be considered as starting point for individualization.
- (9) In selected NOAC treated patients with an acute stroke, **endovascular thrombectomy** is preferred if indicated and possible. **Thrombolysis** can only be administered when no NOAC effect can be assumed (e.g. ≥ 48 h after last intake), confirmed by specific coagulation assay, or reversed (by idarucizumab in the case of dabigatran).
- (10) **Do not undertreat frail and elderly patients.** Stroke is a severe event in these patients, frequently leading to disability and inability to return to their normal lives. NOACs have a consistent efficacy and safety (vs. VKA) also in these high-risk patients.

‘Ten Commandments’ of the EHRA Guide for the Use of NOACs in AF

4

Posologies

- Dans la mesure du possible, **utiliser la dose standard d'AOD testée** pour fournir un bénéfice optimal pour le patient.
- **Les réductions de dose** sont principalement **guidées par les critères utilisés dans les grands essais de phase III.**

val in months = CrCl/10.

- (7) There is **no need for routine assessment of NOAC plasma levels**. NOAC plasma level measurement may be considered in rare situations, like emergencies (severe bleeding, urgent surgery, and stroke) or complex patient profiles (e.g. multiple relevant drug–drug interactions, severe over-/ underweight or reduced kidney function). This should only be done under the guidance of a coagulation expert and acknowledging that hard clinical outcome data do not exist for such a strategy.
- (8) In patients with CAD and AF, use of **NOACs in combination with antiplatelet therapy is feasible (and preferred over VKA)**. Duration of triple therapy should be as short as reasonably possible, depending on the risk for stroke, (athero)thrombosis, and bleeding. A default strategy of 1 week triple therapy after elective stenting and 3 months after presenting during an acute coronary syndrome may be considered as starting point for individualization.
- (9) In selected NOAC treated patients with an acute stroke, **endovascular thrombectomy** is preferred if indicated and possible. **Thrombolysis** can only be administered when no NOAC effect can be assumed (e.g. ≥ 48 h after last intake), confirmed by specific coagulation assay, or reversed (by idarucizumab in the case of dabigatran).
- (10) **Do not undertreat frail and elderly patients**. Stroke is a severe event in these patients, frequently leading to disability and inability to return to their normal lives. NOACs have a consistent efficacy and safety (vs. VKA) also in these high-risk patients.

Adaptation de posologie des AOD chez le sujet âgé

- **Dabigatran:**

- ≥ 80 ans
- Vérapamil, Quinidine (inhibiteurs puissants de la P-gp)
- Entre 75 et 80 ans* (surtout si poids ≤ 50 kg)
- Cockcroft 30-59 ml/mn*
- Oesophagite, Gastrite, RGO*

150 mg x 2/j  110 mg x 2/j

* Adaptation après évaluation individuelle

- **Rivaroxaban: pas de critère d'âge**

- Cockcroft 15-49 ml/mn

20 mg x1/j  15 mg x1/j

- **Apixaban:**

- ≥ 80 ans*
- Poids ≤ 60 kg*
- Crétatininémie $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ *

5 mg x2/j  2.5 mg x2/j

* Adaptation si 2 critères/3

Take Home message

- Malgré l'augmentation du risque hémorragique avec l'âge, il est recommandé de **décoaguler toutes les FA au delà de 75 ans**
- Chez le sujet âgé , **les AAP ne sont pas une alternative** au traitement anticoagulant dans la FA
- **Une évaluation gériatrique minimale est nécessaire** lors de l'introduction du traitement anticoagulant (**Chute / Cognition / Comédications / Cockcroft**)
- L'évaluation du risque hémorragique n' a pas pour but de contre-indiquer le traitement anticoagulant mais de **corriger les FR hémorragiques corrigables**
- **Pas d'alternative aux AVK si prothèse mécanique ou sténose mitrale**
- **Les AOD** sont au moins aussi efficaces que les AVK. Ils réduisent le risque d'hémorragie intracranienne de 50% par rapport aux AVK. Ils sont recommandés en **1^{ère} intention**.
- Un traitement AOD se surveille sur le plan biologique (**Cockcroft**)
- Une **éducation thérapeutique** est indispensable
 - carte d'information et de surveillance
 - Signes d'alerte du risque hémorragique
 - Situations intercurrentes à risque
 - Automédication
 - Surveillance biologique