

# BIEN UTILISER LES ANTICOAGULANTS POUR PRÉVENIR LES AVC DANS LES CAS DE FIBRILLATION AURICULAIRE

## Prévention de l'AVC sur fond de fibrillation auriculaire – Les lignes directrices

**Gustavo Saposnik, M.D., M.S.P., FRCPC**

Professeur agrégé de neurologie

Chercheur de carrière, Fondation des  
maladies du cœur et de l'AVC du Canada

Directeur du Centre de recherche sur  
l'issue des AVC et de l'Unité des  
neurosciences de la décision

Hôpital St-Michael, Université de Toronto  
Toronto (Ontario)

## Les AVC à l'ère d'une prévention efficace

**Theodore Wein, M.D.**

Professeur adjoint de neurologie

Université McGill  
Montréal (Québec)

## Considérations d'ordre pratique à propos de la prévention de l'AVC à l'aide d'anticoagulants à prise orale

**Ashkan Shoamanesh, M.D.**

Professeur agrégé, Division de neurologie

Université McMaster  
Hamilton (Ontario)

# BIEN UTILISER LES ANTICOAGULANTS POUR PRÉVENIR LES AVC DANS LES CAS DE FIBRILLATION AURICULAIRE

## Prévention de l'AVC sur fond de fibrillation auriculaire – Les lignes directrices

### **Gustavo Saposnik, M.D., M.S.P., FRCPC**

Professeur agrégé de neurologie

Chercheur de carrière, Fondation des maladies  
du cœur et de l'AVC du Canada

Directeur du Centre de recherche sur l'issue  
des AVC et de l'Unité des neurosciences de la décision

Hôpital St-Michael, Université de Toronto

Toronto (Ontario)

## Les AVC à l'ère d'une prévention efficace

### **Theodore Wein, M.D.**

Professeur adjoint de neurologie

Université McGill

Montréal (Québec)

## Considérations d'ordre pratique à propos de la prévention de l'AVC à l'aide d'anticoagulants à prise orale

### **Ashkan Shoamanesh, M.D.**

Professeur agrégé, Division de neurologie

Université McMaster

Hamilton (Ontario)

**The Medical Xchange<sup>MD</sup>** offre des activités de formation médicale continue aux professionnels de la santé. Nos services comprennent, entre autres, des programmes de FMC en ligne, des articles publiés dans des revues médicales évaluées par des comités de lecture, ainsi que des actualités médicales issues de conférences données dans le cadre de congrès scientifiques agréés tenus partout dans le monde.

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de cette synthèse clinique a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2020. Tous droits réservés.

**Cette synthèse clinique et les diapositives qui s'y rattachent se trouvent sur le site Web suivant : [www.TheMedicalXchange.com](http://www.TheMedicalXchange.com).**

NE PAS DISTRIBUER  
Directeur scientifique invité  
**Gustavo Saposnik, M.D., M.S.P., FRCPC**

Professeur agrégé de neurologie  
Chercheur de carrière, Fondation des maladies  
du cœur et de l'AVC du Canada  
Directeur du Centre de recherche sur l'issue des AVC  
et de l'Unité des neurosciences de la décision  
Hôpital St-Michael, Université de Toronto  
Toronto (Ontario)

## 1<sup>er</sup> chapitre : PRÉVENTION DE L'AVC SUR FOND DE FIBRILLATION AURICULAIRE – LES LIGNES DIRECTRICES

L'anticoagulation réduit significativement le risque d'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA). Pourtant, les études ont montré à maintes reprises qu'ils ne reçoivent pas une anticoagulation convenable, que ce soit en prévention primaire ou secondaire; soit qu'ils ne se sont jamais fait prescrire d'anticoagulants, soit qu'ils ne reçoivent pas une dose thérapeutique, soit qu'ils ne respectent pas la prescription du médecin. Grâce à une meilleure compréhension des raisons expliquant cette adhésion décevante aux lignes directrices, il sera possible de contrer cette source de mortalité et de morbidité évitables. Ce programme met l'accent sur le risque d'AVC chez les patients atteints de FA et sur les stratégies éprouvées pour bien les prendre en charge qu'il s'agisse de prévenir un premier ou un deuxième AVC. Si l'emploi d'une anticoagulation convenable se généralisait, la morbidité et les décès évitables consécutifs à un AVC diminueraient considérablement.

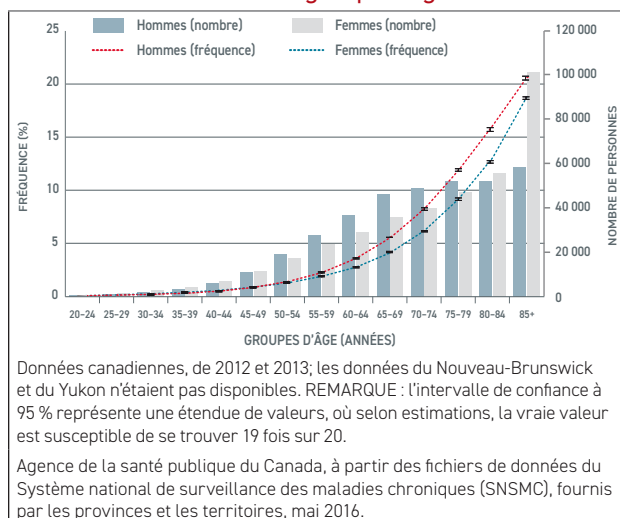
## NE PAS DISTRIBUER

**Caractéristiques épidémiologiques de l'AVC sur fond de fibrillation auriculaire**

La fibrillation auriculaire (FA) est un facteur de risque majeur, quoique facile à corriger, d'AVC<sup>1</sup>. Elle quintuple ce risque chez les patients qui en sont atteints<sup>2</sup>. De 20 à 30 % des AVC ischémiques, qui représentent environ 80 % de tous les AVC<sup>3</sup>, sont imputés à la FA, mais cette proportion s'accroît chez les patients âgés, puisqu'elle dépasse 35 % chez les plus de 80 ans<sup>4</sup>. Au Canada, où l'AVC se situe au 3<sup>e</sup> rang des causes les plus fréquentes de décès et au 10<sup>e</sup>, pour ce qui est de l'invalidité<sup>5,6</sup>, les stratégies visant à abaisser le risque d'AVC sur fond de FA sont une avenue importante pour réduire une morbidité et des décès évitables. Après un premier AVC, le risque ajusté en fonction de l'âge d'un deuxième AVC est plus que doublé chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants<sup>7</sup>.

Qu'il s'agisse d'AVC ischémiques ou hémorragiques, le risque augmente avec l'âge<sup>3</sup>. À partir de 25 ans, le risque à vie s'élève à 25 %<sup>8</sup>, mais les AVC découlent de la prévalence de facteurs de risque corrigibles de vasculopathie, dont l'hypertension, le diabète, les dyslipidémies et l'obésité<sup>3</sup>. Résultat : l'incidence des AVC au Canada, comme ailleurs, reste faible jusqu'à un âge moyen avancé, lorsque les effets des mauvaises habitudes de vie, comme la sédentarité et une mauvaise alimentation, pavent la voie aux vasculopathies, dont l'AVC (Figure 1).

**FIGURE 1 | Fréquence des AVC et nombre de victimes, en fonction du groupe d'âge et du sexe**



Au Canada, environ 10 % des adultes âgés de 65 ans ou plus ont subi un AVC et plus de 400 000 d'entre eux y ont survécu<sup>9</sup>. L'incidence des AVC est un peu plus élevée chez les hommes que chez les femmes, mais les femmes d'au moins 80 ans comptent plus de survivantes. L'incidence des AVC et des décès qu'ils ont causés a chuté entre 2003 et 2012, possiblement grâce à l'administration plus rapide de traitements plus efficaces. Or le nombre absolu de survivants augmente en raison de la croissance et du vieillissement de la population<sup>9</sup>.

La FA, le type d'arythmie cardiaque le plus répandu, a aussi un lien avec l'âge, le risque à vie étant de 25 % environ et sa prévalence doublant à chaque décennie<sup>10</sup>.

Comme l'espérance de vie plus longue et l'évolution démographique font en sorte que la proportion de personnes âgées de 65 ans ou plus augmente ici et ailleurs, l'épidémie de FA à laquelle nous assistons déjà devrait se poursuivre pendant les 20 prochaines années<sup>11</sup>. En plus de l'âge, l'AVC ischémique et la FA comptent plusieurs facteurs de risque en commun, dont l'hypertension, l'obésité, le diabète et les coronaropathies<sup>12</sup>. En elle-même, la FA multiplie par deux les décès toutes causes confondues chez la femme et les augmente de 50 % chez l'homme<sup>13</sup>, l'AVC n'étant qu'un facteur favorisant. Lorsqu'elle se déclare, le tiers des patients présentent déjà un dysfonctionnement ventriculaire gauche<sup>12</sup>. Une vasculopathie disséminée entre en jeu dans les nombreux décès imputables à un infarctus du myocarde et à d'autres problèmes cardiaques frappant les patients atteints de FA, ainsi que dans l'ischémie infraclinique que l'on sait maintenant causer des déficits neurologiques chez ces patients, même indemnes d'AVC<sup>14,15</sup>.

En outre, les patients atteints de FA risquent davantage de rester invalides à la suite d'un AVC ou d'y succomber. Par exemple, une étude menée en Ontario, au Canada, chez plus de 12 000 victimes d'un AVC ischémique aigu a révélé que la probabilité que celles atteintes de FA soient autonomes à 30 jours était de 30 % inférieure à celle des patients indemnes de FA<sup>16</sup>. Leur risque de décès à 30 jours et à 1 an était également plus élevé (22,3 % versus 10,2 %;  $p < 0,0001$  et 37,1 % versus 19,5 %;  $p < 0,0001$ ), tout comme leur risque de décès ou d'invalidité au départ de l'hôpital (69,7 % versus 54,7 %;  $p < 0,0001$ ). En outre, ils étaient moins susceptibles de se rétablir à la suite d'une thrombolyse intraveineuse. D'autres études ont donné des résultats similaires<sup>4,17</sup>. Chez les patients ayant subi un premier AVC, la découverte d'une FA est associée à une augmentation du risque d'un deuxième AVC, même comparativement aux patients que l'on sait atteints de FA<sup>18</sup>.

C'est pourquoi il faut impérativement voir à la prévention primaire et à la prévention secondaire des AVC chez les patients atteints de FA. Selon plusieurs lignes directrices factuelles, la prévention des AVC au moyen d'anticoagulants a des effets salutaires chez pratiquement tous ces patients<sup>12,19-21</sup>, ce qui s'explique par les taux considérables de décès et d'invalidité qui assurent un rapport favorable entre les bienfaits de ces deux niveaux de prévention et les risques qu'ils comportent chez la grande majorité de ces patients. Comparativement aux personnes indemnes de FA, les patients atteints de FA sont beaucoup plus susceptibles de rester invalides consécutivement à un AVC ( $p < 0,0005$ ) et risquent deux fois plus de mourir dans les six mois qui suivent ( $p < 0,001$ )<sup>4,17</sup>. Par ailleurs, ceux qui sont victimes d'un AVC, même mineur, ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT) sont plus exposés aux incidents cardiovasculaires et à un nouvel AVC<sup>21</sup>. C'est pourquoi la classification du risque est absolument nécessaire pour prévenir les AVC chez les patients

## NE PAS DISTRIBUER

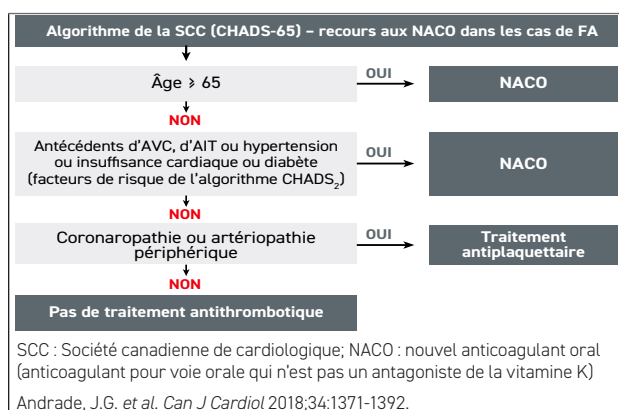
atteints de FA. Par exemple, une étude menée chez près de 100 guides d'opinion a fait ressortir des erreurs de classification du risque dans 50 % des scénarios de simulation et une inertie thérapeutique, définie comme l'absence d'anticoagulation amorcée par voie orale, dans 60 % d'entre eux<sup>22</sup>.

### La solution : prendre en charge le risque d'AVC chez les patients atteints de FA

Toutes les lignes directrices régissant la prise en charge de la FA, dont celles rédigées au Canada<sup>19</sup>, aux États-Unis<sup>20</sup> et en Europe<sup>12</sup>, recommandent les anticoagulants pour voie orale dans la prévention primaire des AVC et répertorient les patients qui en auraient besoin à l'aide de systèmes d'évaluation du risque. Au Canada, les lignes directrices sur la prévention secondaire des AVC soulignent l'importance du dépistage de la FA, de l'instauration d'une anticoagulation et de la correction des facteurs de risque vasculaires chez ces patients<sup>21</sup>.

Les lignes directrices européennes et étatsuniennes préconisent l'identification des cas relevant de l'anticoagulation au moyen du système d'évaluation CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge, diabète, AVC, vasculopathie, âge et sexe), une version actualisée de l'algorithme CHADS<sub>2</sub> qui ne prenait en compte ni la présence d'une vasculopathie ni le sexe<sup>23</sup>. Les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie (SCC) reposent sur une version simplifiée de l'algorithme CHADS<sub>2</sub>, l'algorithme CHADS-65<sup>19</sup>. Selon ce dernier, il faut envisager l'anticoagulation par voie orale chez tous les patients atteints de FA âgés de plus de 65 ans (Figure 2). Elle est également recommandée chez les patients plus jeunes qui présentent n'importe lequel des facteurs de risque recensés dans l'algorithme CHADS<sub>2</sub>, dont des antécédents d'AVC, l'hypertension, une insuffisance cardiaque et le diabète. Étant donné la fréquence de la FA chez les patients de plus de 65 ans et chez ceux ayant des facteurs de risque cardiovasculaire courants, tels l'hypertension, il est probable que la plupart de ceux qui en sont bel et bien atteints aient besoin d'un NACO aux fins de prévention primaire d'un AVC.

**FIGURE 2 |** Les lignes directrices de la SCC recommandent les NACO de préférence à la warfarine pour la plupart des patients atteints de FA



Bien qu'elles reposent sur le système CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, les lignes directrices européennes sur la prévention primaire des AVC sont comparables<sup>12</sup>. On y recommande l'anticoagulation par voie orale pour tout homme obtenant un score minimal de 1 et pour toute femme enregistrant un score de 2 ou plus. Toute personne d'au moins 65 ans et toute personne ayant des antécédents de vasculopathie, s'étant notamment exprimée par un infarctus du myocarde, une artériopathie périphérique ou une plaque aortique, obtient automatiquement un score de 1. Un score de 2 est attribué à un âge de 75 ans ou plus. Les lignes directrices étatsuniennes exigent deux facteurs de risque chez les hommes et trois, chez les femmes, sans égard à l'âge<sup>20</sup>, mais encore là, les dérogations à cette règle devraient être peu nombreuses chez les patients appartenant à la tranche d'âge où la FA se manifeste habituellement.

Les *Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC* sur la prévention secondaire de l'AVC préconisent le dépistage systématique de la FA<sup>21</sup>. Il est à prévoir que la prévention d'un deuxième AVC chez les patients atteints de FA procurera une protection du même ordre contre l'invalidité et le décès que celle du premier<sup>24,25</sup>. Dans le cadre d'une prise en charge à long terme, les nouveaux anticoagulants oraux (NACO), qui ne sont pas des antagonistes de la vitamine K, sont les agents privilégiés chez la plupart des patients atteints de FA ou victimes d'un nouvel AVC. Les patients porteurs d'une valvule cardiaque mécanique font exception. Pour obtenir des résultats optimaux, il est essentiel d'adapter la posologie des patients qui prennent de la warfarine afin d'atteindre le rapport international normalisé (RIN) visé. Celui-ci va de 2,0 à 3,0 en l'absence de valvule cardiaque mécanique et de 2,5 à 3,5 chez les porteurs d'une valvule. Il faut informer les patients qui prennent un NACO des dangers auxquels ils s'exposent s'ils oublient de prendre des doses et vérifier qu'ils respectent leur traitement périodiquement. Pour bien ajuster la dose de NACO, il faut évaluer la fonction rénale une fois par année ou plus souvent si elle risque de s'affaiblir.

Aujourd'hui, dans toutes les grandes lignes directrices, les NACO ont ravi à la warfarine (un antagoniste de la vitamine K) son titre de traitement type<sup>12,19,20</sup>. Quatre agents de cette classe sont homologués au Canada. Bien que les lignes directrices reconnaissent l'utilité de la warfarine comme solution de rechange, elles préconisent toutes l'emploi des NACO, ces agents ayant fait preuve dans des essais cliniques d'une efficacité semblable, voire supérieure, à celle de la warfarine et d'une incidence similaire ou inférieure d'hémorragie intracérébrale, le type d'hémorragie le plus craint. En outre, les NACO sont plus faciles à utiliser. Contrairement à la warfarine, nul besoin de surveiller le RIN ni d'ajuster la posologie afin d'obtenir l'effet anticoagulant recherché.

En règle générale, l'anticoagulation par voie orale n'est pas contre-indiquée chez les patients atteints de FA particulièrement ou fortement exposés aux hémorragies.

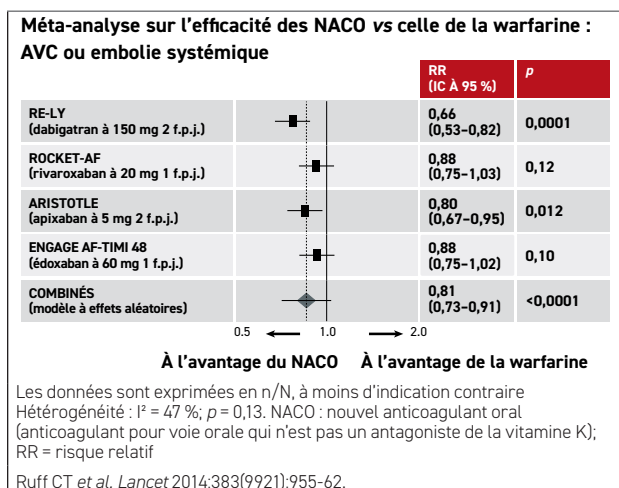
Par exemple, les lignes directrices européennes recommandent de recenser les facteurs de risque d'hémorragie et de les corriger, mais stipulent qu'il n'y a généralement pas lieu de priver un patient d'une anticoagulation par voie orale parce qu'il court un risque élevé de saignement<sup>12</sup>. Les lignes directrices de la SCC sur la prévention de l'AVC chez les patients atteints de FA reconnaissent les facteurs de risque d'hémorragie, mais n'émettent aucune restriction quant à la prophylaxie au moyen d'anticoagulants<sup>19</sup>.

### Essais déterminants : les NACO comme moyen type de prévenir les AVC

La warfarine est très efficace pour prévenir les AVC dans les cas de FA<sup>26</sup>, mais la préférence exprimée pour les NACO dans les lignes directrices en vigueur repose sur des faits. Les NACO ne sont certes pas interchangeables si l'on tient compte de caractéristiques importantes telles que leur innocuité chez les patients dont la fonction rénale est compromise, mais les essais déterminants menés sur chacun de ces agents ont montré qu'ils sont au moins aussi efficaces et sûrs que la warfarine. Les quatre NACO commercialisés au Canada sont le rivaroxaban, l'apixaban, l'édoxaban (des inhibiteurs du facteur Xa) et le dabigatran (un inhibiteur direct de la thrombine).

Les essais déterminants sur les NACO ont été réalisés selon une méthodologie similaire. Ils ont tous servi à vérifier leur non-infériorité par rapport à la warfarine en regard du paramètre d'évaluation principal : l'AVC ou l'embolie. Ils ont tous été reliés à un risque inférieur, au moins sur le plan numérique, de ces incidents comparativement à la warfarine, l'écart avec le dabigatran ayant été suffisamment grand lors de l'essai RE-LY pour être significatif. Une méta-analyse de ces essais a fait ressortir une réduction du risque 19 % plus marquée avec les NACO que celle obtenue avec la warfarine, soit une différence extrêmement significative ( $p < 0,0001$ )<sup>27</sup> (Figure 3).

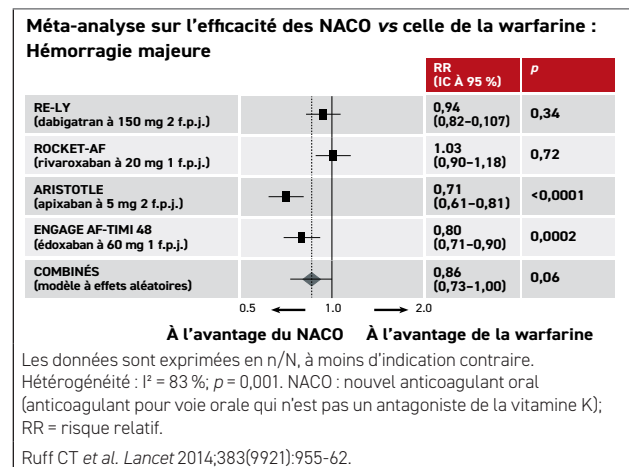
### FIGURE 3 | Les NACO sont aussi efficaces que la warfarine pour prévenir les AVC



## NE PAS DISTRIBUER

La comparaison de ces essais déterminants sous l'angle des hémorragies a révélé que le risque n'était pas plus élevé avec les NACO qu'avec la warfarine. Lors de l'essai ARISTOLE sur l'apixaban ( $p < 0,0001$ ) et de l'essai ENGAGE AF-TIMI 48 sur l'édoxaban ( $p = 0,0002$ ), ces NACO ont eu un avantage significatif sur la warfarine. La méta-analyse réalisée à partir de ces essais déterminants a révélé que la réduction du risque d'hémorragie enregistrée avec les NACO avait presque atteint la signification statistique ( $p = 0,06$ ) (Figure 4).

### FIGURE 4 | Les NACO, aussi sûrs que la warfarine pour ce qui est du risque relatif d'hémorragie



D'après une analyse selon l'intention de traiter réalisée lors de l'essai ROCKET-AF<sup>28</sup>, le rivaroxaban ne s'est pas montré inférieur à la warfarine pour ce qui était du paramètre d'évaluation principal, mais il lui a été statistiquement supérieur au vu d'une analyse effectuée selon le protocole. Si le rivaroxaban a été relié à une hausse de certaines manifestations hémorragiques non mortelles, il demeure qu'il a entraîné une baisse significative des AVC hémorragiques et des hémorragies intracérébrales. Aucun avantage du côté de la mortalité n'a été observé.

Les chercheurs de l'essai ARISTOTLE<sup>29</sup> ont établi un parallèle entre l'apixaban et une diminution significative de 21 % du paramètre d'évaluation principal, une baisse de 31 % des hémorragies majeures et une réduction de 11 % des décès toutes causes confondues. En s'attardant à chacun des paramètres d'évaluation secondaires, ils ont constaté que comparativement à la warfarine, l'apixaban avait entraîné une baisse significative des AVC hémorragiques et des hémorragies intracérébrales, mais pas des AVC ischémiques.

Les chercheurs de l'essai ENGAGE AF-TIMI 48<sup>30</sup> ont constaté que l'édoxaban à 60 mg avait abaissé le paramètre d'évaluation principal de 21 % par rapport à la warfarine ( $p < 0,001$ ) et le risque d'hémorragie majeure, de 20 % ( $p < 0,001$ ). Ils ont aussi relié la dose type de 60 mg d'édoxaban à une diminution relative de 14 % ( $p = 0,013$ )

## NE PAS DISTRIBUER

des décès d'origine cardiovasculaire et à une réduction de 10 % ( $p = 0,02$ ) du paramètre d'évaluation secondaire composée de l'AVC, de l'embolie systémique ou du décès.

Lors de l'essai RE-LY<sup>31</sup>, le dabigatran à 150 mg a été associé à une baisse de 35 % du paramètre d'évaluation principal comparativement à la warfarine. Les AVC ischémiques ont été réduits de 24 % et les décès d'origine vasculaire, de 15 %. La diminution de 12 % des décès toutes causes confondues a frôlé la signification statistique ( $p = 0,051$ ). La dose de 150 mg de dabigatran a été reliée à une augmentation du risque d'hémorragies digestives, mais pas des hémorragies majeures. Elle a toutefois été associée à une réduction de 60 % des hémorragies intracérébrales.

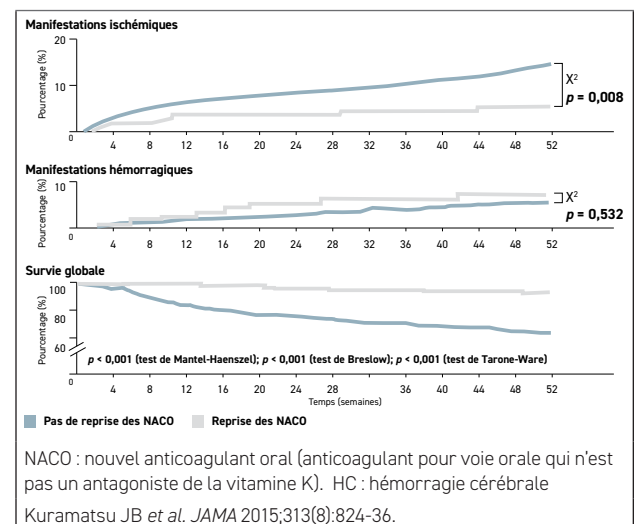
Il est impossible de comparer les NACO d'un essai à l'autre, mais le rapport entre les bienfaits escomptés de tous ces agents et les risques qu'ils comportent est jugé plus favorable que celui de la warfarine. Il est ressorti d'une méta-analyse de ces quatre essais ayant réuni plus de 70 000 patients que les NACO avaient entraîné une baisse de 19 % ( $p < 0,0001$ ) des AVC ou des embolies systémiques, une réduction de 10 % ( $p = 0,0003$ ) des décès toutes causes confondues<sup>27</sup> et une diminution de 51 % ( $p < 0,0001$ ) des hémorragies intracérébrales.

Selon cette méta-analyse, les hémorragies digestives étaient 25 % plus fréquentes avec les NACO ( $p = 0,04$ ) qu'avec la warfarine. Quant à la catégorie des hémorragies majeures, les résultats ont été significativement hétérogènes d'un NACO à l'autre ( $p = 0,001$ )<sup>27</sup>, mais après groupement des données, ils ont été reliés à des résultats de 14 % inférieurs à ceux de la warfarine pour ce paramètre. Cet écart n'a pas franchi le seuil de la signification statistique, contrairement à la baisse de 29 % du risque d'hémorragie observée avec l'apixaban à 5 mg ( $p < 0,0001$ ) et à celle de 20 % ( $p = 0,0002$ ) obtenue avec l'édoxaban. Ce fut le cas aussi de la réduction de 6 % qu'a entraînée le rivaroxaban à 20 mg et de l'augmentation de 3 % des hémorragies majeures observée avec le dabigatran à 150 mg.

Malgré les résultats variables obtenus avec les NACO en matière d'efficacité et d'innocuité, les auteurs de cette méta-analyse considèrent que le rapport entre les bienfaits de ces agents et les risques qu'ils comportent est plus favorable que celui de la warfarine<sup>27</sup>. De plus, leur efficacité et leur innocuité avantageuses ont été qualifiées d'uniformes chez un large éventail de patients. Les différences entre les divers NACO pourraient avoir de l'importance pour certains groupes de patients, comme les personnes âgées<sup>32</sup>, mais ces données appuient les lignes directrices qui les préconisent à titre de traitement à privilégier<sup>10,12,20</sup>.

Selon les *Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC*, les avantages relatifs des NACO sur la warfarine s'étendent aux patients victimes d'un nouvel AVC<sup>21</sup>, mais le moment jugé opportun pour reprendre l'anticoagulation reste controversé. Même si la reprise de l'anticoagulation a permis de raréfier les décès chez les victimes d'AVC ayant déjà fait une hémorragie cérébrale (HC)<sup>33</sup> (Figure 5), on craint qu'elle augmente le risque de ce type d'hémorragie si elle est amorcée trop tôt après un premier AVC ischémique ou, à l'inverse, que les patients soient très vulnérables à un nouvel AVC si elle l'est trop tard. Les études publiées, qui sont majoritairement des études rétrospectives ou de petite envergure, font état de données hétérogènes<sup>34</sup>. Bien que la Société européenne de cardiologie préconise une règle simple selon laquelle l'anticoagulation peut être réamorcée le lendemain d'un accident ischémique transitoire, trois jours après un AVC non invalidant, six jours après un AVC de gravité moyenne et 12 jours après un AVC aigu<sup>35</sup>, les auteurs des lignes directrices du Royaume-Uni et de l'Allemagne considèrent que les données disponibles sont insuffisantes pour conclure à l'efficacité et à l'innocuité d'une telle reprise moins de 14 jours après un AVC<sup>34</sup>.

**FIGURE 5 | Lien entre la reprise de l'administration des NACO après une HC associée à ces agents et une raréfaction des manifestations ischémiques et une prolongation de la survie**



### Essais menés dans l'espoir de déterminer le moment optimal pour reprendre l'anticoagulation

Quatre essais multicentriques de grande envergure menés avec répartition aléatoire pourraient bien répondre à la question du moment optimal pour reprendre une anticoagulation par voie orale (Figure 6). Comptant de 1000 à près de 4000 sujets, trois de ces essais, intitulés TIMING, START et ELAN, devraient être terminés en 2021. Le quatrième prendra fin en 2022. Ils servent tous à comparer une reprise rapide de l'administration de NACO à une autre, plus tardive, après

## NE PAS DISTRIBUER

un AVC ischémique chez des patients atteints de FA. La méthodologie utilisée varie, mais une reprise dans les quatre jours y est généralement vue comme rapide. Les reprises tardives vont de cinq jours à plus de 14 jours après l'AVC. Les sujets de tous ces essais sont autorisés à prendre n'importe lequel des NACO actuellement homologués. Les chercheurs de ces quatre essais espèrent découvrir si l'efficacité et l'innocuité d'une reprise rapide de l'administration des NACO sont de même ampleur que celles d'une reprise plus tardive. Des résultats plaidant en faveur d'une reprise rapide auraient probablement des répercussions positives pour les patients, puisqu'elle leur permettrait de sortir de l'hôpital plus tôt et, sous l'angle de la pratique clinique, elle permettrait une meilleure observance et une plus grande persévérance envers un traitement amorcé en milieu hospitalier.

### Anticoagulation par voie orale après l'établissement d'un diagnostic de FA à l'Urgence

Dès lors qu'un diagnostic de FA est posé à l'Urgence, les données probantes montrent qu'il est plus probable que les patients fassent exécuter une ordonnance pour un anticoagulant à prise orale si elle leur est remise avant qu'ils sortent de l'hôpital<sup>36</sup>. Selon cette étude de cohorte réalisée dans 15 hôpitaux du Canada, le risque absolu qu'une ordonnance ne soit pas exécutée à six mois et à 12 mois augmente en effet de 30,6 % et de 23,2 %. Le nombre de sujets à traiter à ces intervalles de mesure s'élève à trois et à quatre, respectivement.

Ces disparités dans l'adhésion au traitement sont une des explications de l'écart thérapeutique en matière de prévention des AVC.

### Résumé

L'anticoagulation par voie orale a fait ses preuves comme stratégie pour réduire le lourd fardeau clinique imposé par la prévention primaire et la prévention secondaire des AVC chez les patients atteints de FA. D'après les principales lignes directrices, y compris les canadiennes, les données probantes témoignant des fortes réductions du risque produites par les anticoagulants à prise orale en général et par les NACO en particulier sont convaincantes. Les lignes directrices régissant les deux niveaux de prévention sont simples. À moins de contre-indications évidentes, tous les patients devraient prendre un NACO, normalement aux doses types. Selon les lignes directrices de la SCC, seuls les patients de moins de 65 ans sans antécédents d'insuffisance cardiaque, d'hypertension, de diabète, de thromboembolie ou d'accident vasculaire cérébral sont exemptés des mesures de prévention primaire des AVC<sup>19</sup>. Quant à la prévention secondaire, les *Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC* indiquent qu'une anticoagulation par voie orale doit être envisagée chez tous les patients atteints de FA. L'adoption des lignes directrices en vigueur est l'occasion de réduire une source importante de morbidité et de mortalité au Canada. ●

**FIGURE 6 |** Essais menés pour évaluer le meilleur moment après un AVC pour amorcer une anticoagulation par des NACO

Titre de l'étude	Population	Interventions et chronologie	Fin prévue
TIMING <sup>1</sup>	3000 patients atteints de FA et victimes d'un AVC ischémique aigu	Un NACO administré de 1 à 4 jours ou de 5 à 10 jours après l'AVC	Mai 2021
START <sup>2</sup>	~1000 patients atteints de FA et victimes d'un AVC ischémique aigu	Un NACO administré à un des 4 moments suivants après l'AVC : après 60 heures (3 <sup>e</sup> jour), 132 heures (6 <sup>e</sup> jour), 228 heures (10 <sup>e</sup> jour) ou 324 heures (14 <sup>e</sup> jour)	Août 2021
ELAN <sup>3</sup>	~2000 patients atteints de FA et victimes d'un AVC ischémique aigu	Un NACO (apixaban, dabigatran, édoxaban ou rivaroxaban) administré tôt (< 48 heures) ou tard (conformément aux recommandations en vigueur) après l'AVC	Oct. 2021
OPTIMAS <sup>4</sup>	3478 patients atteints de FA et victimes d'un AVC ischémique aigu	Un NACO administré tôt (< 96 heures) ou tard (après 7 à 14 jours)	Sept. 2022

Identifiants sur Clinicaltrials.gov : 1. NCT02961348; 2. NCT03021928; 3. NCT03148457; 4. NCT03759938.



## NE PAS DISTRIBUER

### Références

- Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, fils, et Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973-977.
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ et Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
- Boehme AK, Esenwa C et Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res* 2017;120:472-495.
- Reiffel JA. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology. *Am J Med* 2014;127:e15-16.
- StatisticsCanada. Leading causes of death, total population, by age group and sex, Canada. <http://www5statcan.gc.ca/cansim/a05?lang=eng&id=1020561> 2017.
- DALYs GBD, Collaborators H. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1603-1658.
- Penado S, Cano M, Acha O, Hernandez JL et Riancho JA. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med* 2003;114:206-210.
- Collaborators GBDLroS, Feigin VL, Nguyen G, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med* 2018;379:2429-2437.
- CCDSS. Stroke in Canada: highlights from Canadian Chronic Disease Surveillance System (CCDSS). <https://www.canadaca/en/public-health/services/publications/diseases-conditions/stroke-canada-fact-sheet.html> 2019: Consulté le 1<sup>er</sup> juin 2020.
- Andrade J, Khairy P, Dobrev D et Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014;114:1453-1468.
- Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D et Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J Geriatr Cardiol* 2017;14:195-203.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
- Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;34:1061-1067.
- Hahne K, Monnig G et Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:65-74.
- Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML et Garcia-Pinilla JM. Causes of death in atrial fibrillation: Challenges and opportunities. *Trends Cardiovasc Med* 2017;27:494-503.
- Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, et al. Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes. *Stroke* 2013;44:99-104.
- Gattringer T, Posekany A, Niederkorn K, et al. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2019;50:349-356.
- Kamel H, Johnson DR, Hegde M, et al. Detection of atrial fibrillation after stroke and the risk of recurrent stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:726-731.
- Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, et al. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 2018;34:1371-1392.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140:e125-e151.
- Wein T, Lindsay MP, Cote R, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke* 2018;13:420-443.
- Sposato LA, Stirling D et Saposnik G. Therapeutic Decisions in Atrial Fibrillation for Stroke Prevention: The Role of Aversion to Ambiguity and Physicians' Risk Preferences. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:2088-2095.
- Chen JY, Zhang AD, Lu HY, Guo J, Wang FF et Li ZC. CHADS2 versus CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in assessing the stroke and thromboembolism risk stratification in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Cardiol* 2013;10:258-266.
- Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL et Elkind MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2006;66:641-646.
- Aarnio K, Haapaniemi E, Melkas S, Kaste M, Tattisumak T et Putaala J. Long-term mortality after first-ever and recurrent stroke in young adults. *Stroke* 2014;45:2670-2676.
- Hart RG, Pearce LA et Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- Kato ET, Goto S et Giugliano RP. Overview of oral antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation. *Ageing Res Rev* 2019;49:115-124.
- Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015;313:824-836.
- Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2019;18:117-126.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34:2094-2106.
- Atzema CL, Jackevicius CA, Chong A, et al. Prescribing of oral anticoagulants in the emergency department and subsequent long-term use by older adults with atrial fibrillation. *CMAJ* 2019;191:E1345-E1354.

**NE PAS DISTRIBUER**

NE PAS DISTRIBUER  
Directeur scientifique invité  
**Theodore Wein, M.D.**

Professeur adjoint de neurologie  
Université McGill  
Montréal (Québec)

## 2<sup>e</sup> chapitre : **LES AVC À L'ÈRE D'UNE PRÉVENTION EFFICACE**

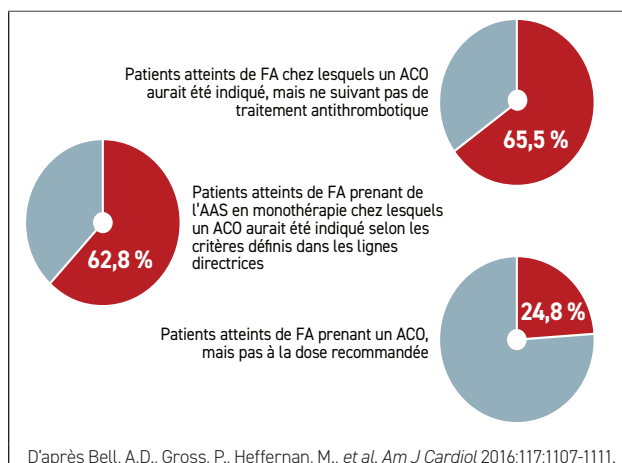
Au Canada, un AVC ischémique sur cinq environ est imputé à la fibrillation auriculaire (FA) qui compte pourtant parmi les plus évitables des causes d'AVC. Des essais cliniques d'envergure ont maintes fois confirmé les effets positifs de la warfarine, un antagoniste de la vitamine K, et les essais menés subséquemment sur des anticoagulants pour voie orale qui ne sont pas des antagonistes de la vitamine K (NACO) ont mis au jour des gains similaires et un risque plus faible de saignement. Le problème, c'est que ces agents sont sous-utilisés en raison notamment de la crainte de provoquer un saignement. Bien que les lignes directrices sur les anticoagulants à prise orale soient factuelles et relativement simples, les études montrent que ces agents sont écartés ou que les NACO sont administrés à des doses réduites pour éviter les saignements. Une telle réduction se justifie pour quelques sous-groupes de patients bien définis, mais au vu des conséquences dévastatrices des AVC massifs, le rapport entre les effets positifs de doses complètes de NACO et les risques qu'elles comportent plaide en faveur de leur emploi dans la plupart des cas de FA où la prévention d'un AVC s'impose.

### L'éternel problème de l'anticoagulothérapie : absente ou inadaptée

L'anticoagulothérapie orale a réduit le risque d'AVC chez 85 % des participants à des essais à répartition aléatoire atteints de FA par rapport à l'abstention thérapeutique et de 50 % par rapport à l'AAS en monothérapie<sup>1-3</sup>. Selon les lignes directrices factuelles, le rapport entre les bienfaits et les risques de la prévention des AVC plaide en faveur de l'anticoagulothérapie orale chez presque tous les patients. Le risque d'AVC grave, débilisant et menaçant le pronostic vital est effectivement élevé et l'emporte ordinairement sur celui, assez faible, de saignements d'importance clinique<sup>4-6</sup>. Une estimation des gains nets populationnels obtenus chez 182 678 Suédois a révélé que seulement 3,9 % des patients atteints de FA n'en tireraient aucun avantage<sup>7</sup>, soit ceux exposés au risque le plus faible (score de 0 d'après le système d'évaluation CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) et qui n'ont pas besoin de ce traitement de toute façon selon les lignes directrices actuelles.

Les principales lignes directrices recommandent toutes de recourir systématiquement à une anticoagulothérapie orale pour prévenir les AVC chez les patients atteints de FA, sauf chez ceux de moins de 65 ans exempts de facteurs de risque vasculaires tels que l'hypertension et le diabète<sup>5,6,8</sup>. Or on ne compte plus les séries de données indiquant qu'une forte proportion de patients atteints de FA qui pourraient bénéficier de ce traitement ne reçoivent pas des soins suffisants. À preuve : l'examen des dossiers médicaux de plus de 7000 Canadiens atteints de FA non valvulaire a révélé que 65,5 % de ceux qui ne prenaient pas d'anticoagulant par voie orale répondaient pourtant aux critères définis dans les lignes directrices, alors que 24,8 % de ceux qui en prenaient n'utilisaient pas la dose recommandée<sup>9</sup> (Figure 1).

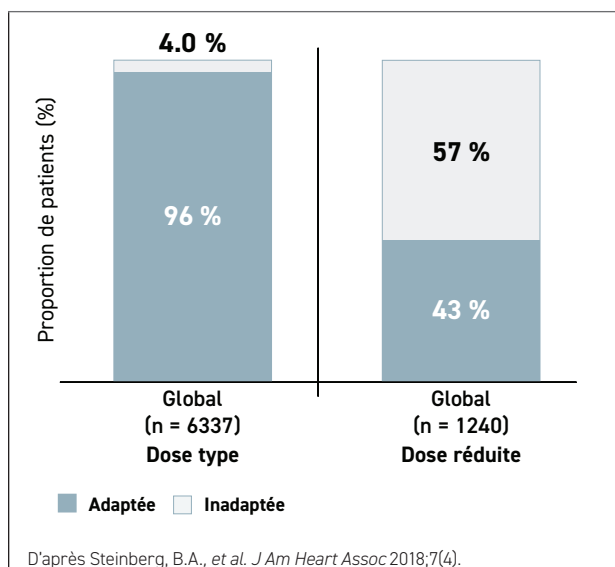
**FIGURE 1 | Examen des dossiers médicaux de 7019 patients canadiens atteints de fibrillation auriculaire**



Une posologie inadaptée a maintes fois été documentée chez des patients atteints de FA victimes d'un AVC malgré la prise d'anticoagulants par voie orale. Selon une étude menée chez 60 patients prenant un NACO, plus du tiers d'entre eux (34,1 %) s'étaient fait prescrire une dose infrathérapeutique et 25 % ne respectaient pas leur

traitement<sup>10</sup>. Il est ressorti d'une étude canadienne que seulement 10 (42 %) des 24 victimes d'un AVC ischémique qui prenaient pourtant un NACO recevaient la bonne dose<sup>11</sup>. Parmi les autres, sept suivaient un traitement au long cours à une dose inférieure à celle recommandée et six n'avaient pas reçu le traitement par un NACO recommandé dans le cadre d'une intervention chirurgicale. Quand les doses d'anticoagulants à prise orale sont inadaptées, elles sont le plus souvent, et de loin, trop faibles plutôt que trop fortes. Selon l'étude ORBIT-II, qui a servi à évaluer l'utilisation des NACO chez près de 8000 patients, la dose réduite administrée à 57 % d'entre eux était insuffisante au vu des lignes directrices<sup>12</sup>, alors que 4 % seulement de ceux qui recevaient la dose type prenaient une dose trop forte pour eux (Figure 2). Or les sujets prenant une dose réduite couraient un risque d'incident thromboembolique 50 % plus élevé (RRI : 1,56) que ceux traités au moyen de la dose type et à un risque de décès plus de deux fois supérieur (RRI : 2,61). Même si une fois ajustés ces risques n'étaient plus significatifs, il demeure que la plupart des patients prenant des doses réduites de NACO ne sont pas traités conformément aux recommandations des monographies de ces agents.

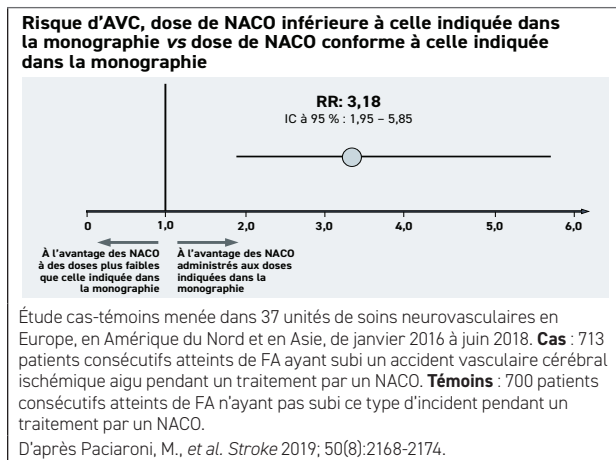
**FIGURE 2 | Fréquence de l'administration d'une dose de NACO inadaptée dans une étude de cohorte de grande envergure menée aux É.-U. (ORBIT-II)**



Une analyse multidimensionnelle réalisée lors d'une étude cas-témoins multinationale ayant servi à comparer 713 patients consécutifs atteints de FA et victimes d'un AVC ischémique à 700 autres indemnes d'incidents cérébrovasculaires a établi un lien entre des doses faibles de NACO et un risque relatif approché d'incidents ischémiques plus que triplé (RRA : 3,18; IC à 95 % : de 1,95 à 5,85)<sup>13</sup>, une hausse statistiquement significative (Figure 3). Bien des patients prenant des doses faibles de NACO avaient des antécédents de saignements ou suivaient aussi un traitement antiplaquettaire, la crainte de provoquer un saignement chez ces patients ayant été évoquée pour justifier la faiblesse de la dose utilisée.

## NE PAS DISTRIBUER

**FIGURE 3 | Chez les patients atteints de FA prenant des doses infrathérapeutiques de NACO, le risque d'AVC est multiplié par 3**



Si tant de patients se font prescrire des doses réduites de NACO, c'est vraisemblablement pour tenter de réduire le risque de saignement, mais cette pratique contrevient aux recommandations des lignes directrices. Lors d'une étude, 1473 (9,9 %) des 14 865 sujets atteints de FA prenaient une dose réduite de NACO en raison d'une insuffisance rénale. Cela dit, 13,3 % des 13 392 autres sujets prenaient aussi une dose réduite, mais pour aucune raison particulière hormis un âge avancé<sup>14</sup>. Chez ces derniers, le risque d'AVC était presque quintuplé (RRI : 4,87; IC à 95 % : de 1,30 à 18,26). Or aucun lien n'a pu être établi entre cette dose faible et une protection conséquente contre les saignements majeurs. Au cours d'un essai ayant révélé qu'un traitement par un NACO était mieux respecté s'il est unquotidien plutôt de biquotidien, les chercheurs n'ont noté aucune hausse significative des saignements mineurs ou majeurs dans le groupe traité une fois par jour<sup>15</sup>.

Beaucoup des facteurs de risque de FA et d'AVC sur fond de FA, tels un âge avancé, sont aussi des facteurs de risque de saignement. Les lignes directrices préconisent des doses complètes d'anticoagulants à prise orale, même chez les patients présentant de tels facteurs de risque à la lumière des rapports favorables entre les bienfaits et les risques de la prophylaxie lorsque ces risques concurrents sont pris en compte ensemble. Même si les lignes directrices conseillent souvent d'évaluer les facteurs de risque de saignement afin de corriger ceux qui peuvent l'être, c'est bien un risque faible d'AVC plutôt qu'un risque élevé de saignement qui est la principale raison justifiant qu'un patient soit exempté d'une anticoagulation orale au long cours.

### Les coûts financiers et sanitaires de l'absence d'adhésion au traitement

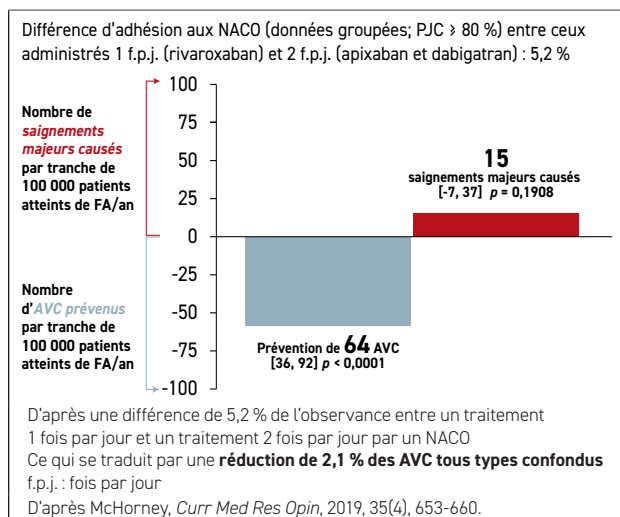
Comparativement aux antagonistes de la vitamine K, les NACO offrent plusieurs avantages qui en ont fait les agents privilégiés dans les principales lignes directrices. Il est ressorti de l'analyse d'un grand nombre d'essais à répartition aléatoire que les NACO sont au moins aussi efficaces que la warfarine pour

prévenir les AVC, mais qu'ils comportent un risque d'AVC hémorragique et d'autres incidents hémorragiques majeurs significativement plus bas<sup>16</sup>. En outre, les NACO exercent un effet antithrombotique dès le premier jour, ce qui permet de protéger les patients plus rapidement qu'avec la warfarine qui met ordinairement de deux à quatre jours pour atteindre des concentrations thérapeutiques. L'administration des NACO est aussi plus simple, puisqu'aucune surveillance du traitement n'est nécessaire. Une étude menée chez des patients atteints de FA hospitalisés en raison d'un AVC ischémique pendant qu'ils suivaient une anticoagulation orale nous a appris que 91,7 % de ceux traités par un antagoniste de la vitamine K prenaient une dose infrathérapeutique (RIN < 2,0) par rapport à 43 % de ceux utilisant un NACO<sup>10</sup>.

De tous les obstacles à la prévention des AVC chez les patients atteints de FA au moyen d'anticoagulants à prise orale, nul n'est plus important que l'adhésion au traitement. En effet, une étude de cohorte populationnelle réalisée récemment montre que 12 mois après avoir entrepris une anticoagulation orale à l'aide de warfarine ou d'un NACO, plus de 40 % des patients atteints de FA ne suivent pas leur traitement à la lettre<sup>17</sup>. Compte tenu du faible risque d'effets indésirables de ces agents, il est improbable que l'effritement de l'observance du traitement soit le fait d'une intolérance. Les schémas posologiques simples, faciles à suivre et à mémoriser, semblent plutôt améliorer le respect d'une anticoagulation orale, comme ils le font déjà pour d'autres maladies exigeant un traitement au long cours, telles que les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC) ou l'hypertension<sup>18,19</sup>.

Une étude croisée multicentrique menée chez 2214 patients atteints de FA prenant des NACO depuis trois mois au moins a révélé que la probabilité qu'ils respectent leur traitement augmentait de plus de 10 % avec un schéma posologique unquotidien ( $p = 0,001$ )<sup>15</sup>. La théorie voulant qu'une prise biquotidienne permette mieux de pallier les doses oubliées ne tient pas la route selon des chercheurs ayant étudié cette question. Ils ont en effet découvert que l'incidence des AVC était pour ainsi dire identique chez les patients atteints de FA dont le respect à l'anticoagulation orale laissait à désirer, qu'elle soit administrée une ou deux fois par jour<sup>20</sup>. D'autres chercheurs ayant comparé un schéma posologique unquotidien à un autre, biquotidien, à partir de données tirées de la pratique clinique ont constaté que le rapport entre les bienfaits et les risques du premier était bien plus favorable que celui du second. Les réclamations de plus de 50 000 patients consignées dans une base de données ont révélé que les 15 cas d'hémorragie majeure de plus (non significatif;  $p < 0,191$ ) observés chez les patients prenant un NACO une fois par jour par rapport à ceux les prenant deux fois par jour avaient été compensés par les 64 AVC en moins ( $p < 0,001$ )<sup>21</sup> (Figure 4). La raréfaction des AVC a généré des économies conséquentes.

**FIGURE 4 | NACO - La meilleure observance du schéma posologique 1 f.p.j. versus 2 f.p.j. se traduit par la prévention d'un nombre significatif d'AVC, sans différence significative du côté des hémorragies majeures**



### Pérennisation des bienfaits de l'anticoagulothérapie

Comme l'anticoagulothérapie orale offre aux patients atteints de FA une protection optimale contre les AVC, des stratégies visant à la pérenniser ont été élaborées pour certaines situations assorties d'un rapport moins favorable entre les risques et les bienfaits de ce type de traitement, notamment pour les patients subissant une opération chirurgicale, ayant fait un premier AVC ischémique ou victimes d'un AVC hémorragique. Une étude rétrospective réalisée à McGill a imputé six des 14 AVC ayant frappé des patients atteints de FA à un mésusage des NACO, l'emploi de ces derniers ayant été interrompu incorrectement ou pendant un temps inutilement long en raison d'une intervention chirurgicale<sup>11</sup>.

Pour ce qui est de la prise en charge des risques périopératoires, Thrombose Canada a formulé des

recommandations particulières, quoique similaires, pour chacun des NACO offerts : le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban<sup>22</sup>. Dans l'ensemble, l'interruption de l'anticoagulothérapie orale, qu'elle repose sur un NACO ou sur de la warfarine, est déconseillée dans les cas de chirurgie mineure comme les traitements de canal, l'extraction d'une cataracte, l'angiographie coronarienne ou l'installation d'un stimulateur cardiaque. Quant aux opérations comportant un risque modéré d'hémorragie, telles que des interventions orthopédiques, vasculaires ou laparoscopiques, il est recommandé de cesser l'administration du NACO deux jours avant l'opération chez les patients ayant une fonction rénale normale et trois jours avant chez ceux traités par le dabigatran dont la fonction rénale est altérée. Il est conseillé de cesser l'administration des NACO trois jours avant une intervention chirurgicale très risquée comme les interventions neurochirurgicales, les interventions cardiaques lourdes ou les résections de tumeurs cancéreuses volumineuses. Fait exception le dabigatran dont l'administration doit être interrompue 5 jours avant pareille opération chez les insuffisants rénaux (Tableau 1).

L'administration de tous les anticoagulants pour voie orale doit être reprise le lendemain d'une chirurgie comportant un risque modéré d'hémorragie. Dans les cas de chirurgie à risque hémorragique élevé, il faut attendre de 48 à 72 heures même si l'administration d'une dose plus tôt à des fins prophylactiques est envisageable.

Quant aux saignements qui n'ont rien à voir avec une chirurgie, selon Thrombose Canada, il n'y a pas lieu d'interrompre l'anticoagulothérapie orale dans les cas que l'on sait spontanément résolutifs (les bleus, par exemple)<sup>23</sup>. Advenant une hémorragie majeure exigeant des soins médicaux, l'arrêt de l'anticoagulothérapie orale peut raisonnablement être envisagé jusqu'à ce qu'elle soit jugulée. Cette décision doit être prise à la

**TABLEAU 1 | Recommandations de Thrombose Canada pour la prise en charge préopératoire des traitements par un NACO**

Agent	Fonction rénale	t <sub>1/2</sub> (h)	Intervention assortie d'un risque de saignement modéré (un effet anticoagulant résiduel de 12 à 25 % au moment de l'opération est acceptable)	Intervention assortie d'un risque de saignement élevé (un effet anticoagulant résiduel < 10 % au moment de l'opération est acceptable)
<b>Apixaban (2 f.p.j.)</b>	Cl <sub>Cr</sub> : $\geq$ 30 mL/min	8-12	Dernière dose 2 jours avant l'intervention (c.-à-d., sauter 2 doses)	Dernière dose 3 jours avant l'intervention (c.-à-d., sauter 4 doses)
<b>Dabigatran (2 f.p.j.)</b>	Cl <sub>Cr</sub> : $\geq$ 50 mL/min	7-17	Dernière dose 2 jours avant l'intervention (c.-à-d., sauter 2 doses)	Dernière dose 3 jours avant l'intervention (c.-à-d., sauter 4 doses)
	Cl <sub>Cr</sub> : 30-49 mL/min	7-20	Dernière dose 3 jours avant l'intervention (c.-à-d., sauter 4 doses)	Dernière dose 5 jours avant l'intervention (c.-à-d., sauter 8 doses)
<b>Édoxaban (1 f.p.j.)</b>	Cl <sub>Cr</sub> : $\geq$ 30 mL/min	10-14	Dernière dose 2 jours avant l'intervention (c.-à-d., sauter 1 dose)	Dernière dose 3 jours avant l'intervention (c.-à-d., sauter 2 doses)
<b>Rivaroxaban (1 f.p.j.)</b>	Cl <sub>Cr</sub> : $\geq$ 30 mL/min	7-11	Dernière dose 2 jours avant l'intervention (c.-à-d., sauter 1 dose)	Dernière dose 3 jours avant l'intervention (c.-à-d., sauter 2 doses)

D'après Thrombose Canada. *Clinical Guides: NOACs/DOACs: Perioperative Management*. <http://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/>

## NE PAS DISTRIBUER

lumière de la gravité de l'hémorragie et de la durée théorique de l'effet anticoagulant qui dépend de facteurs tels que le temps écoulé depuis la dernière dose et la demi-vie du médicament. Si on juge que le risque posé par une hémorragie non réprimée l'emporte sur le risque de thromboembolie, il faudra peut-être prendre d'autres mesures comme l'administration d'un agent permettant de renverser l'effet anticoagulant, si un tel agent est disponible. L'anticoagulothérapie orale doit être réamorcée dès que l'hémorragie a été jugulée et que tout danger de récurrence est écarté.

Chez les patients atteints de FA qui ont fait un AVC, l'anticoagulothérapie orale doit être amorcée ou réamorcée aussitôt que possible aux fins de prévention secondaire, et comme c'est le cas en prévention primaire, en privilégiant les NACO<sup>24</sup>. Font exception les porteurs d'une valve cardiaque mécanique pour qui la warfarine et une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) sont préférables. Il faut rechercher une FA chez tous les patients ayant subi un AVC et, le cas échéant, leur prescrire une anticoagulothérapie orale aux fins de prévention secondaire.

Aucune donnée probante ne nous renseigne sur le moment optimal pour reprendre une anticoagulothérapie orale chez les patients atteints de FA ayant subi un incident cérébrovasculaire. Toutefois, selon un consensus d'experts, il est légitime d'amorcer ou de réamorcer le traitement le jour même ou le lendemain d'un AIT et à l'intérieur d'un délai de trois jours après un AVC léger, de six jours après un AVC modéré et de 12 jours après un AVC grave<sup>24</sup>. Plusieurs essais d'envergure à répartition aléatoire sont en cours pour évaluer un traitement par un NACO amorcé rapidement et un autre amorcé tardivement dans la prévention d'un nouvel AVC; trois d'entre eux produiront des données d'ici la fin de 2021.

De la même façon, le moment optimal pour reprendre une anticoagulothérapie orale après une hémorragie cérébrale chez les patients atteints de FA reste à déterminer<sup>25</sup>. La recension des facteurs de risque d'AVC et d'hémorragie cérébrale récidivante susceptibles d'être corrigés a amené des chercheurs à recommander de

personnaliser cette décision en tenant compte de tous ces facteurs. Un essai en cours où des patients ayant subi une hémorragie cérébrale seront répartis aléatoirement de façon à recevoir des doses faibles ou élevées d'un NACO qui leur seront administrées plus ou moins longtemps après cet incident devrait nous renseigner davantage<sup>26</sup>. Il est prévu de comparer les résultats obtenus à 24 mois.

### Résumé

Bien utilisée, l'anticoagulothérapie orale est un bon moyen de réduire le risque de décès et de morbidité lié à l'AVC. Environ un AVC sur cinq se produit sur fond de FA et les patients atteints de cette arythmie sont cinq fois plus exposés aux AVC que les patients appariés indemnes de FA. En outre, les AVC liés à la FA risquent plus que les autres d'entraîner une invalidité<sup>27</sup>. Partant du principe selon lequel il est possible de prévenir la plupart des AVC liés à cette arythmie à l'aide d'anticoagulants à prise orale, les cliniciens doivent impérativement vérifier si leurs patients âgés en sont atteints et, le cas échéant, entreprendre une anticoagulothérapie orale. Seule exception : ceux de moins de 65 ans qui sont exempts d'autres facteurs de risque tels qu'une vasculopathie ou une insuffisance cardiaque congestive.

Beaucoup de patients que l'on sait atteints de FA ne prennent pas d'anticoagulants par voie orale ou se font prescrire une dose infrathérapeutique, ce qui nous appelle à réévaluer les facteurs qui s'y opposent. Si les cliniciens sont hésitants ou réticents à prescrire un traitement à doses complètes, c'est qu'ils appréhendent les saignements chez leurs patients âgés et chez ceux qui en ont déjà fait ou qui y sont fortement exposés. De même, ils pourraient laisser passer une occasion de prévenir un AVC en ne réamorçant pas l'anticoagulothérapie orale chez leurs patients fraîchement opérés, ayant subi une hémorragie ou un premier AVC. Or les lignes directrices fournissent des stratégies fondées sur des données probantes pour la plupart de ces scénarios. Tous les obstacles s'opposant à la prévention des AVC chez les patients atteints de FA, dont l'adhésion insuffisante au traitement, peuvent être surmontés facilement grâce à une démarche plus rigoureuse et plus systématique. ●

## Références

1. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation, I., Singer, D.E., Hughes, R.A., *et al.* The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505-1511.
2. Ezekowitz, M.D., Bridgers, S.L., James, K.E., *et al.* Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:1406-1412.
3. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527-539.
4. Andrade, J., Khairy, P., Dobrev, D. et Nattel, S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014;114:1453-1468.
5. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
6. January, C.T., Wann, L.S., Calkins, H., *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140:e125-e151.
7. Friberg, L., Rosenqvist, M. et Lip, G.Y. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012;125:2298-2307.
8. Andrade, J.G., Verma, A., Mitchell, L.B., *et al.* 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 2018;34:1371-1392.
9. Bell, A.D., Gross, P., Heffernan, M., *et al.* Appropriate Use of Antithrombotic Medication in Canadian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;117:1107-1111.
10. Fernandes, L., Sargento-Freitas, J., Milner, J., *et al.* Ischemic stroke in patients previously anticoagulated for non-valvular atrial fibrillation: Why does it happen? *Rev Port Cardiol* 2019;38:117-124.
11. Wein T. Strokes in atrial fibrillation patients already on oral anticoagulation. *Int J Stroke* 2017;12(4\_suppl): résumé.
12. Steinberg, B.A., Shrader, P., Pieper, K., *et al.* Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc* 2018;7.
13. Pacioni, M., Agnelli, G., Caso, V., *et al.* Causes and Risk Factors of Cerebral Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention. *Stroke* 2019;50:2168-2174.
14. Yao, X., Shah, N.D., Sangaralingham, L.R., Gersh, B.J. et Noseworthy, P.A. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779-2790.
15. Emren, S.V., Zoghi, M., Berilgen, R., *et al.* Safety of once- or twice-daily dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A NOAC-TR study. *Bosn J Basic Med Sci* 2018;18:185-190.
16. Salazar, C.A., del Aguila, D. et Cordova, E.G. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD009893.
17. Chen, N., Brooks, M.M. et Hernandez, I. Latent Classes of Adherence to Oral Anticoagulation Therapy Among Patients With a New Diagnosis of Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open* 2020;3:e1921357.
18. Toy, E.L., Beaulieu, N.U., McHale, J.M., *et al.* Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med* 2011;105:435-441.
19. Flack, J.M. et Nasser, S.A. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:777-787.
20. Alberts, M.J., Peacock, W.F., Fields, L.E., *et al.* Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke. *Int J Cardiol* 2016;215:11-13.
21. McHorney, C.A., Peterson, E.D., Ashton, V., *et al.* Modeling the impact of real-world adherence to once-daily (QD) versus twice-daily (BID) non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on stroke and major bleeding events among non-valvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2019;35:653-660.
22. ThrombosisCanada. NOACs/DOACs: Perioperative Management. Thrombosis Canada 2018.
23. ThrombosisCanada. NOACs/DOACs: Management of Bleeding. Thrombosis Canada 2019.
24. Wein, T., Lindsay, M.P., Côté, R., *et al.* Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke* 2018;13:420-443.
25. Li, Y.G. et Lip, G.Y.H. Anticoagulation Resumption After Intracerebral Hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep* 2018;20:32.
26. clinicaltrials.gov. Edoxaban for intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation (ENRICH-AF). Clinical Trials, US National Library of Medicine 2020. Consulté le 12 juin 2020.
27. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Camm, A.J., *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.



NE PAS DISTRIBUER  
Directeur scientifique invité  
**Ashkan Shoamanesh, M.D.**

Professeur agrégé, Division de neurologie  
Université McMaster  
Hamilton (Ontario)

## 3<sup>e</sup> chapitre : **CONSIDÉRATIONS D'ORDRE PRATIQUE À PROPOS DE LA PRÉVENTION DE L'AVC À L'AIDE D'ANTICOAGULANTS À PRISE ORALE**

Bien souvent, les anticoagulants à prise orale qui ne sont pas des antagonistes de la vitamine K (NACO) ne sont pas utilisés aux doses recommandées ou adaptées à la prévention des AVC dans les cas de fibrillation auriculaire (FA). Attribuée à l'appréhension des cliniciens envers les saignements, cette situation porte à croire qu'ils n'ont pas saisi tout le potentiel de ces agents pour réduire le risque chez ces patients, le rapport entre les avantages et les risques de la prévention des AVC étant favorable chez presque tous. Lors des essais déterminants, les quatre NACO offerts ont fait preuve d'une efficacité similaire ou supérieure à celle de la warfarine. Pour choisir un NACO et en fixer la dose, il faut tenir compte chez certains patients des légères différences d'innocuité entre ces agents et la warfarine, et entre chacun d'eux pour ce qui est de la pharmacocinétique. En reconnaissant l'importance de l'anticoagulation chez les patients atteints de FA et celle des fondements d'un traitement bien adapté, nous aurons une excellente occasion d'atténuer une cause importante de morbidité et de décès au Canada.

## Simplifier le choix d'un NACO pour la prévention de l'AVC

L'anticoagulothérapie est un moyen efficace pour réduire le risque d'AVC et d'autres incidents thromboemboliques posé par la FA, mais elle s'accompagne d'un risque de saignement. Dans les cas où elle est indiquée, les gains qu'elle permet de réaliser en raréfiant les AVC ischémiques mortels ou possiblement invalidants l'emportent généralement, et de beaucoup, sur le risque d'hémorragie cérébrale (HC) ou d'hémorragie majeure. Les cliniciens doivent mettre ces issues opposées en parallèle pour que la peur d'une HC ou d'une hémorragie grave iatrogène ne prive pas leurs patients des doses d'anticoagulants qui permettraient de prévenir un AVC, ce qui est bien plus important.

Au moment de calculer le risque, la seule utilisation des scores attribués aux saignements comme ceux obtenus sur les échelles HAS-BLED ou HEMORR<sub>2</sub>HAGES ne donne qu'un côté de la médaille, puisque ces scores, ceux attribués au risque de thromboembolie (CHADS<sub>2</sub> ou CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) et le risque absolu d'incident ischémique ont tendance à être colinéaires. L'ampleur des avantages tirés de l'anticoagulothérapie l'emporte généralement sur la hausse du risque absolu d'incidents hémorragiques chez les patients jugés très vulnérables aux saignements. Il est regrettable que les registres nationaux continuent de témoigner de la sous-utilisation des anticoagulants. Dans le registre PINNACLE, un projet de qualité commandité par l'American College of Cardiology, seulement 45 % des patients atteints de FA ne présentant pourtant aucune contre-indication à ces agents suivaient une anticoagulothérapie convenable<sup>1</sup>.

Le risque d'AVC lié à la FA, tout comme le risque de FA elle-même, augmente avec l'âge<sup>2,3</sup>. Même si le risque d'hémorragie majeure, dont l'HC, augmente aussi avec l'âge, le rapport entre les bienfaits et les risques de la prévention des AVC reste favorable dans toutes les tranches d'âge de patients atteints de FA<sup>4</sup>. Une étude rétrospective ayant porté sur des nonagénaires a fait ressortir un gain clinique net, que la warfarine à prise orale soit comparée à l'abstention thérapeutique ou à l'AAS<sup>5</sup>, mais les NACO ont été reliés à un risque d'HC plus bas que celui de la warfarine dans cette population très âgée, d'où un gain clinique net encore plus marqué.

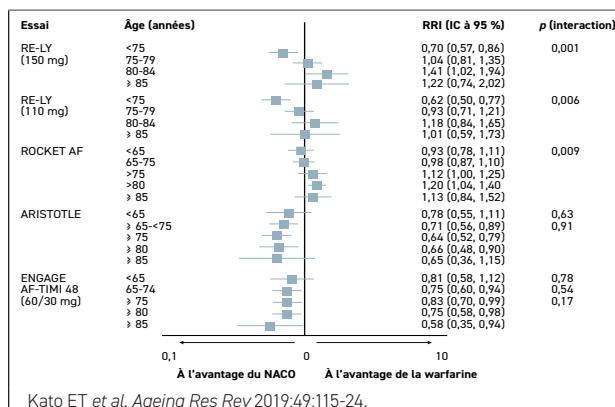
Dans les principales lignes directrices, la prévention des AVC chez les patients atteints de FA n'est frappée d'aucune restriction liée à l'âge. Or on ne compte plus les séries de données indiquant que l'anticoagulothérapie orale est refusée aux patients âgés ou leur est prescrite à des doses trop basses alors qu'elle serait tout à fait indiquée<sup>6,7</sup>. Une étude a révélé que la proportion de patients atteints de FA prenant un anticoagulant à prise orale à leur départ de l'hôpital chutait peu à peu à chaque décennie d'âge, passant de 75 % chez ceux de moins de 70 ans à 24 % chez ceux de 90 ans ou plus<sup>8</sup>. Questionnés sur les raisons expliquant ces freins à

l'anticoagulothérapie, les cliniciens prescripteurs ont surtout invoqué le risque d'hémorragie.

Les AVC liés à la FA risquant plus de provoquer une invalidité et le décès que les hémorragies majeures, les avantages relatifs de l'anticoagulothérapie orale sont au moins aussi grands, voire plus grands, chez les personnes âgées que chez leurs cadets<sup>9</sup>. Lors des essais cliniques d'envergure ayant porté sur l'anticoagulothérapie orale chez des patients atteints de FA, le gain net, soit la raréfaction des AVC après prise en compte de la moindre hausse du risque de saignement, a été calculé avec des doses thérapeutiques complètes<sup>10</sup>. Hormis quelques exceptions, comme les patients affligés d'une insuffisance rénale grave qui étaient écartés des essais à répartition aléatoire déterminants, les doses recommandées dans les lignes directrices conviennent à tous les patients exposés à un AVC lié à la FA.

La warfarine est un anticoagulant à prise orale acceptable pour prévenir les AVC chez les patients atteints de FA, mais les NACO sont les agents pour voie orale privilégiés dans les principales lignes directrices pour les raisons suivantes : ils sont plus pratiques, ils sont aussi efficaces sinon plus pour prévenir les AVC, ils réduisent de moitié le risque d'HC et ils sont assortis d'un risque de saignement majeur semblable, voire inférieur<sup>11-13</sup>. Certaines données probantes indiquent que l'avantage des NACO en matière d'innocuité pourrait s'amplifier avec l'âge des patients. Lors des essais ARISTOTLE et ENGAGE AF-TIMI 48 sur l'apixaban et l'édoxaban<sup>14,15</sup>, les taux de saignements enregistrés avec les NACO ont eu tendance à être plus bas que ceux obtenus avec la warfarine chaque fois que l'âge des patients augmentait de 5 ans<sup>10</sup> (Figure 1). Dans une analyse de ce lien prévue au protocole de l'essai ENGAGE AF-TIMI 48, la baisse du risque d'hémorragie majeure s'est traduite par un gain clinique net plus prononcé chez les patients de 75 ans et plus que chez les plus jeunes<sup>16</sup>.

**FIGURE 1 |** Risque de saignement majeur avec les NACO vs la warfarine en fonction des sous-groupes d'âge des participants aux essais déterminants sur les NACO

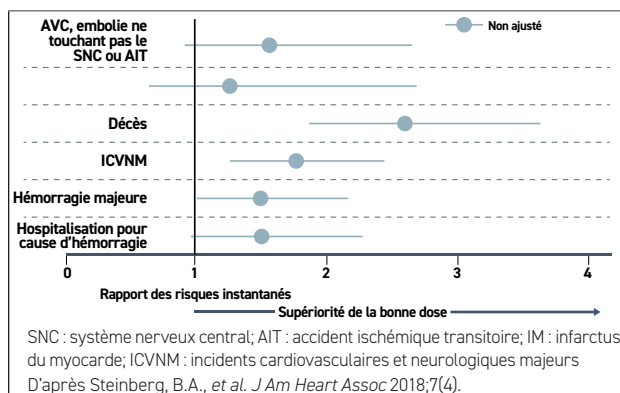


Le fait que les patients âgés atteints de FA tirent généralement un plus grand gain clinique net d'une

## NE PAS DISTRIBUER

anticoagulothérapie orale que leurs cadets ne doit pas faire renoncer aux efforts déployés pour minimiser le risque de saignement, quel que soit l'âge des patients. Il convient de tenir compte des facteurs de risque modifiables et de les corriger, notamment une hypertension mal maîtrisée, l'abus d'alcool, une propension aux chutes et l'usage inutile de médicaments associés à un risque accru de saignement, et de repérer les causes d'anémie et de les traiter<sup>13</sup>. Cela dit, la présence de facteurs de risque de saignement, tels qu'un âge avancé, n'interdit pas le recours à des doses complètes d'anticoagulants à prise orale dans les cas de FA pour lesquels la prévention d'un AVC est indiquée. Lors de l'essai ORBIT II, 1289 (16 %) des 7925 patients évalués prenaient des doses de NACO qui ont été jugées réduites sans raison valable<sup>17</sup>. Après avoir comparé ces patients à ceux ayant pris une dose type, les chercheurs ont constaté que leur risque de décès était beaucoup plus élevé, la différence étant extrêmement significative (Figure 2).

**FIGURE 2 |** Tendence vers une hausse du risque thromboembolique et de la mortalité globale chez les patients prenant une dose de NACO inutilement réduite



On croit souvent, à tort, que la prévention des AVC doit être adaptée à l'âge et à la vulnérabilité des patients aux saignements. Des études d'observation ont maintes fois permis de constater que beaucoup de patients atteints de FA âgés, affligés de maladies concomitantes ou vus comme plus exposés aux saignements ne prennent pas la bonne dose d'anticoagulant à prise orale ou n'en prennent pas du tout<sup>18</sup>. L'étude GARFIELD-AF a établi que des antécédents de saignement permettaient de prédire une anticoagulothérapie inadaptée chez les patients atteints de FA<sup>19</sup>. Or les lignes directrices sont fondées en partie sur les données de cette étude. Dans les cas où une anticoagulothérapie était indiquée, le risque d'hémorragie majeure était plus faible et non pas plus élevé chez les patients privés de ce traitement (0,5 % vs 0,8 %;  $p < 0,001$ ; peut-être en raison d'un biais d'indication plutôt que d'un effet du traitement), alors que le risque d'AVC (1,6 % vs 1,1 %;  $p < 0,001$ ) et le risque de décès toutes causes confondues (5,3 % vs 3,9 %;  $p < 0,001$ ) étaient significativement plus grands. Une étude cas-témoins multicentrique a révélé que l'utilisation

d'une dose inadaptée de NACO ou plus faible que celle recommandée dans la monographie était l'un des facteurs de risque les plus puissants d'AVC, puisqu'elle multiplie ce risque ajusté par 3,5 environ<sup>20</sup>. La réduction injustifiée de la dose de NACO ne fait qu'augmenter le risque de thromboembolie, sans pour autant raréfier les manifestations hémorragiques<sup>21</sup>.

De même, l'anticoagulothérapie a soulevé certaines inquiétudes chez les patients atteints de FA victimes d'un AVC ischémique et ayant montré des signes de microsaignements cérébraux occultes, c'est-à-dire des lésions intraparenchymateuses arrondies, de moins de 10 mm de diamètre, surchargées d'hémosidérine et visibles sur les séquences d'imagerie par résonance magnétique ayant une bonne sensibilité pour les anomalies sanguines. Les microsaignements sont le plus souvent le signe d'une microangiopathie cérébrale liée à l'âge chez les patients atteints de FA, notamment une artériopathie hypertensive ou une angiopathie amyloïde. En pareil contexte, ils sont associés à une hausse du risque d'HC, mais aussi à un risque accru d'AVC ischémique<sup>22</sup>. Dans le même ordre d'idée, les taux absolus d'AVC ischémique éclipsent, et de beaucoup, ceux de l'HC chez les patients victimes d'un AVC ischémique affichant des microsaignements à l'IRM, peu importe leur gravité. Il ne faut donc pas priver ces patients d'une anticoagulothérapie si elle est indiquée chez eux<sup>22,23</sup>.

Quant aux patients de plus de 65 ans qui sont atteints de FA et qui présentent un autre facteur de risque d'AVC, comme l'hypertension ou le diabète, les éventuels bienfaits de l'anticoagulothérapie restent à préciser dans certains contextes particuliers, notamment chez les patients ayant des antécédents d'HC, puisqu'ils ont été écartés des essais à répartition aléatoire menés sur l'emploi de ce traitement dans la FA. Or selon des méta-analyses de données d'observation, l'anticoagulothérapie réduirait les décès toutes causes confondues et permettrait d'obtenir des gains nets, même dans ce sous-groupe de patients très vulnérables, y compris chez les patients victimes d'une hémorragie cérébrale lobaire chez lesquels l'incidence à long terme d'une nouvelle HC est la plus élevée<sup>24,25</sup>. Fait intéressant, le risque d'AVC ischémique se chiffrerait entre 10 et 13 % par année chez les patients ayant déjà fait une hémorragie cérébrale et ne suivant pas d'anticoagulothérapie<sup>26,27</sup>.

Dans un algorithme proposé dans le cadre d'une revue récente, il est recommandé d'amorcer un traitement par des NACO au moins quatre semaines après que les clichés d'imagerie aient confirmé la résorption de l'HC, et ce malgré l'absence d'un essai de phase III à répartition aléatoire<sup>28</sup>. Pendant l'essai canadien NASPAF-ICH (non publié) mené chez 30 patients atteints de FA ayant déjà fait une hémorragie cérébrale et répartis aléatoirement de façon à prendre une dose type d'un NACO ou 81 mg d'AAS par jour, un seul sujet a fait un AVC ischémique pendant la période de suivi moyenne de 1,53 année; il

## NE PAS DISTRIBUER

faisait partie du groupe AAS. Par ailleurs, aucun des sujets des deux groupes n'a été affligé d'une nouvelle hémorragie cérébrale. Tous les sujets surveillaient étroitement leur pression artérielle à domicile afin de s'assurer qu'elle reste inférieure à 130/80 mmHg, condition sine qua non pour envisager d'amorcer ou de réamorcer une anticoagulothérapie dans cette population, puisqu'elle peut réduire de moitié le risque de récurrence d'une hémorragie cérébrale.

Ces premiers résultats sont étudiés de plus près dans le cadre d'essais à répartition aléatoire. Le plus important, l'essai international de phase III ENRICH-AF, est mené chez des patients atteints de FA ayant obtenu un score minimal de 2 sur l'échelle CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et ayant des antécédents d'HC qui, après répartition aléatoire, suivront un traitement par de l'édoxaban ou un traitement témoin<sup>30</sup>. Les témoins ne recevront pas d'antithrombotique ou d'antiplaquettaire en monothérapie, la décision étant laissée au clinicien traitant. La dose d'édoxaban à l'étude est de 60 mg, mais une dose de 30 mg sera administrée aux patients répondant aux critères justifiant son utilisation, conformément aux critères de l'essai ENGAGE AF-TIMI 48 et des recommandations posologiques de la monographie en vigueur. Les paramètres d'évaluation principaux (AVC ischémique, AVC hémorragique et AVC de nature indéterminée) seront examinés une fois que 123 de ces accidents seront survenus. Des incidents ischémiques, comme l'infarctus du myocarde et le décès toutes causes confondues, comptent parmi les paramètres d'évaluation secondaires. Cet essai, où seront également surveillées les HC et les hémorragies majeures, servira à déterminer si le NACO utilisé pour prévenir les AVC permet d'enregistrer un gain clinique net dans cette population très vulnérable.

### Les NACO ne sont pas identiques : des caractéristiques les distinguent

Les quatre NACO homologués pour la prévention des AVC chez les patients atteints de FA sont recommandés indistinctement dans les lignes directrices actuelles, dont les canadiennes<sup>11-13</sup>. Lors des essais de phase III déterminants, ils ont tous fait preuve d'une efficacité comparable ou supérieure à celle de la warfarine pour prévenir les AVC, et d'un risque de saignement similaire ou plus faible<sup>14,15,31,32</sup>. Ils y sont tous considérés plus pratiques que la warfarine : ils peuvent être administrés à des doses fixes et le traitement ne demande pas de surveillance particulière<sup>12,13,33</sup>. Les propriétés pharmacocinétiques propres à chacun, quoique similaires, varient quelque peu et ces variations pourraient devenir importantes sur le plan clinique pour certains patients (Tableau 1)<sup>34</sup>.

La fréquence d'administration, le risque relatif d'interactions médicamenteuses, le risque d'un effet des aliments sur la biotransformation du NACO et la dépendance de ce dernier envers la fonction rénale pour

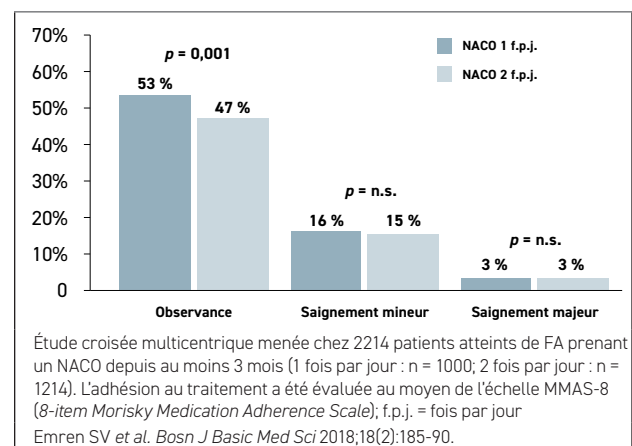
son élimination sont les plus susceptibles d'avoir de l'importance pour les cliniciens ou les patients amenés à en choisir un. La fréquence d'administration peut avoir de l'importance aux yeux des patients et pour l'efficacité à long terme du traitement. Les patients ne trouvent pas tous que l'administration unique quotidienne est plus pratique, mais des données probantes montrent que sa plus grande simplicité permet d'améliorer légèrement, quoique significativement, l'observance du traitement (Figure 3).

TABLEAU 1 | NACO : similitudes et différences d'importance

	APIXABAN	DABIGATRAN	ÉDOXABAN	RIVAROXABAN
Mode d'action	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct de la thrombine	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur Xa
Biodisponibilité par voie orale	~50 %	~6,5 %	62 %	80 - 100 %
Effet des aliments	Non	Non	Non	Oui (doit être pris avec des aliments)
Pro-médicament	Non	Oui	Non	Non
Élimination rénale	~27 %	85 %	50 %	36 %
Demi-vie moyenne (t <sub>1/2</sub> )	~12 h	11-17 h	10-14 h	5-13 h
T <sub>max</sub>	3-4 h	0,5-2 h	1-2 h	2-4 h
Dose quotidienne recommandée	5 mg 2 f.p.j.	150 mg 2 f.p.j.	60 mg 1 f.p.j.	20 mg 1 f.p.j.

f.p.j. : fois par jour  
Monographie de Pradaxa. Boehringer Ingelheim Canada Ltée, 23 mai 2020; monographie de Xarelto. Bayer Inc., 20 septembre 2019; monographie d'Eliquis. Pfizer Canada ULC et Bristol-Myers Squibb Canada Co, 7 octobre 2019; monographie de Lixiana. Servier Canada Inc., 12 février 2020.

FIGURE 3 | L'observance du traitement est meilleure lorsque le NACO est administré 1 fois plutôt que 2 fois par jour, sans différence significative du côté des saignements



Le rivaroxaban est le seul NACO sur lequel les aliments ont un effet. Selon les prescriptions du guide thérapeutique, lorsqu'il est administré aux doses quotidiennes supérieures à 10 mg utilisées dans les cas de FA, le rivaroxaban doit être pris avec un repas pour que sa biodisponibilité soit optimale<sup>35</sup>. Les analyses pharmacocinétiques tirées des études menées chez des patients et des volontaires sains indiquent que cet agent atteint les concentrations voulues sur 24 heures qu'il soit administré au déjeuner ou au souper, mais qu'il est important de le prendre au même repas tous les jours afin d'être protégé 24 heures sur 24. Tous les NACO, sauf le dabigatran, qui est présenté en capsules renfermant de l'acide tartrique, un ingrédient essentiel à son absorption

## NE PAS DISTRIBUER

par le tube digestif, peuvent être écrasés avant d'être avalés par des patients atteints de dysphagie ou d'être administrés par des sondes d'alimentation.

Quant au risque d'interaction médicamenteuse, aucun NACO n'est épargné, mais il y a des différences. L'apixaban et le rivaroxaban font concurrence aux médicaments ou aux aliments qui sont biotransformés par l'isoenzyme hépatique 3A4 du cytochrome P450, comme certains antifongiques, quelques inhibiteurs de la tyrosine kinase et le jus de pamplemousse. Ces deux NACO, dont l'élimination dépend plus ou moins du métabolisme hépatique, doivent donc être utilisés avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs ou des inducteurs de la CYP 3A4. Le dabigatran et l'édoxaban sont peu métabolisés, voire pas du tout, par le foie.

Ces quatre médicaments empruntent le système de transport de la glycoprotéine P (P-gp), d'où la possibilité d'interactions avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants de ce transporteur, tels que la cyclosporine, la digoxine ou certains agents antiépileptiques, en particulier chez les patients dont les reins sont affaiblis, organes où la P-gp est la plus active. Cela dit, les restrictions émises dans les monographies reposent en bonne partie sur les essais déterminants. Les essais menés sur les premiers NACO (apixaban, rivaroxaban et dabigatran) ont exclu l'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants de la P-gp, ce qui s'est traduit par une contre-indication relative de ces médicaments en présence de tels agents (Tableau 2). Toutefois, pendant l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, l'utilisation d'un inhibiteur puissant de la P-gp commandait uniquement un ajustement de la

dose d'édoxaban et non pas l'exclusion du patient. C'est ce qui explique que cet essai ait permis de démontrer l'innocuité d'une dose faible d'édoxaban, soit 30 mg, chez les patients prenant un inhibiteur puissant de la P-gp et que la monographie en vigueur permette son utilisation dans un tel contexte.

Les NACO sont préférables à la warfarine chez la plupart des patients souffrant d'insuffisance rénale, si les doses sont adaptées correctement<sup>36</sup>. Selon les différentes monographies, ces ajustements peuvent se faire en fonction de la clairance de la créatinine, de la créatininémie, du poids et de l'âge du patient, un facteur de risque important pour l'insuffisance rénale sur fond de FA<sup>37</sup> (Figure 4). Éliminé à 85 % par les reins, le dabigatran est celui qui dépend le plus de la clairance rénale. À environ 27 %, l'apixaban est celui qui en dépend le moins. Quant à l'édoxaban (50 %) et au rivaroxaban (36 %), leur dépendance est moyenne.

### Démarche factuelle pour la prévention des AVC sur fond de FA

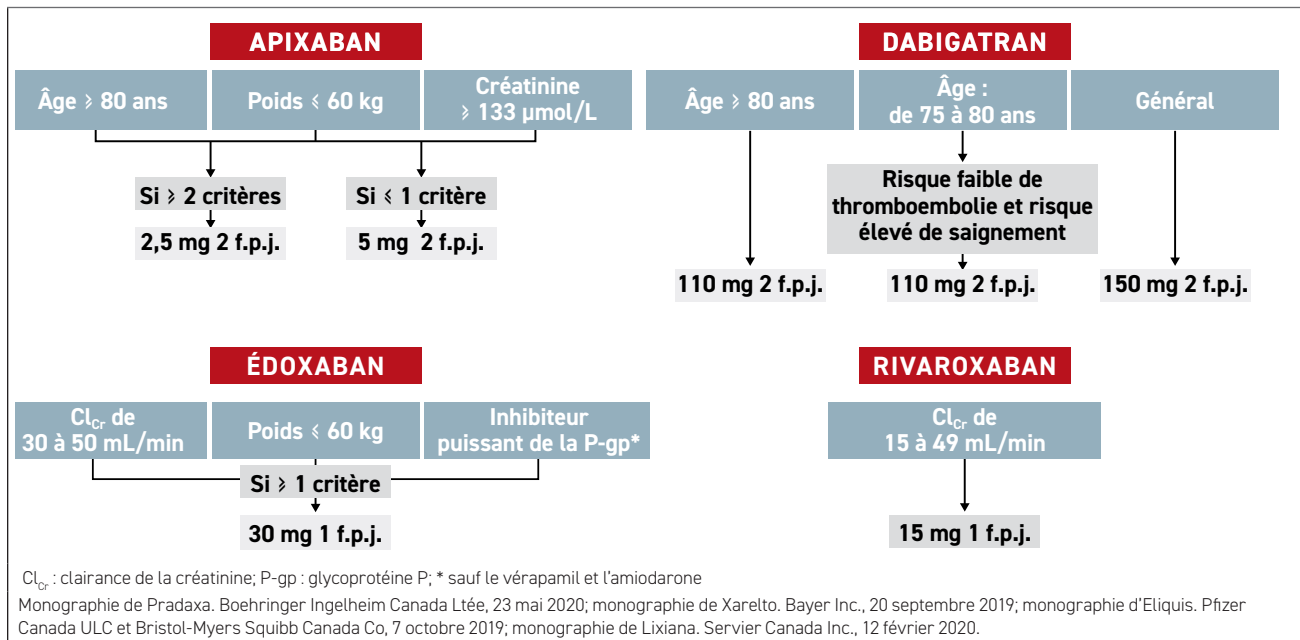
Les principales lignes directrices sur la prévention de l'AVC chez les patients atteints de FA sont assez uniformes, mais il est clair que les professionnels de la santé ont besoin d'être mieux renseignés. Seulement 60 % des professionnels de la santé ayant répondu à un sondage canadien ont admis prescrire des anticoagulants à prise orale avec assurance<sup>38</sup>. Même si la majorité des répondants savaient qu'il faut adapter la dose d'après la fonction rénale et l'âge du patient, seulement 25 % d'entre eux connaissaient l'effet des aliments sur le rivaroxaban. Les taux élevés d'abstention

**TABLEAU 2 | Les NACO et les interactions médicamenteuses**

↑ possible de l'apixaban		↓ possible de l'apixaban		↑ possible du dabigatran		↓ possible du dabigatran	
Kétoconazole, Itraconazole, Voriconazole, Posaconazole	Inhibiteurs puissants de la P-gp ET de la CYP 3A4	Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Rifampicine Millepertuis Inducteurs puissants de la P-gp ET de la CYP 3A4		Inhibiteurs puissants de la P-gp Kétoconazole Dronedarone Ticagrelor Tiplranavir Amiodarone Clarithromycin	Cyclosporine Itraconazole Nelfinavir Posaconazole Quinidine* Ritonavir Saquinavir Tacrolimus Verapamil*	Inducteurs puissants de la P-gp Carbamazépine Phénytoïne Rifampicine Millepertuis Ténofovir	Inhibiteurs de la pompe à protons Atorvastatine Antiacides*
=antimycotiques azolés		Diltiazem Naproxène					
Ritonavir (tous les inhibiteurs de la protéase du VIH)							
↑ possible de l'édoxaban		↓ possible de l'édoxaban		↑ possible du rivaroxaban		↓ possible du rivaroxaban	
Inhibiteurs de protéases Amiodarone Digoxine Vérapamil	Cyclosporine Dronedarone Érythromycine Kétoconazole Quinidine	Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Rifampicine	Atorvastatine Ésoméprazole	Kétoconazole Posaconazole Ritonavir Inhibiteurs puissants de la P-gp ET de la CYP 3A4	Clarithromycine Érythromycine Fluconazole Nelfinavir Posaconazole	Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Rifampicine Millepertuis	Inhibiteurs puissants de la P-gp ET de la CYP 3A4
<b>Contre-indication</b> La prudence s'impose s'il y a administration concomitante. Doit être évitée.				<b>Aucun ajustement empirique de la dose n'est nécessaire, mais la prudence s'impose.</b> <b>Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.</b> <b>Baisser la dose d'édoxaban à 30 mg/jour</b>			

Notons que les données sur les interactions des NACO sont peu abondantes, que ce tableau rend compte de celles que nous connaissons à ce jour et que ce ne sont vraisemblablement pas les seules. Envisagez de consulter un pharmacien au besoin. L'étéxilate de dabigatran et l'édoxaban sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp); il faut donc s'abstenir de les utiliser avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants de ce transporteur. La P-gp et la CYP 3A4 participent toutes les deux à l'élimination du rivaroxaban et de l'apixaban. C'est pourquoi il faut éviter de les utiliser avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants de la P-gp et de la CYP 3A4. Thrombosis Canada. DOAC Follow-up Tool. En ligne à l'adresse : [www.thrombosiscanada.ca](http://www.thrombosiscanada.ca). Consulté en février 2020.

FIGURE 4 | Critères canadiens de réduction de la dose



thérapeutique inopportune ou la prescription de doses sous-optimales d'anticoagulant chez les patients atteints de FA qui répondent pourtant aux critères définis dans les lignes directrices régissant la prévention des AVC confirment les lacunes persistantes dans les connaissances de ces professionnels sur ce moyen important de réduire la morbidité et les décès imputables aux AVC et pourtant évitables<sup>10,39</sup>.

Les lignes directrices sur la prévention primaire et la prévention secondaire chez les patients atteints de FA sont simples. Hormis quelques exceptions, la plupart de ceux qui ont plus de 65 ans et beaucoup de leurs cadets affichant d'autres facteurs de risque vasculaire sont en droit de recevoir une anticoagulothérapie orale. Si tous les patients atteints de FA chez lesquels ce traitement est indiqué étaient traités — aux doses qui leur conviennent — la plupart des AVC liés à cette arythmie seraient évités<sup>20</sup>.

L'usage approprié des anticoagulants à prise orale chez les insuffisants rénaux, chez les patients devant subir une chirurgie ou se rétablissant d'un premier AVC est avec force détails dans les lignes directrices, mais de façon claire. Certes, il faut réduire la dose dans certains cas précis afin de conserver un rapport

optimal entre les bienfaits du traitement et les risques qu'il comporte, mais l'utilisation trop répandue dans la pratique courante de doses insuffisantes de NACO en contravention des recommandations des monographies apparaît comme un facteur de risque majeur et pourtant corrigible d'AVC lié à la FA.

### Résumé

Un recours plus rigoureux et uniforme à l'anticoagulothérapie orale chez les patients atteints de FA réduira la morbidité et la mortalité au Canada. Pendant les essais cliniques, tous les NACO, même s'ils ne sont pas forcément interchangeables, ont fait preuve d'une efficacité égale, voire supérieure à celle de la warfarine et ont réduit le risque d'HC de moitié. Quant aux autres formes d'hémorragie majeure, les taux obtenus ont été les mêmes ou inférieurs. Ces agents sont relativement simples à utiliser. Même s'il est important de reconnaître les circonstances où un ajustement de la dose s'impose, il demeure que la grande majorité des patients atteints de FA qui auraient besoin d'une prophylaxie contre les AVC devraient en suivre une indéfiniment et aux doses thérapeutiques éprouvées prescrites dans les monographies et adaptées à la situation de chacun d'eux. ●

## NE PAS DISTRIBUER

### Références

- Hsu, J.C., Maddox, T.M., Kennedy, K.F., et al. Oral Anticoagulant Therapy Prescription in Patients With Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Stroke Risk: Insights From the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol* 2016;1:55-62.
- Feigin, V.L., Forouzanfar, M.H., Krishnamurthi, R. et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014;383:245-254.
- Miyasaka, Y., Barnes, M.E., Gersh, B.J., et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-125.
- van Walraven, C., Hart, R.G., Connolly, S., et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke* 2009;40:1410-1416.
- Fordyce, C.B., Hellkamp, A.S., Lokhnygina, Y., et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016;134:37-47.
- Fang, M.C., Stafford, R.S., Ruskin, J.N. et Singer, D.E. National trends in antiarrhythmic and antithrombotic medication use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2004;164:55-60.
- Nieuwlaat, R., Capucci, A., Camm, A.J., et al. Atrial fibrillation management : a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-2434.
- Hylek, E.M., D'Antonio, J., Evans-Molina, C., Shea, C., Henault, L.E. et Regan, S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;37:1075-1080.
- Marinigh, R., Lip, G.Y., Fiotti, N., Giansante, C. et Lane, D.A. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:827-837.
- Kato, E.T., Goto, S. et Giugliano, R.P. Overview of oral antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation. *Ageing Res Rev* 2019;49:115-124.
- Andrade, J., Khairy, P., Dobrev, D. et Nattel, S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014;114:1453-1468.
- January, C.T., Wann, L.S., Calkins, H., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140:e125-e151.
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
- Granger, C.B., Alexander, J.H., McMurray, J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
- Giugliano, R.P., Ruff, C.T., Braunwald, E., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
- Kato, E.T., Giugliano, R.P., Ruff, C.T., et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
- Steinberg, B.A., Shrader, P., Pieper, K., et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc* 2018;7.
- Seelig, J., Pisters, R., Hemels, M.E., Huisman, M.V., Ten Cate, H. et Alings, M. When to withhold oral anticoagulation in atrial fibrillation - an overview of frequent clinical discussion topics. *Vasc Health Risk Manag* 2019;15:399-408.
- Bassand, J.P., Accetta, G., Al Mahmeed, W., et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One* 2018;13:e0191592.
- Paciaroni, M., Agnelli, G., Caso, V., et al. Causes and Risk Factors of Cerebral Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention. *Stroke* 2019;50:2168-2174.
- Yao, X., Shah, N.D., Sangaralingham, L.R., Gersh, B.J. et Noseworthy, P.A. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779-2790.
- Wilson, D., Ambler, G., Lee, K.J., et al. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol* 2019;18:653-665.
- Shoamanesh, A., Charidimou, A., Sharma, M. et Hart, R.G. Should Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack With Atrial Fibrillation and Microbleeds Be Anticoagulated? *Stroke* 2017;48:3408-3412.
- Biffi, A., Kuramatsu, J.B., Leasure, A., et al. Oral Anticoagulation and Functional Outcome after Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol* 2017;82:755-765.
- Murthy, S.B., Gupta, A., Merkler, A.E., et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017;48:1594-1600.
- Nielsen, P.B., Larsen, T.B., Skjoth, F., Gorst-Rasmussen, A., Rasmussen, L.H. et Lip, G.Y. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2015;132:517-525.
- Kuramatsu, J.B., Gerner, S.T., Schellinger, P.D., et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015;313:824-836.
- Hawkes, M.A. et Rabinstein, A.A. Anticoagulation for atrial fibrillation after intracranial hemorrhage : A systematic review. *Neurol Clin Pract* 2018;8:48-57.
- Shoamanesh, A., Charidimou, A. et Sheth, K.N. Comorbid Atrial Fibrillation in Cerebral Amyloid Angiopathy-related Intracerebral Hemorrhage : Between a Rock and a Hard Place. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:104351.
- clinicaltrials.gov. Edoxaban for intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation (ENRICH-AF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03950076>. Consulté le 15 juin 2020.
- Patel, M.R., Mahaffey, K.W., Garg, J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
- Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D., Yusuf, S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- Andrade, J.G., Verma, A., Mitchell, L.B., et al. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 2018;34:1371-1392.
- Yeh, C.H., Hogg, K. et Weitz J.I. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1056-1065.
- Zhang, L., Peters, G., Haskell, L., Patel, P., Nandy, P. et Moore, K.T. A Cross-Study Analysis Evaluating the Effects of Food on the Pharmacokinetics of Rivaroxaban in Clinical Studies. *J Clin Pharmacol* 2017;57:1607-1615.
- Harel, Z., Sholzberg, M., Shah, P.S., et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:431-442.
- Kulkarni, N., Gukathasan, N., Sartori, S. et Baber U. Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: A Contemporary Overview. *J Atr Fibrillation* 2012;5:448.
- Piran, S., Schulman, S., Panju, M. et Pai, M. Oral anticoagulant dosing, administration, and storage: a cross-sectional survey of Canadian health care providers. *J Thromb Thrombolysis* 2018;45:180-185.
- Fernandes, L., Sargento-Freitas, J., Milner, J., et al. Ischemic stroke in patients previously anticoagulated for non-valvular atrial fibrillation: Why does it happen? *Rev Port Cardiol* 2019;38:117-124.