

# Place des anticoagulants dans la prise en charge de l'AMI

9<sup>ème</sup> symposium valaisan des maladies vasculaires

**Raphaël Guanella**

Jeudi 6 septembre 2018



# IAMI - Généralités

- Maladie très fréquente qui touche plus de **200 millions de personnes** dans le monde

*Fowkes, Lancet 2013*

- Associé à une morbi-mortalité **cardiovasculaire importante** et également à une mise en jeux du **pronostic local** du membre inférieur atteint
- Atteinte fréquente de plusieurs territoires vasculaires (coeur et cerveau)

# Registre REACH

- **68'000** patients avec une maladie athéro-thrombotique
- Parmi les patients avec IAMI, **60%** ont une atteinte d'un autre territoire vasculaire (**40%** cardiaque, **10%** cérébro-vasculaire et **13%** les 3 territoires)

*M. J. Alberts EHJ 2009*

- Polyvasculaire = atteinte **symptomatique** d'au moins 2 territoires vasculaires

# Registre REACH

## MACE «Major Adverse Cardiovascular Event»

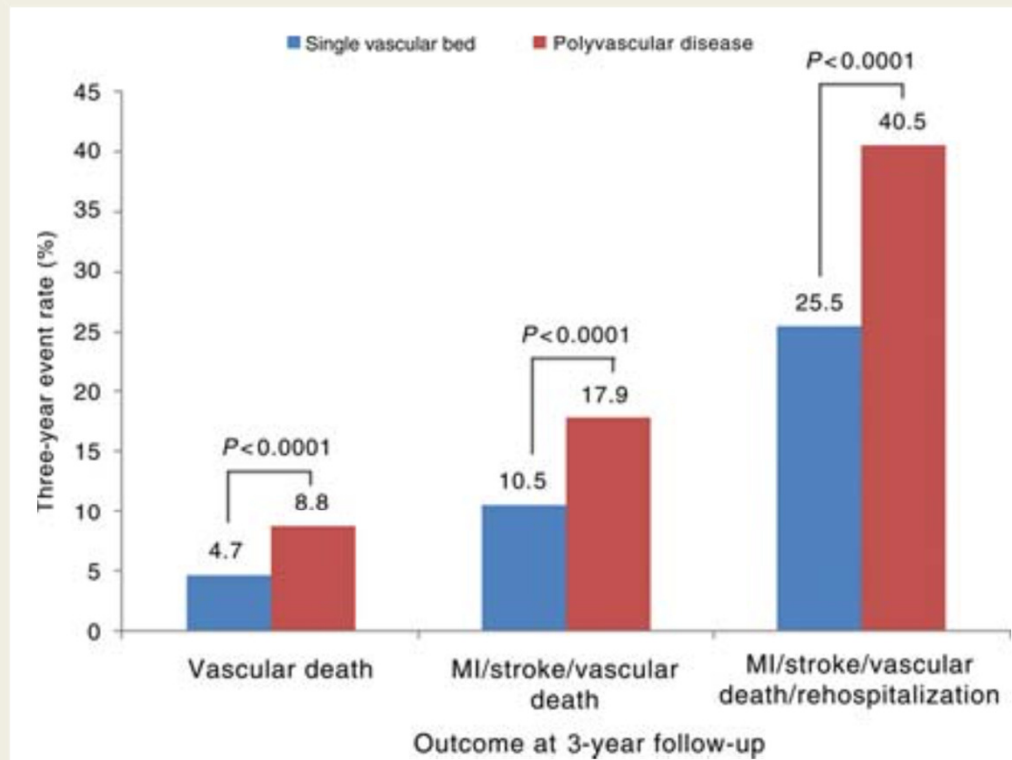
**Table 3** Outcome events (age- and sex-adjusted) after 1 and 3 years of follow-up in REACH patients with symptomatic disease

Outcome	Total symptomatic population	Subgroup		
		Any CAD	Any CVD	Any PAD
At 1 year	<i>n</i> = 53 211	<i>n</i> = 38 602	<i>n</i> = 18 013	<i>n</i> = 7911
MI/stroke/vascular death	4.7	4.5	6.5	5.4
MI/stroke/vascular death/rehospitalization <sup>a</sup>	14.4	15.2	14.5	21.1
Rehospitalization <sup>a</sup>	11.4	12.4	10.1	19.2
At 3 years	<i>n</i> = 39 675	<i>n</i> = 28 472	<i>n</i> = 13 463	<i>n</i> = 6118
MI/stroke/vascular death	12.0	11.6	15.4	14.8
MI/stroke/vascular death/rehospitalization <sup>a</sup>	28.4	29.7	28.1	40.4
Rehospitalization <sup>a</sup>	21.3	23.0	18.7	33.6

CAD, coronary artery disease; CVD, cerebrovascular disease; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral arterial disease.

<sup>a</sup>Rehospitalization for a vascular event other than MI, stroke, vascular death.

# Pronostic selon nombre territoires atteints



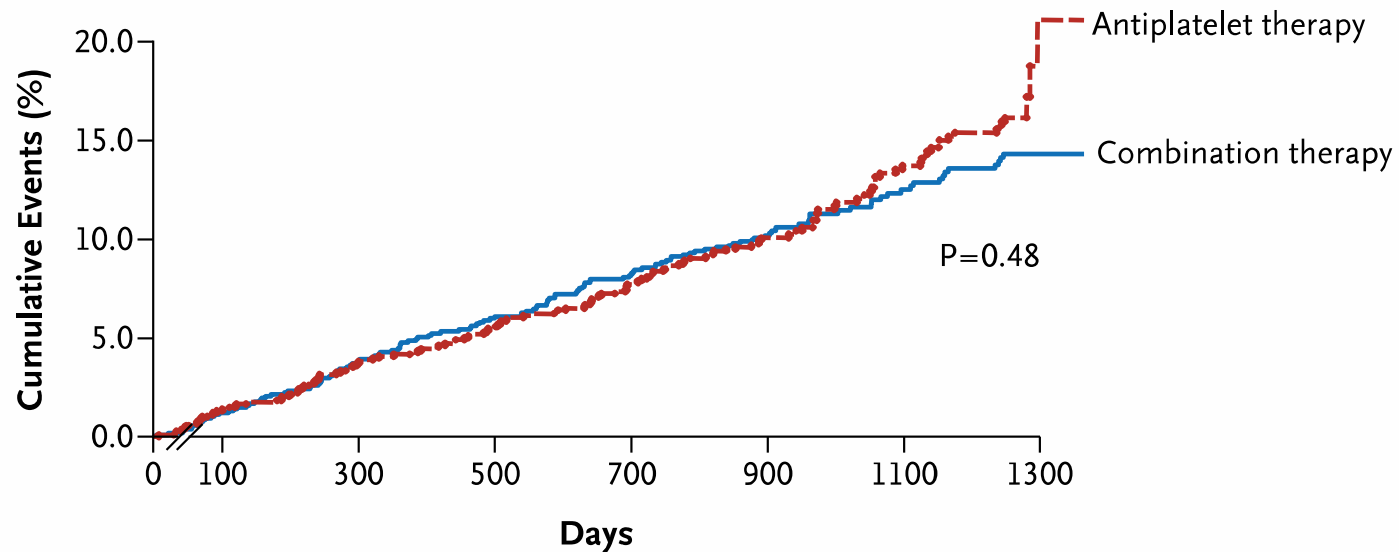
**Figure 5** Three-year rates of myocardial infarction/stroke/vascular death, and myocardial infarction/stroke/vascular death/rehospitalization for symptomatic patients with monovascular or polyvascular disease.

# IAMI - Généralités

- Malgré le recours aux antiplaquettaires et un contrôle strict des FRCV («best medical therapy») il persiste un risque résiduel non négligeable d'événements vasculaires
- Risque de MACE de l'ordre de **15 % à 3 ans**
- Evaluation du bénéfice potentiel de l'intensification du traitement antithrombotique dans la prise en charge de ces patients

# Les AVK dans l'AMI symptomatique

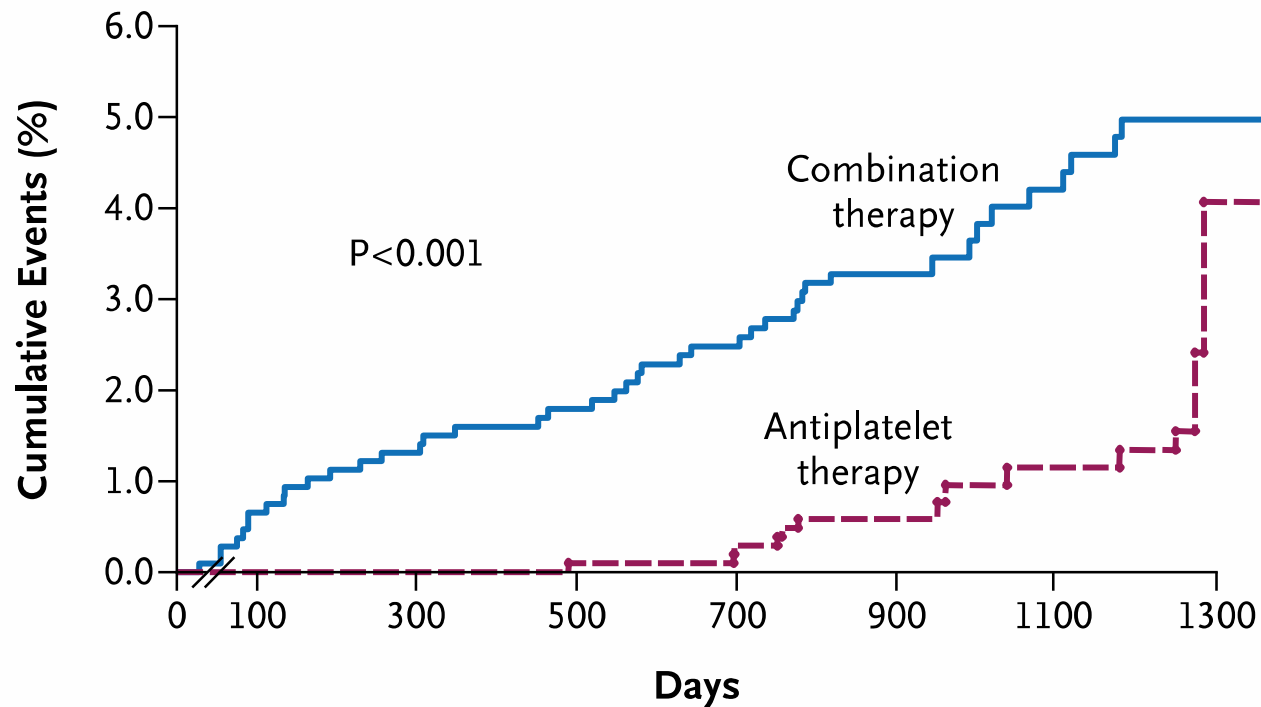
- **Etude WAVE**
- Comparaison AVK (INR 2.0-3.0) + ASA vs ASA seule
- 2'161 patients, follow-up 35 mois



Incidence cumulée de MACE **similaire** (IdM, AVC, mortalité CV)

*S. Anand, NEJM 2007*

# Etude WAVE : sécurité



Augmentation d'un **facteur 3** du risque d'hémorragie sévère → **HR 3.41**  
**95% CI: 1.84-6.35**

*S. Anand, NEJM 2007*



# Les AVK après pontage

- **AVK (INR 3.0-4.5) vs Asp 80**
  - **Etude BOA**, 2'690 patients, pontage infra-inguinal, FU 21 mois
  - Taux d'occlusion globalement similaire : 13.5% vs 14.2% (HR 0.95, 95% CI 0.82-1.11)
  - AVK > Asp pour les greffons veineux (HR 0.69, 95% CI 0.54-0.88)
  - **Doublement du risque d'hémorragie majeure (8.1 % vs 4.2%)**

*BOA study group, Lancet 2000*

# Les AVK après pontage

- **AVK (INR 3.0-4.5) vs Asp 80**

- **Etude BOA**, 2'690 patients, pontage infra-inguinal, FU 21 mois
- Taux d'occlusion globalement similaire : 13.5% vs 14.2% (HR 0.95, 95% CI 0.82-1.11)
- AVK > Asp pour les greffons veineux (HR 0.69, 95% CI 0.54-0.88)
- **Doublement du risque d'hémorragie majeure (8.1 % vs 4.2%)**

*BOA study group, Lancet 2000*

- **AVK (INR 1.4-2.8) + Asp 325 vs Asp 325**

- **Etude WASA**, 831 patients, pontage infra-inguinal, FU 36 mois
- Taux d'occlusion global similaire
- **Doublement du risque d'hémorragie majeure (8.4% vs 3.6%)**
- **Majoration de la mortalité de 40% dans le groupe AVK + Asp**

*Johnson et al., JVS 2002*

# Guidelines ACC et ESC 2017



Anticoagulation **should not be used** to reduce the risk of cardiovascular ischemic events in patients with PAD



Gerhard-Herman, JACC 2017

## Antithrombotic therapy in patients with peripheral artery diseases *(continued)*

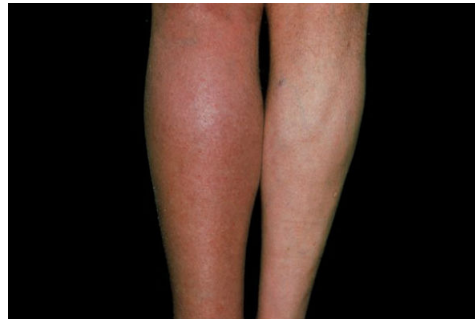
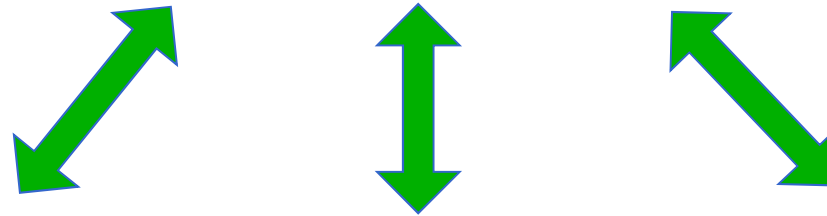
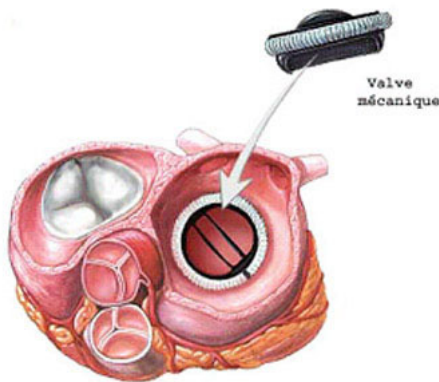
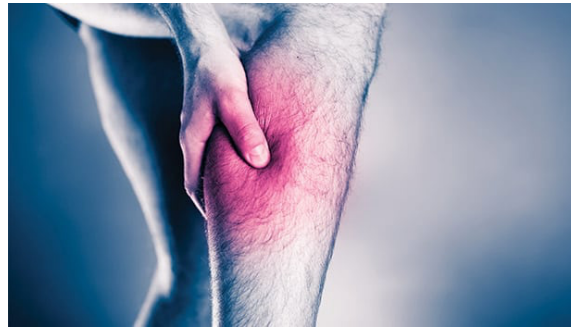


Recommendations	Class	Level
<b>Lower extremity artery disease <i>(continued)</i></b>		
Vitamin K antagonists may be considered after autologous vein infrainguinal bypass.	<b>IIb</b>	<b>B</b>

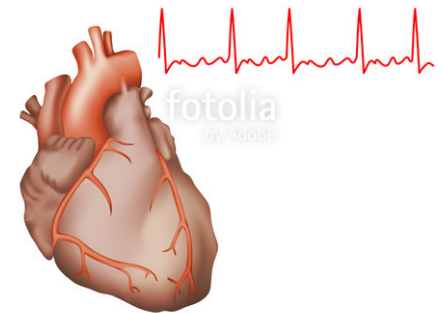
Guidelines ESC 2017

# Patients avec IAMl nécessitant une anticoagulation au long cours

IAMl



MTEV récidivante



FA

#199079263

# Patients avec IAMl nécessitant une anticoagulation au long cours

- Réévaluer l'**indication** au traitement anticoagulant

Recommendations	Class	Level
<b>Lower extremity artery disease (<i>continued</i>)</b>		
In patients with PADs who have an indication for OAC (e.g. AF or mechanical prosthetic valve), oral anticoagulants <u>alone</u> should be considered.	<b>Ila</b>	<b>B</b>

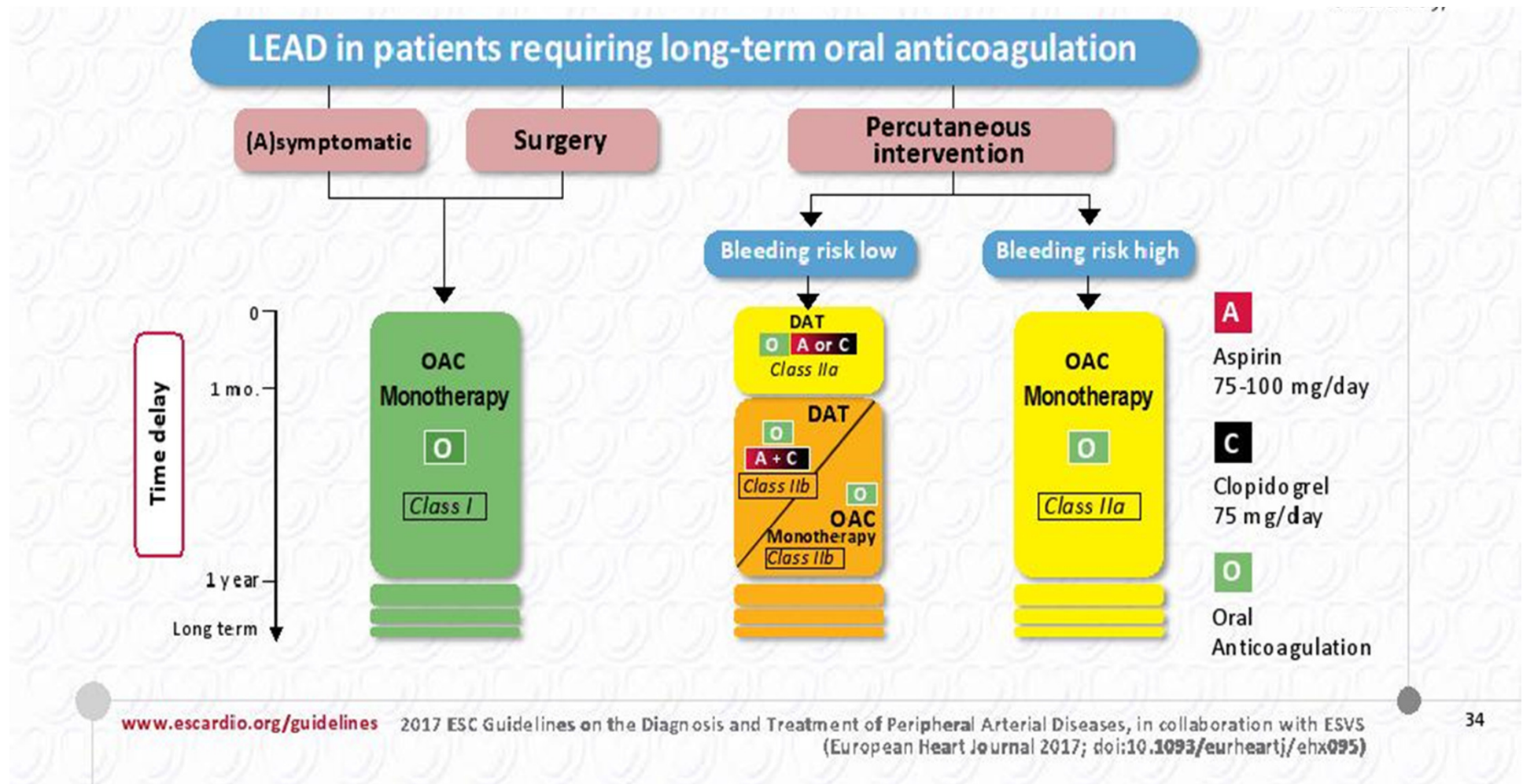
## Anticoagulation et geste endovasculaire

Recommendations	Class	Level
<b>Antithrombotic therapy for PADs patients requiring oral anticoagulant (continued)</b>		
After endovascular revascularization, aspirin or clopidogrel should be considered <u>in addition to OAC</u> for <u>at least 1 month</u> if the bleeding risk is <u>low</u> compared to the risk of stent/graft occlusion.	<b>Ila</b>	<b>C</b>
After endovascular revascularization, OAC <u>alone</u> should be considered if the bleeding risk is <u>high</u> compared to the risk of stent/graft occlusion.	<b>Ila</b>	<b>C</b>
OAC and SAPT may be considered beyond one month in high ischaemic risk patients or when there is another firm indication for long-term SAPT.	<b>IIb</b>	<b>C</b>

- En cas de nécessité de traitement combiné → prise d'un protecteur gastrique, cibler un INR 2.0-2.5 si sous Sintrom ou alors la faible dose d'AOD



# Patients nécessitant une AC au long cours





Back Interactive Tools PDF

Antiplatelet therapy in LEAD (PAD) ✎ ☆

OAC required?

No Yes

LEAD in patients requiring longterm oral anticoagulation

Which of the following is applicable?

(A)symptomatic Surgery Percutaneous intervention

Bleeding risk low or high?

Low<sup>g</sup> High<sup>g</sup>

PDF (A) (B) (C) (D) (E) (F) (G) (H) (I) (J) (K) (L) (M) (N) (O) (P) (Q) (R) (S) (T) (U) (V) (W) (X) (Y) (Z) (AA) (AB) (AC) (AD) (AE) (AF) (AG) (AH) (AI) (AJ) (AK) (AL) (AM) (AN) (AO) (AP) (AQ) (AR) (AS) (AT) (AU) (AV) (AW) (AX) (AY) (AZ) (BA) (BB) (BC) (BD) (BE) (BF) (BG) (BH) (BI) (BJ) (BK) (BL) (BM) (BN) (BO) (BP) (BQ) (BR) (BS) (BT) (BU) (BV) (BW) (BX) (BY) (BZ) (CA) (CB) (CC) (CD) (CE) (CF) (CG) (CH) (CI) (CJ) (CK) (CL) (CM) (CN) (CO) (CP) (CQ) (CR) (CS) (CT) (CU) (CV) (CW) (CX) (CY) (CZ) (DA) (DB) (DC) (DD) (DE) (DF) (DG) (DH) (DI) (DJ) (DK) (DL) (DM) (DN) (DO) (DP) (DQ) (DR) (DS) (DT) (DU) (DV) (DW) (DX) (DY) (DZ) (EA) (EB) (EC) (ED) (EE) (EF) (EG) (EH) (EI) (EJ) (EK) (EL) (EM) (EN) (EO) (EP) (EQ) (ER) (ES) (ET) (EU) (EV) (EW) (EX) (EY) (EZ) (FA) (FB) (FC) (FD) (FE) (FF) (FG) (FH) (FI) (FJ) (FK) (FL) (FM) (FN) (FO) (FP) (FQ) (FR) (FS) (FT) (FU) (FV) (FW) (FX) (FY) (FZ) (GA) (GB) (GC) (GD) (GE) (GF) (GG) (GH) (GI) (GJ) (GK) (GL) (GM) (GN) (GO) (GP) (GQ) (GR) (GS) (GT) (GU) (GV) (GW) (GX) (GY) (GZ) (HA) (HB) (HC) (HD) (HE) (HF) (HG) (HH) (HI) (HJ) (HK) (HL) (HM) (HN) (HO) (HP) (HQ) (HR) (HS) (HT) (HU) (HV) (HW) (HX) (HY) (HZ) (IA) (IB) (IC) (ID) (IE) (IF) (IG) (IH) (II) (IJ) (IK) (IL) (IM) (IN) (IO) (IP) (IQ) (IR) (IS) (IT) (IU) (IV) (IW) (IX) (IY) (IZ) (JA) (JB) (JC) (JD) (JE) (JF) (JG) (JH) (JI) (JJ) (JK) (JL) (JM) (JN) (JO) (JP) (JQ) (JR) (JS) (JT) (JU) (JV) (JW) (JX) (JY) (JZ) (KA) (KB) (KC) (KD) (KE) (KF) (KG) (KH) (KI) (KJ) (KK) (KL) (KM) (KN) (KO) (KP) (KQ) (KR) (KS) (KT) (KU) (KV) (KW) (KX) (KY) (KZ) (LA) (LB) (LC) (LD) (LE) (LF) (LG) (LH) (LI) (LJ) (LK) (LL) (LM) (LN) (LO) (LP) (LQ) (LR) (LS) (LT) (LU) (LV) (LW) (LX) (LY) (LZ) (MA) (MB) (MC) (MD) (ME) (MF) (MG) (MH) (MI) (MJ) (MK) (ML) (MM) (MN) (MO) (MP) (MQ) (MR) (MS) (MT) (MU) (MV) (MW) (MX) (MY) (MZ) (NA) (NB) (NC) (ND) (NE) (NF) (NG) (NH) (NI) (NJ) (NK) (NL) (NM) (NN) (NO) (NP) (NQ) (NR) (NS) (NT) (NU) (NV) (NW) (NX) (NY) (NZ) (OA) (OB) (OC) (OD) (OE) (OF) (OG) (OH) (OI) (OJ) (OK) (OL) (OM) (ON) (OO) (OP) (OQ) (OR) (OS) (OT) (OU) (OV) (OW) (OX) (OY) (OZ) (PA) (PB) (PC) (PD) (PE) (PF) (PG) (PH) (PI) (PJ) (PK) (PL) (PM) (PN) (PO) (PP) (PQ) (PR) (PS) (PT) (PU) (PV) (PW) (PX) (PY) (PZ) (QA) (QB) (QC) (QD) (QE) (QF) (QG) (QH) (QI) (QJ) (QK) (QL) (QM) (QN) (QO) (QP) (QQ) (QR) (QS) (QT) (QU) (QV) (QW) (QX) (QY) (QZ) (RA) (RB) (RC) (RD) (RE) (RF) (RG) (RH) (RI) (RJ) (RK) (RL) (RM) (RN) (RO) (RP) (RQ) (RR) (RS) (RT) (RU) (RV) (RW) (RX) (RY) (RZ) (SA) (SB) (SC) (SD) (SE) (SF) (SG) (SH) (SI) (SJ) (SK) (SL) (SM) (SN) (SO) (SP) (SQ) (SR) (SS) (ST) (SU) (SV) (SW) (SX) (SY) (SZ) (TA) (TB) (TC) (TD) (TE) (TF) (TG) (TH) (TI) (TJ) (TK) (TL) (TM) (TN) (TO) (TP) (TQ) (TR) (TS) (TT) (TU) (TV) (TW) (TX) (TY) (TZ) (UA) (UB) (UC) (UD) (UE) (UF) (UG) (UH) (UI) (UJ) (UK) (UL) (UM) (UN) (UO) (UP) (UQ) (UR) (US) (UT) (UU) (UV) (UW) (UX) (UY) (UZ) (VA) (VB) (VC) (VD) (VE) (VF) (VG) (VH) (VI) (VJ) (VK) (VL) (VM) (VN) (VO) (VP) (VQ) (VR) (VS) (VT) (VU) (VV) (VW) (VX) (VY) (VZ) (WA) (WB) (WC) (WD) (WE) (WF) (WG) (WH) (WI) (WJ) (WK) (WL) (WM) (WN) (WO) (WP) (WQ) (WR) (WS) (WT) (WU) (WV) (WW) (WX) (WY) (WZ) (XA) (XB) (XC) (XD) (XE) (XF) (XG) (XH) (XI) (XJ) (XK) (XL) (XM) (XN) (XO) (XP) (XQ) (XR) (XS) (XT) (XU) (XV) (XW) (XZ) (YA) (YB) (YC) (YD) (YE) (YF) (YG) (YH) (YI) (YJ) (YK) (YL) (YM) (YN) (YO) (YP) (YQ) (YR) (YS) (YT) (YU) (YV) (YW) (YZ) (ZA) (ZB) (ZC) (ZD) (ZE) (ZF) (ZG) (ZH) (ZI) (ZJ) (ZK) (ZL) (ZM) (ZN) (ZO) (ZP) (ZQ) (ZR) (ZS) (ZT) (ZU) (ZV) (ZW) (ZX) (ZY) (ZZ)

Home Menu Left Right Search Edit Star Info 16

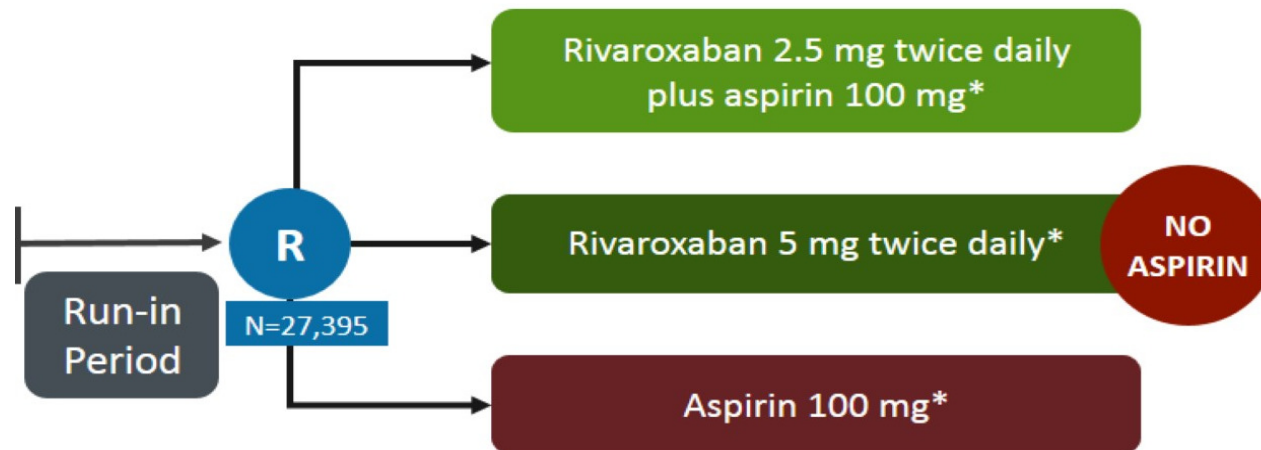


# Place des AOD dans l'IAMI

- Efficacité largement reconnue dans plusieurs indications (MTEV, FAnV)
- Par rapport aux AVK
  - Peu d'interactions médicamenteuses
  - Pas de nécessité de monitoring
  - Meilleure sécurité en terme de risque hémorragique
- Etude cardiologique montrant un bénéfice post-SCA (étude ATLAS-2)
- Effet synergique probable lorsque AOD combiné avec les anti-plaquettaires

# Etude COMPASS

**Objectif** : efficacité et sécurité du rivaroxaban chez pts avec CP ischémique ou maladie vasculaire périphérique stables



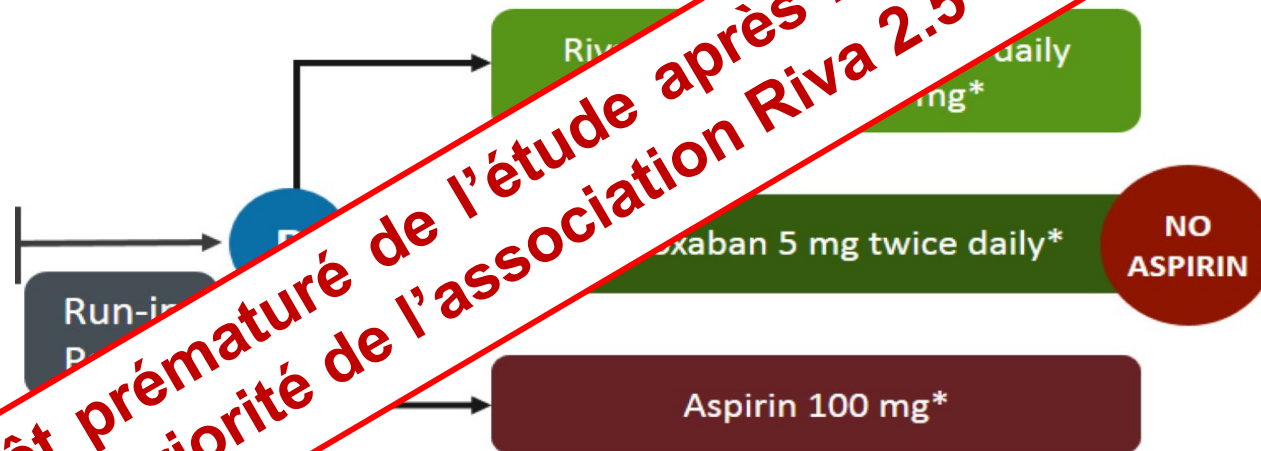
- 27'395 patients inclus

# Etude COMPASS

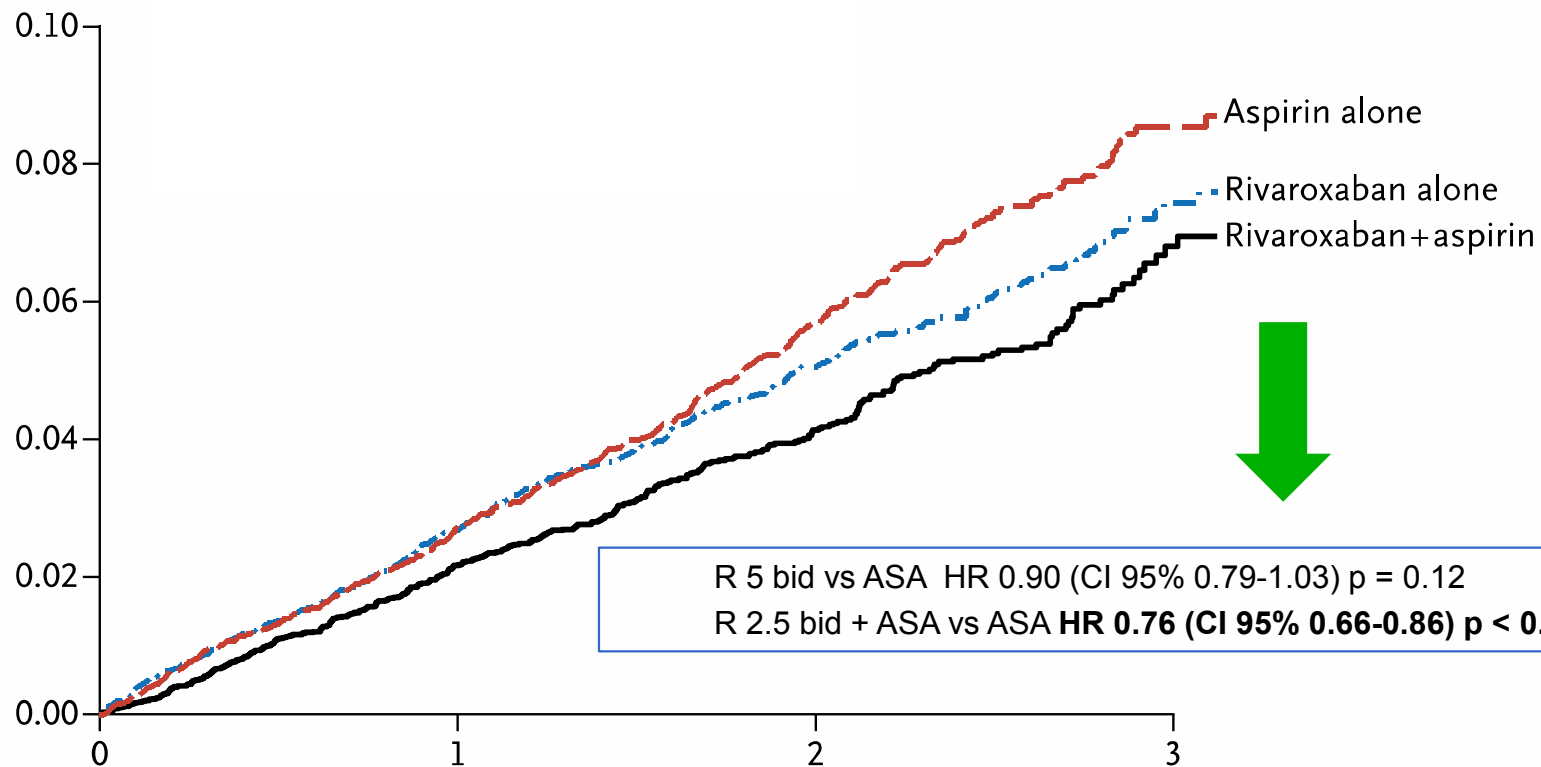
**Objectif** : efficacité et sécurité du rivaroxaban avec CP ischémique ou maladie vasculaire pré-existante

Arrêt prématuré de l'étude après 23 mois en raison de la supériorité de l'association Riva 2.5 + ASA

- 395 patients inclus



# Résultats (décès CV + IDM + AVC)



*Eikelboom et al, NEJM 2017*

# Résultats (décès CV + IDM + AVC)

	R + ASA n=9152	ASA n=9126	R + ASA vs ASA	
	n (%)	n (%)	RR (IC 95%)	p
<b>MACE</b>	379 (4.1%)	496 (5.4)	<b>0.76 (0.66-0.86)</b>	<0.001
<i>décès CV</i>	160 (1.7)	203 (2.2)	<b>0.78 (0.64-0.96)</b>	0.02
<i>AVC</i>	83 (0.9)	142 (1.6)	<b>0.58 (0.44-0.76)</b>	<0.0001
<i>infarctus du myocarde</i>	178 (1.9)	205 (2.2)	<b>0.86 (0.70-1.05)</b>	0.14
<b>Mortalité (toute cause)</b>	313 (3.4%)	378 (4.1%)	<b>0.82 (0.71-0.96)</b>	0.01

*Eikelboom et al, NEJM 2017*

# Complications hémorragiques

	R + ASA n=9152	ASA n=9123	R + ASA vs ASA	
	n (%)	n (%)	RR (IC 95%)	p
Hémorragie majeure	288 (3.1)	170 (1.9)	<b>1.70 (1.40-2.05)</b>	<0.0001
Hémorragie fatale	15 (0.2)	10 (0.1)	-	-
Hémorragie intra-cérébrale non fatale	21 (0.2)	19 (0.2)	-	-
Hémorragie dans un organe critique	42 (0.5)	29 (0.3)	-	-

*Eikelboom et al, NEJM 2017*

# Etude COMPASS - PAD

- Evaluation du sous-groupe de patients avec maladie vasculaire périphérique (**7'470 patients**)
- **4'129 patients** avec IAMI symptomatique (claudication + ABI abaissé, ATCD de revascularisation ou amputation)
- **1'422 patients** avec CP ischémique +  $ABI < 0.90$
- **1'919 patients** avec atteinte carotidienne (ATCD de revascularisation carotide ou sténose asymptomatique  $\geq 50\%$ )

*Anand S., Lancet 2018;391:219-229*

# COMPASS – PAD : Pronostic local

## **MALE** «Major Adverse Limb Event»

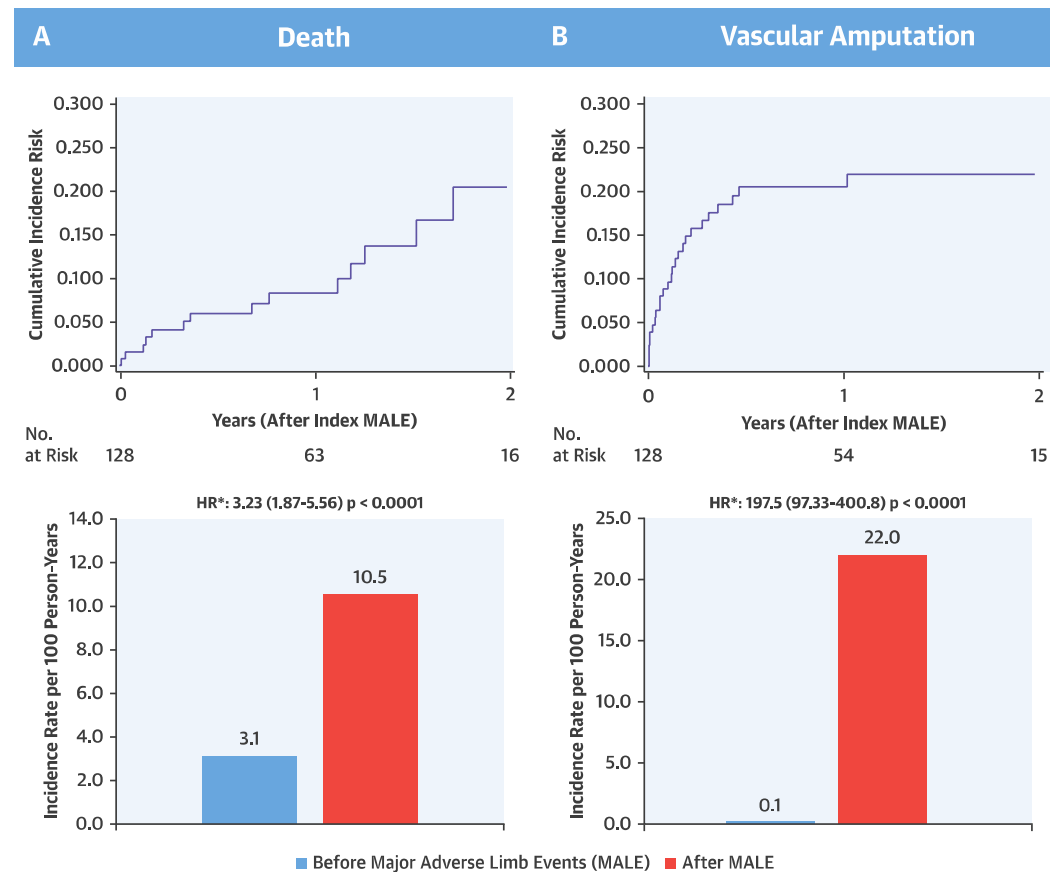
→ ischémie aiguë ou critique nécessitant une intervention (angioplastie, pontage, thrombolyse) ou amputation au dessus de l'avant-pied de cause vasculaire

	<b>R + ASA n=2'492</b>	<b>ASA n=2'504</b>	<b>R + ASA vs ASA</b>	
	n (%)	n (%)	RR (IC 95%)	p
MALE	30 (1.5)	56 (2.2)	<b>0.54 (0.35-0.84)</b>	< 0.005
Amputation majeure	5 (0.2)	17 (0.7)	<b>0.30 (0.11-0.80)</b>	0.01



# Pronostic des patients après MALE

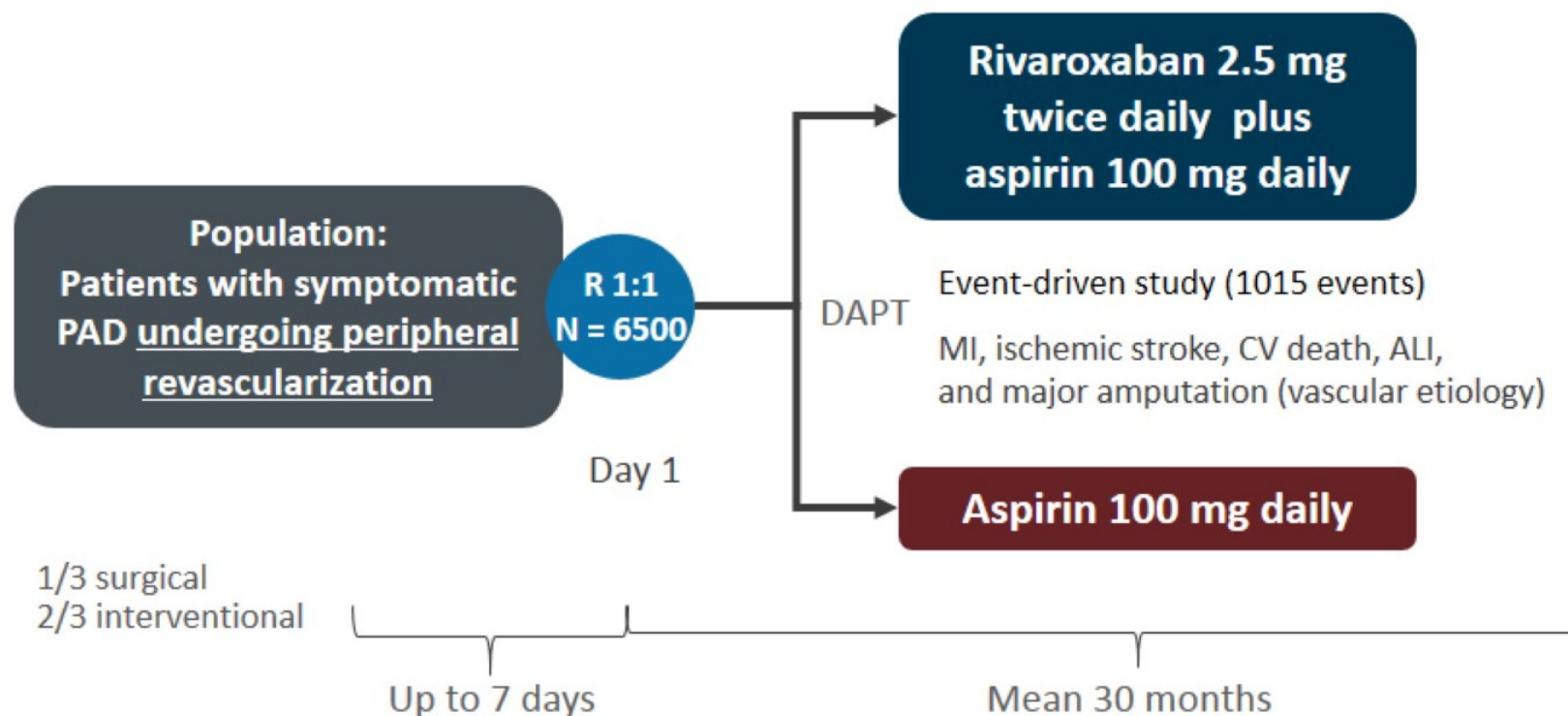
**CENTRAL ILLUSTRATION** High Mortality and Vascular Amputation After MALE in Peripheral Artery Disease



Anand S., JACC 2018; 71:2306-2315

# Etude VOYAGER PAD

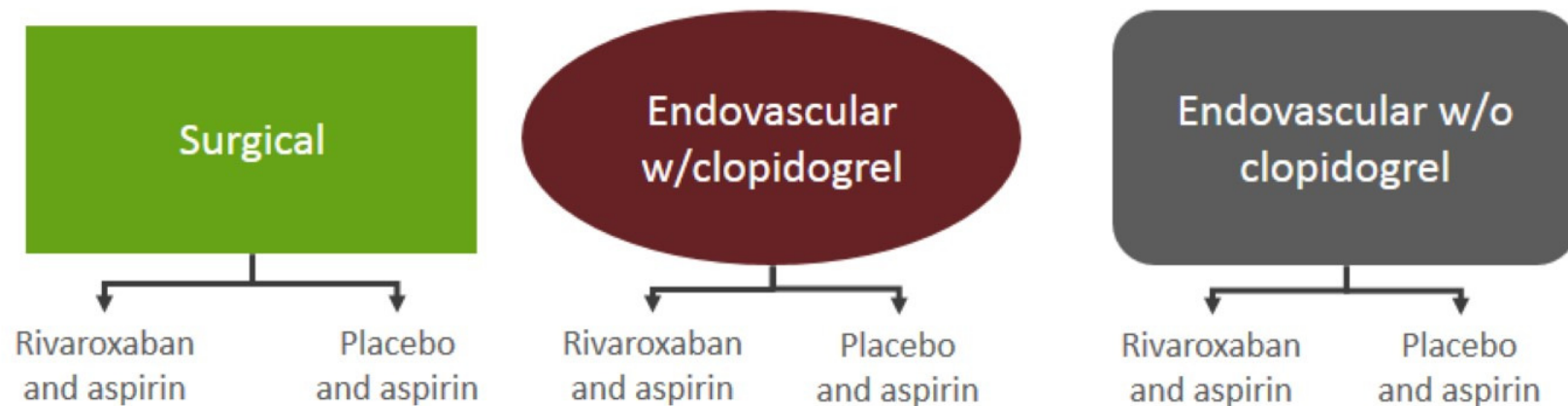
**Objectif** : efficacité et sécurité du rivaroxaban / ASA chez pts avec IAMI ayant bénéficié d'un geste de revascularisation



## VOYAGER PAD: Study Design (cont)

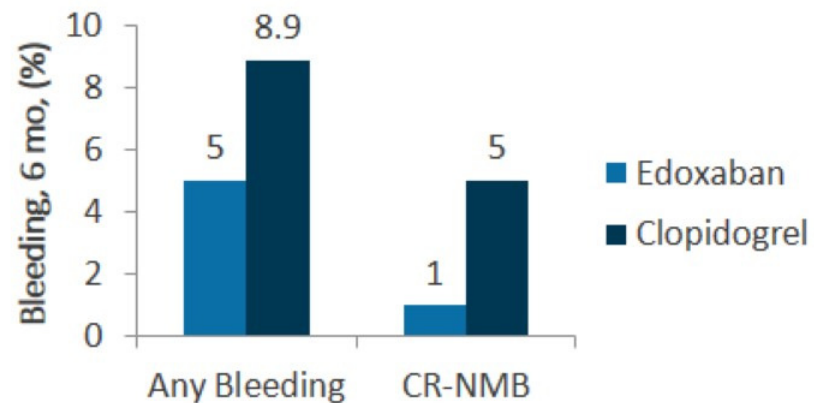
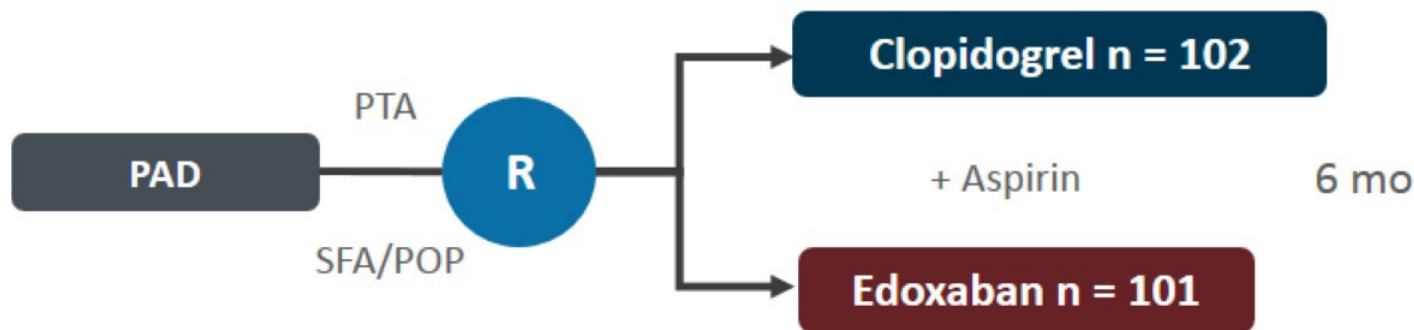
---

- Randomization/stratification by procedure and clopidogrel use



- DAPT (ASA + Clopidogrel) autorisée pendant 6 mois après la procédure.
- Résultats attendus courant 2019

# Edoxaban: ePAD-Study



	Clopidogrel	Edoxaban	HR
Restenosis/ occlusion	34.7	30.9	0.89 (0.59, 1.34)
Major bleeding	2	0	
Any bleeding	8.9%	5.0%	0.56

Edoxaban after PTA may present a lower risk for major and life-threatening bleeding and may be a more beneficial prophylaxis against restenosis than current treatment

# Conclusion

- La combinaison AVK + AAP c/o patient avec IAMI symptomatique n'a pas montré de bénéfice par rapport à l'AAP seule au prix de complications hémorragiques
- La prise d'un AVK n'est pas indiquée chez les patients avec IAMI hormis dans certaines situations particulières (pontage veineux par exemple)
- En cas d'indication à prise d'un AC pour une pathologie concomitante (FA, MTEV, valve mécanique, ...) → privilégier l'AC **seul**

# Conclusion

- Après geste endovasculaire chez patient à bas risque hémorragique → **combinaison transitoire** AAP + AC pour un mois minimum puis AC seule
- En cas de risque hémorragique **élevé** → poursuite AC **seule**
- Résultats positifs de l'étude COMPASS combinant **Rivaroxaban « mini-dose » et Aspirine** ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la prise en charge de l'AMI

# Conclusion

- Il reste à définir quels patients pourraient bénéficier **au mieux** de cette nouvelle association (pts polyvasculaires, risque élevé d'amputation,...)
- Autres facteurs à considérer (prix du médicament, risque hémorragique, compliance, préférence du patient,...)
- Préavis favorable de la combinaison Rivaroxaban + ASA dans cette indication par l'Agence Européenne des Médicaments

Merci de votre attention !

