



6^{ème} édition

SAMEDI, 2 DECEMBRE 2023
SALONS VARENNE, NOISY-LE-GRAND



SYMPOSIUM BMS-PFIZER : "PRÉVENTION D'AVC CHEZ LE PATIENT
ATTEINT DE FA AVEC INSUFFISANCE RÉNALE : QUELLE STRATÉGIE
ADOPTER/ADAPTER ?"



Bristol Myers Squibb™



Pr A. **Durbach** (Mondor), Dr V. **Ouazana** (Mondor)

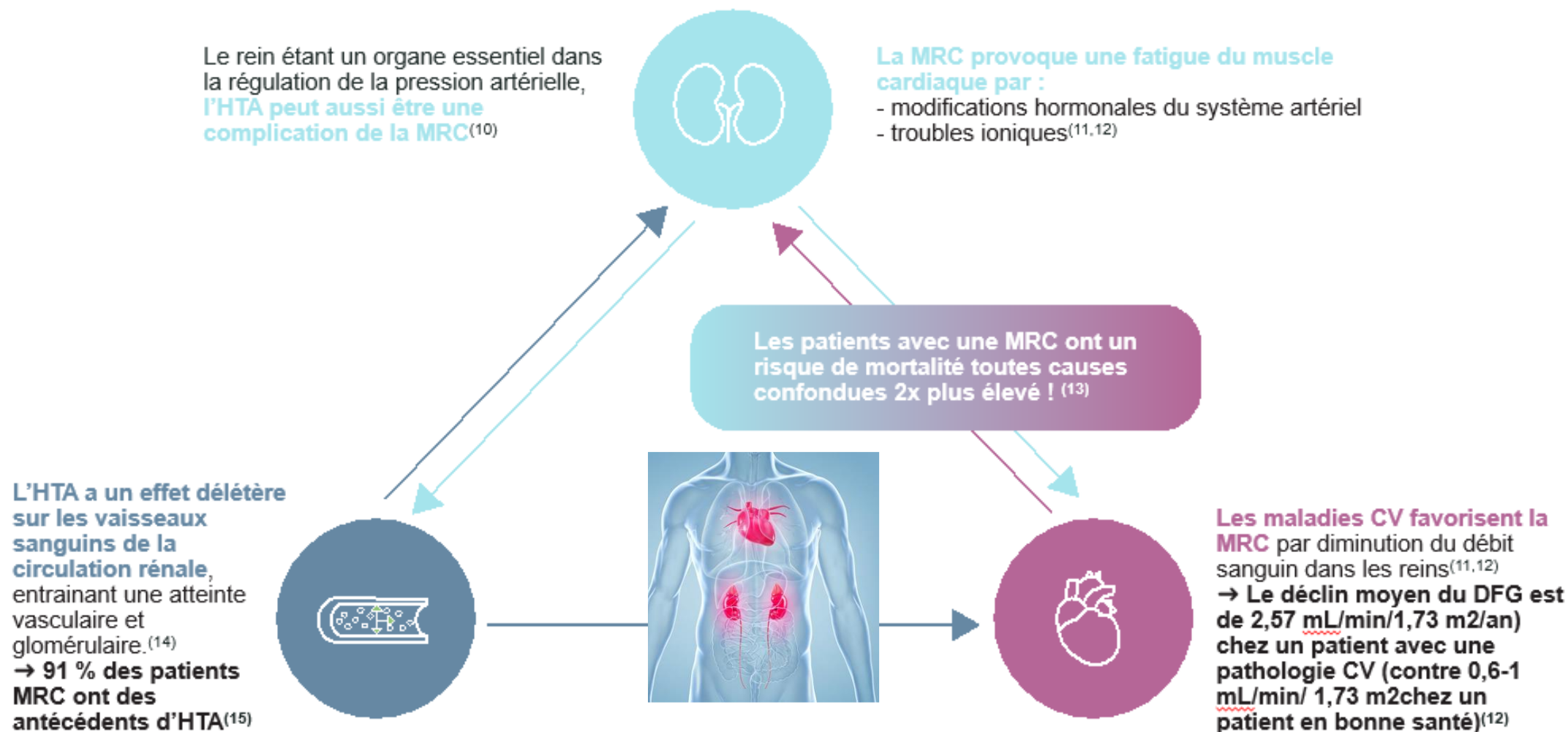
www.cardioconnect.fr

PRÉVENTION D'AVC CHEZ LE MALADE Avec FA et INSUFFISANCE RÉNALE : QUELLE STRATÉGIE ADOPTER/ ADAPTER ?

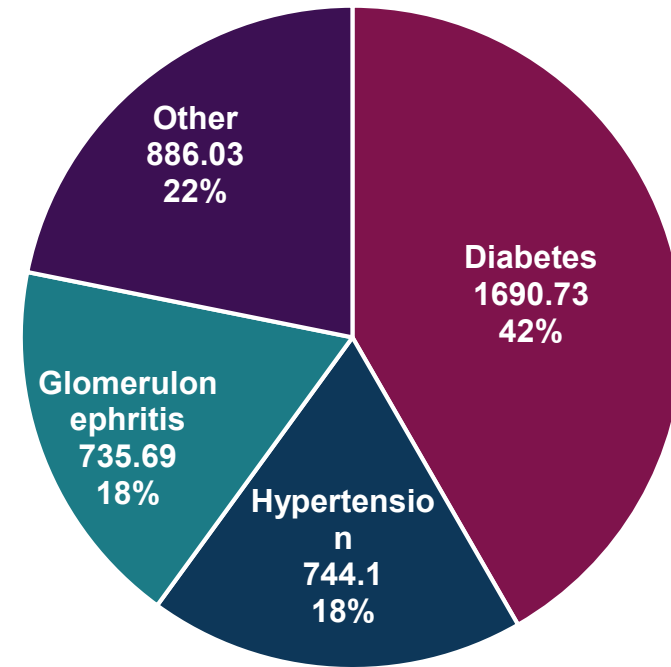
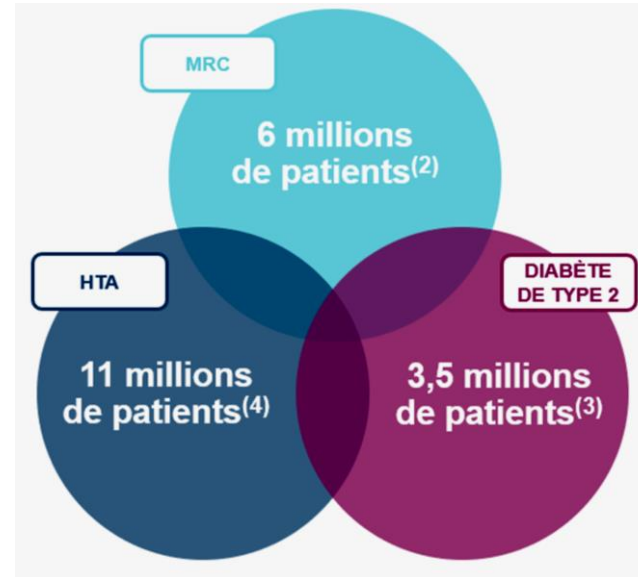
Dr Victoria Ouazana et Pr Antoine Durrbach

Hopital Henri Mondor

HTA, MRC et maladies CV : un cercle vicieux



Epidemiologie de la MRC, HTA and Diabetes en France









- La MRC est une maladie sévère et progressive
 - Liée principalement au Diabète et l'Hypertension (60%)
 - 50% ne sont pas dépistées
 - Elle peut conduire à la dialyse (80k€/an/malade) ou la Transplantation (20k€/an/malade)
- 100 000 malades en France

Définir la sévérité de la MRC



La MRC se définit indépendamment de sa cause par la présence pendant plus de 3 mois :

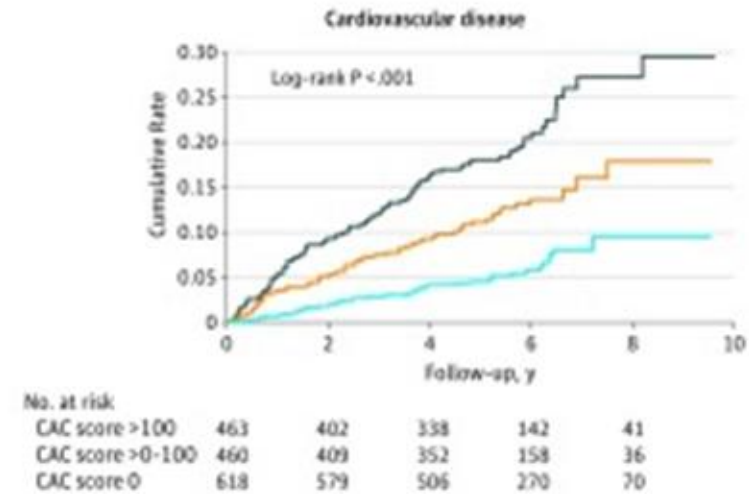
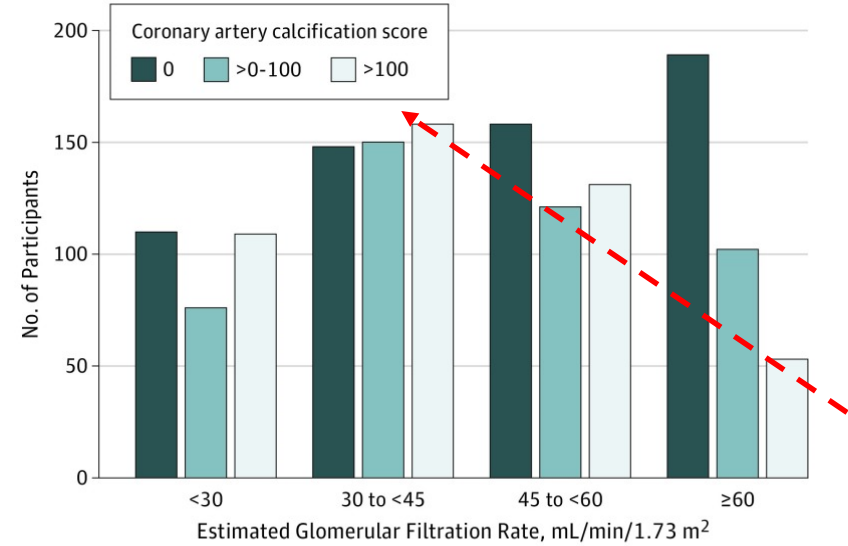
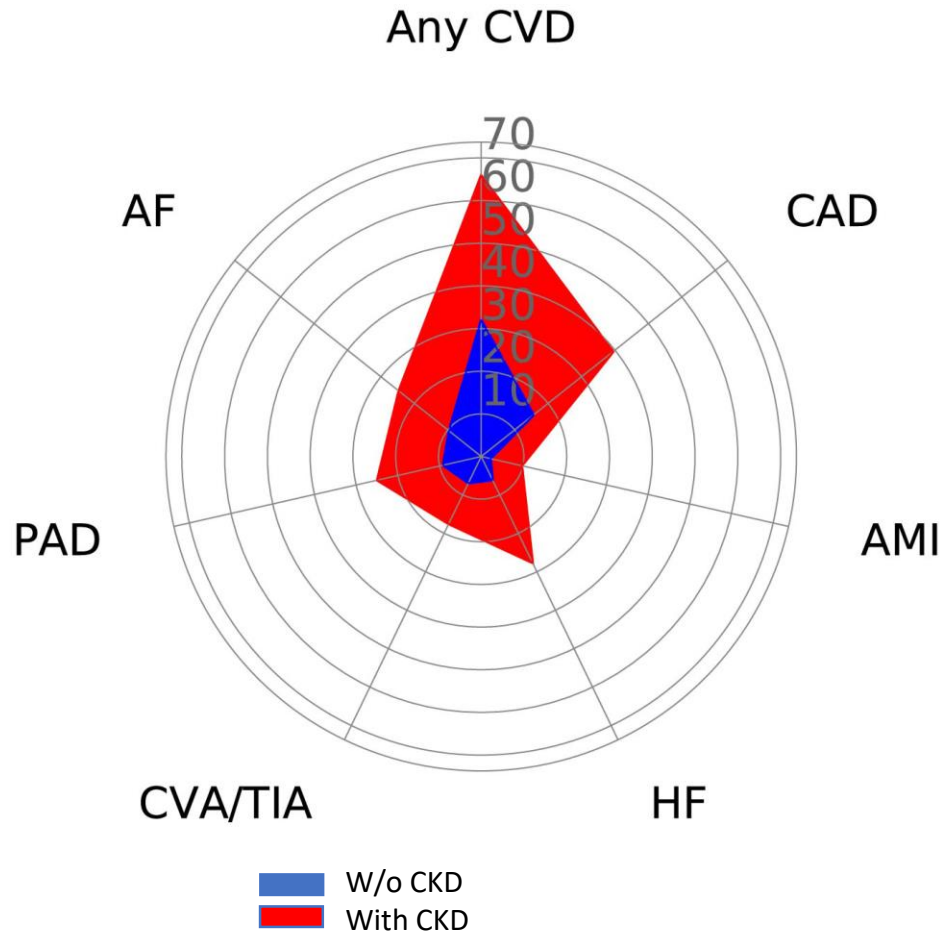
- de marqueurs d'atteinte rénale
- et/ou d'une IRC (DFG estimé $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$)

STADES DE LA MRC		DFG mL/min/1,73 m ²	% fonction des reins
Stade 1	Fonction rénale normale avec signes d'atteinte des reins	≥ 90	 90-100%
Stade 2	Fonction rénale légèrement diminuée avec signes d'atteinte des reins	60-89	 89-60%
Stade 3a	Perte légère à modérée de la fonction rénale	45-59	 59-45%
Stade 3b	Perte modérée à sévère de la fonction rénale	30-44	 44-30%
Stade 4	Perte sévère de la fonction rénale	15-29	 29-15%
Stade 5	Insuffisance rénale terminale	< 15	 $< 15\%$

- Le ratio albuminurie/créatinurie constitue un moyen de diagnostiquer ou de confirmer la MRC aux premiers stades

CATÉGORIE D'ALBUMINURIE (ratio albuminurie/créatinurie)		
A1	(normal ou légèrement ↑)	$< 30 \text{ mg/g}$ ou $< 3 \text{ mg/mmol}$
A2	(modérément ↑)	$30\text{-}300 \text{ mg/g}$ ou $3\text{-}30 \text{ mg/mmol}$
A3	(sévérement ↑)	$> 300 \text{ mg/g}$ ou $> 30 \text{ mg/mmol}$

Prevalence of CV disease in patients with CKD in US (2015)



Insuffisance rénale chronique et FA

- 50% des patients en FA sont en insuffisance rénale chronique
- 15-20% des patients en insuffisance rénale chronique feront de la FA
- Plus le DFG se dégrade plus le risque embolique et hémorragique se majore



CHEST

Original Research

CARDIOVASCULAR DISEASE

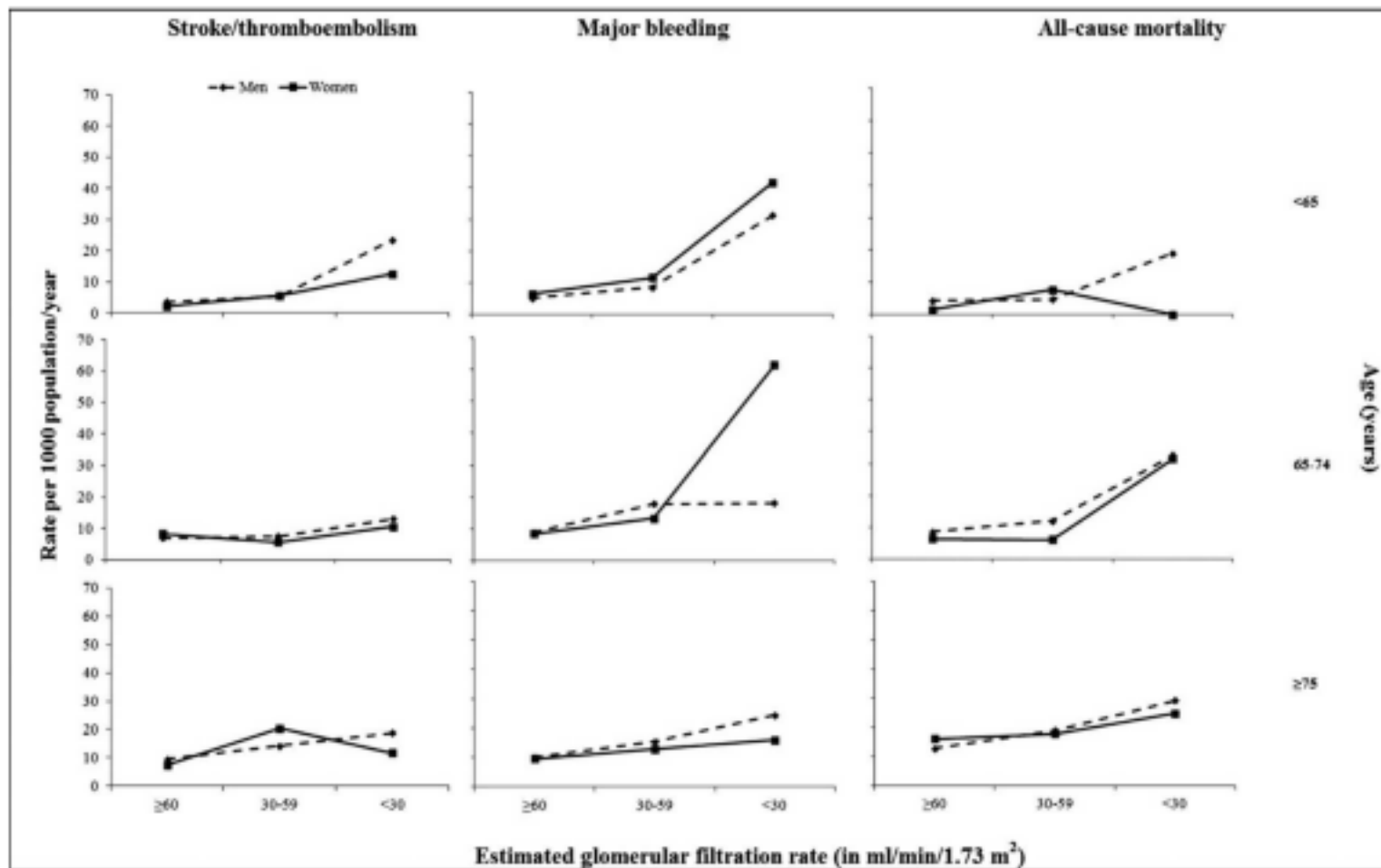
**A Prospective Study of Estimated Glomerular
Filtration Rate and Outcomes in Patients
With Atrial Fibrillation**

 **ESC**
European Society
of Cardiology



A Prospective Study of Estimated Glomerular Filtration Rate and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation

- Etude observationnelle
- Prospective
- 5912 patients

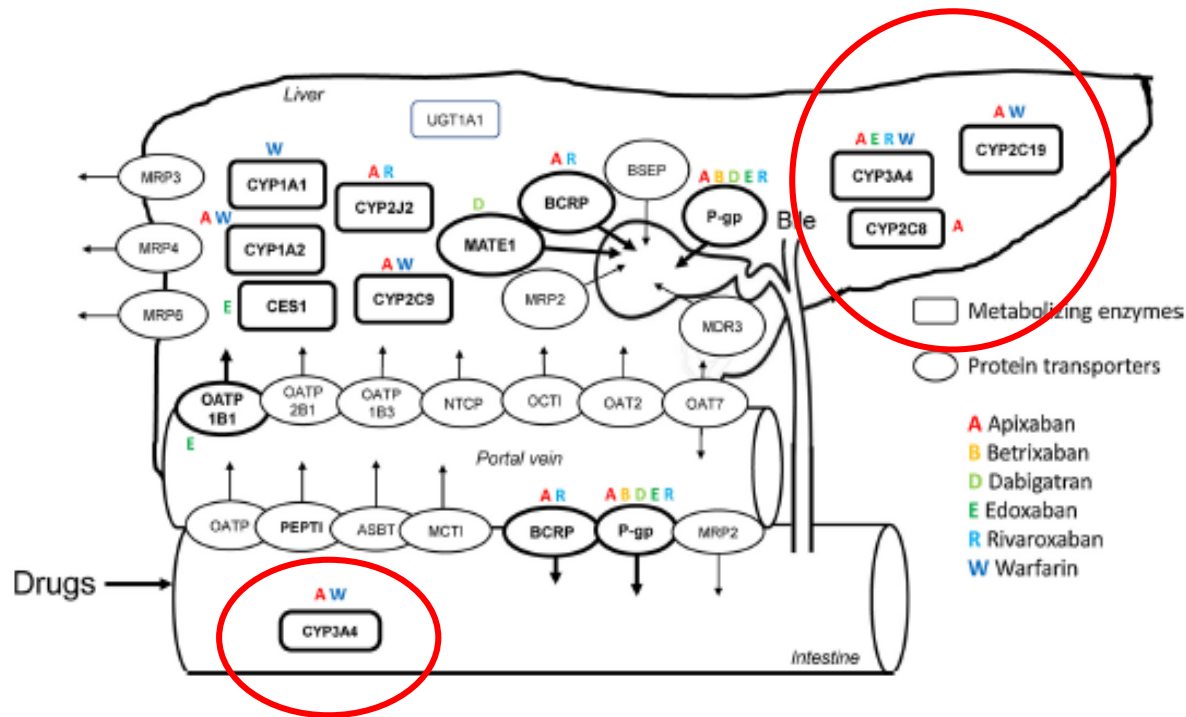


Score de risque hémorragique

Score HAS-BLED	points
H ypertension (non contrôlée, > 160 mm Hg)	1
A bnormal renal and liver function (Fonction hépatique ou rénale altérée, (creat. > 200 mmol/l))	1 ou 2
S troke (antécédent AVC, surtout lacune)	1
B leeding (antécédent de saignement ou risque de*)	1
L abile INR (INR instable)	1
E lderly (personne âgée, ex. > 65 ans)	1
D rugs/alcohol (médicaments à risque hémorragique/alcool et toxiques)	1 ou 2

e-cardiogram.com

Impact of CYP polymorphisms and drug interactions on Warfarin metabolism



Pharmacokinetic drug-interactions of warfarin.

Cytochrome P450	Inhibitors	Inducers
CYP2C9	amiodarone, capedutabine, cotrimoxazole, etravirine, fluconazole, fluvastatin, fluvoxamine, isoniazid, metronidazole, miconazole, oxandrolone, sulfapyrazone, tigecycline, voriconazole, zafidukast	aprepitant, bosentan, carbamazepine, phenobarbital, rifampicin
CYP1A2	acyclovir, allopurinol, amiodarone, caffeine, cimetidine, ciprofloxacin, disulfiram, enoxacin, fentanyl, fluvoxamine, methoxalen, mexiletine, miconazole, norfloxacin, oral contraceptives, phenylpropanolamine, propafenone, propranolol, terbinafine, thiabendazole, ticlopidine, verapamil, voriconazole, zileuton	montelukast, morkizine, omeprazole, phenobarbital, phenytoin
CYP3A4	alprazolam, amiodarone, amlodipine, amprenavir, aprepitant, atorvastatin, atazanavir, bicalutamide, cilostazol, cimetidine, ciprofloxacin, clarithromycin, clofibrate, conivaptan, cyclosporine, darunavir/ritonavir, diltiazem, dronedarone, erythromycin, fenofibrate, fluconazole, fluoxetine, fluvoxamine, fosamprenavir, imatinib, indinavir, isoniazid, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, nilotinib, oral contraceptives, posaconazole, propafenone, ranitidine, ranolazine, ritonavir, saquinavir, telithromycin, tipranavir, voriconazole, zileuton	armodafinil, amprenavir, aprepitant, bosentan, carbamazepine, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin, phenytoin, pioglitazone, prednisone, rifampicin, rifampicin, rifinamide

- Inter individual variations
- Intra individual variations
 - Nutrients (Kiwi, Milleperthuis, grapefruit...)
 - Drug interactions

=> permanent adaptation

Fonctions des AVK

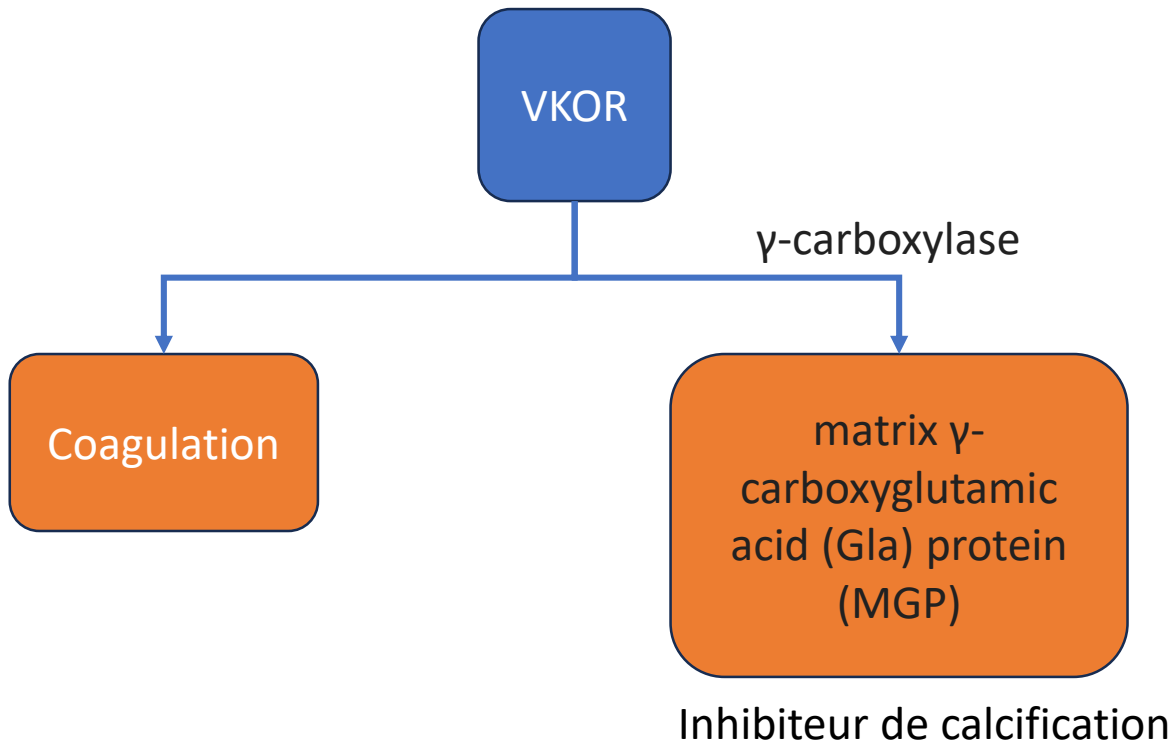


Table 2. VKORC1 CG/GG Genotype Increases the Risk of Coronary Calcification Progression (Logistic Regression; Model 1)

Model 1: (n=86) CAC Progression—Increase in CAC Score >50 Agatston Units

$R^2=0.31; P<0.001$

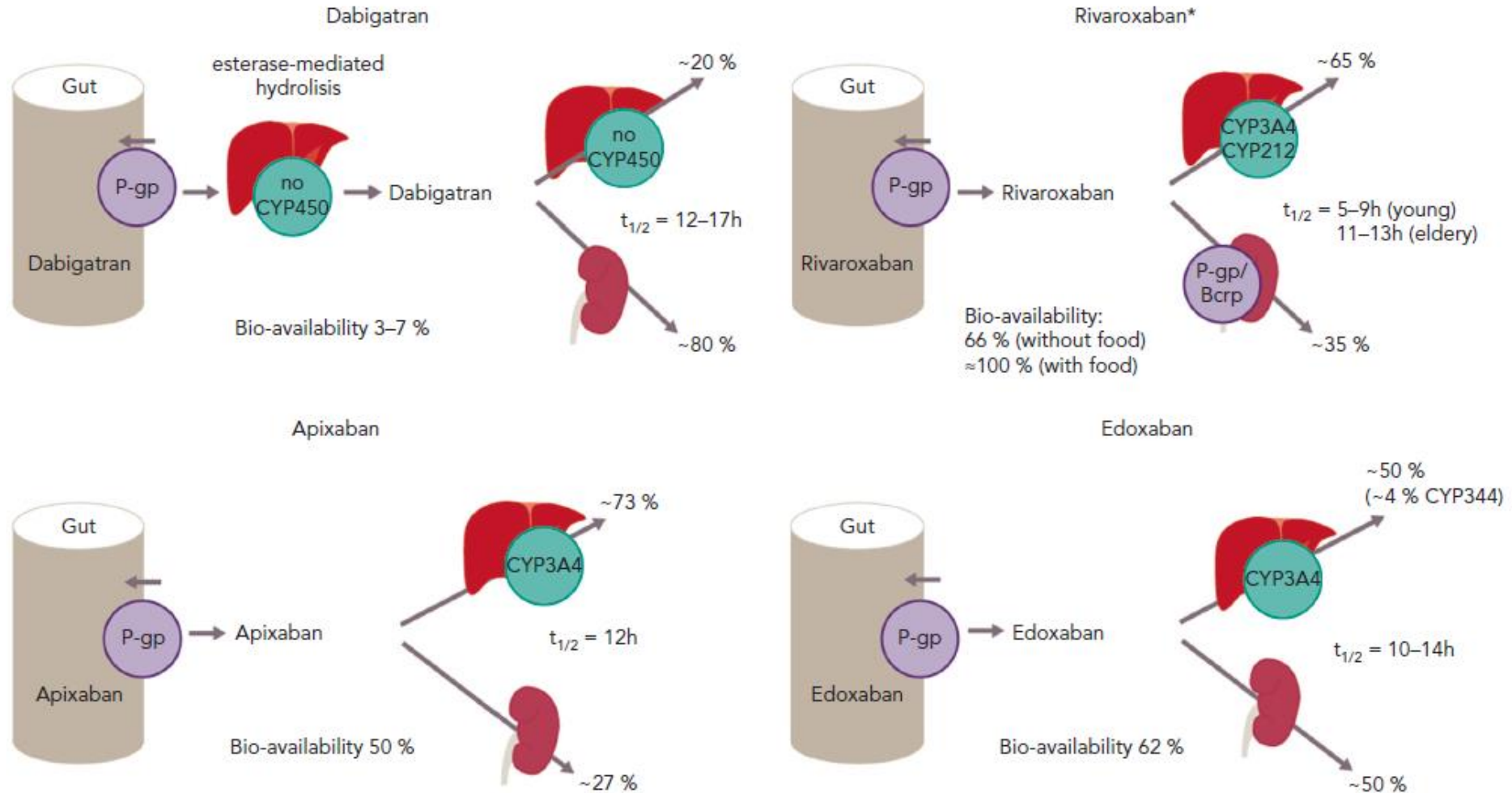
	Odds Ratio	95% Confidence Interval	P Value
VKORC1 CG/GG	4.0	1.0–15.5	0.04
VKORC1 × log baseline CAC	2.12	1.35–3.35	0.001
Diabetes mellitus	3.2	1.1–9.5	0.04
Age per decade, y	1.1	0.71–1.77	0.62
↓eGFR by 10 mL/min	0.82	0.53–1.3	0.4
Hypertension	0.46	0.48	0.48

CAC indicates coronary artery calcification; eGFR, estimated glomerular filtration rate; and VKORC1, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1.

Utilisation des DOAC chez les IRC

- Souhait d'abandonner les AVK
- Etudes d'enregistrement inclues des malades avec DFG>30ml/min (molécules métabolisées par CYP et éliminées par le rein)

Elimination of DOAC

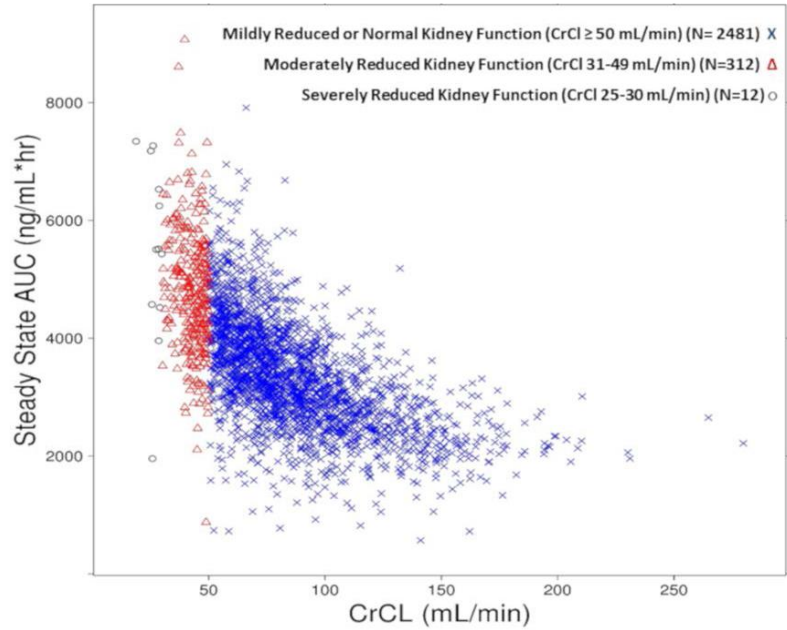


* these rivaroxaban figures are valid only for doses exceeding 20 mg.

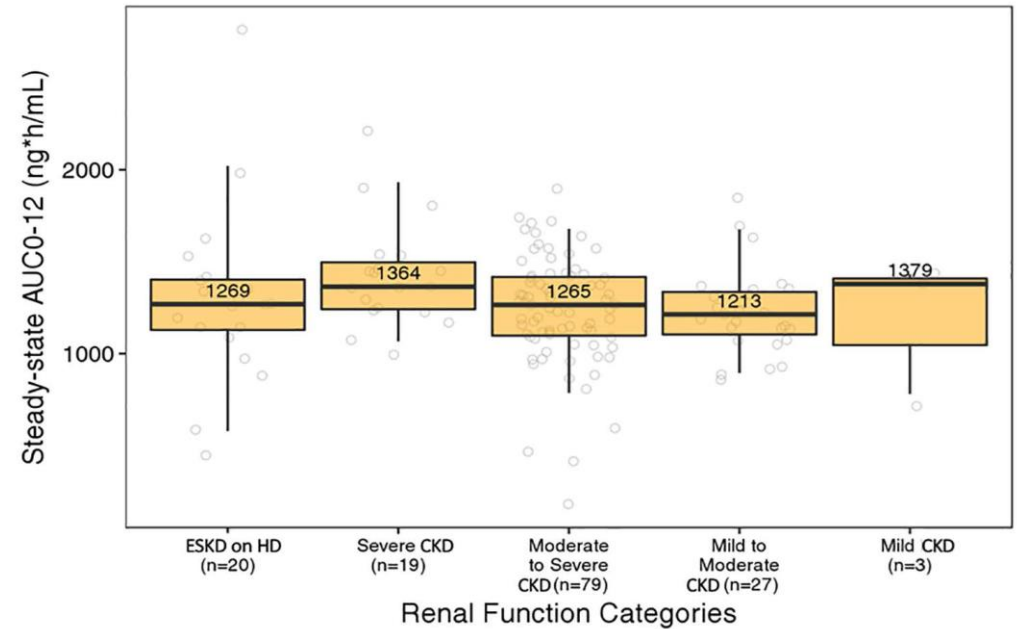
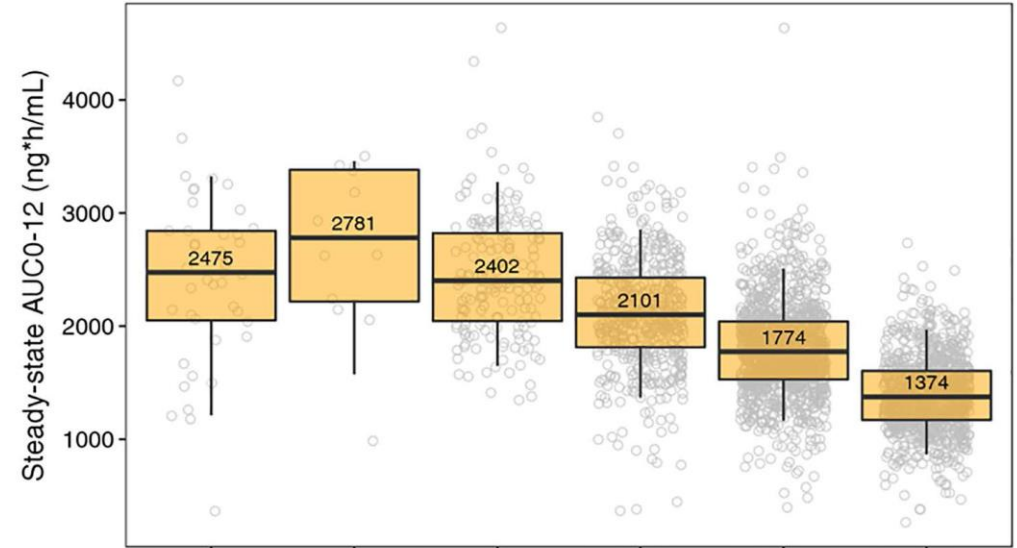
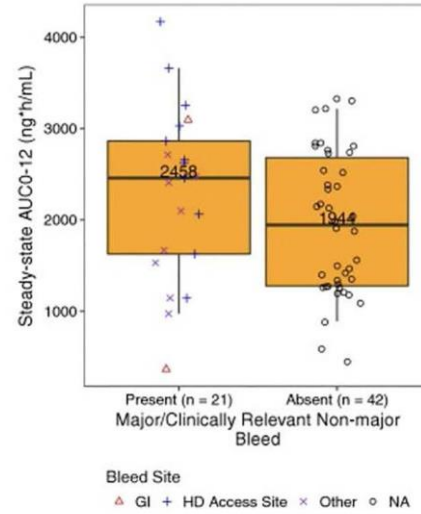
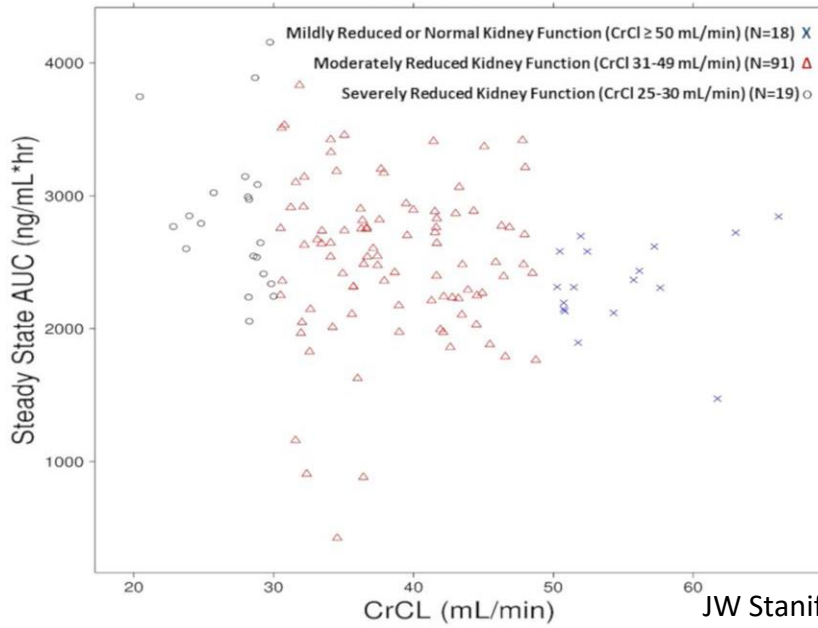
Adapted from: Heidbuchel, et al., 2015.²⁴

Pharmaco kinetics of Apixaban

Apixaban 5mg BID

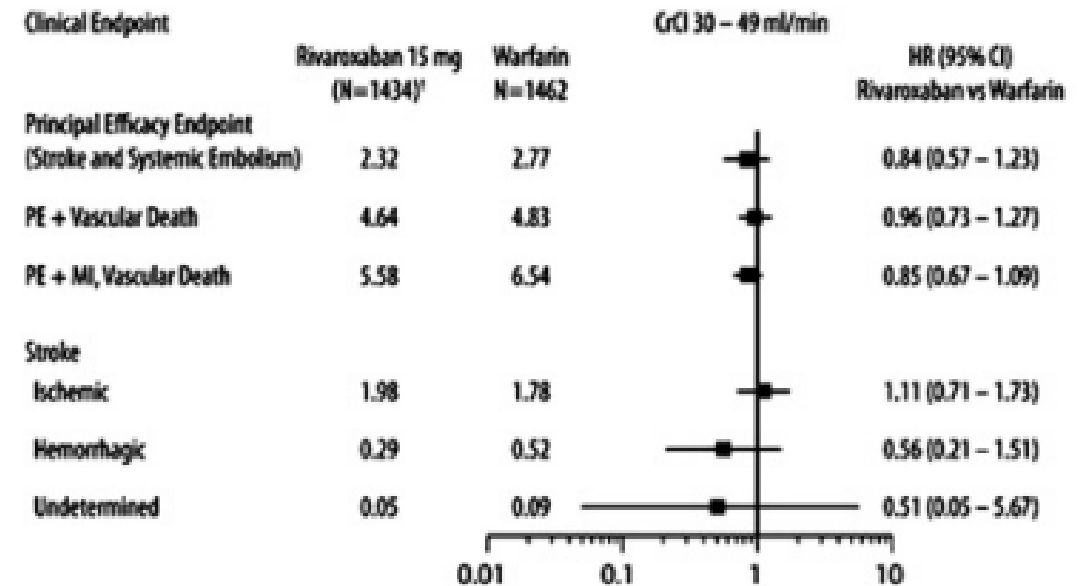


Apixaban 2.5mg BID



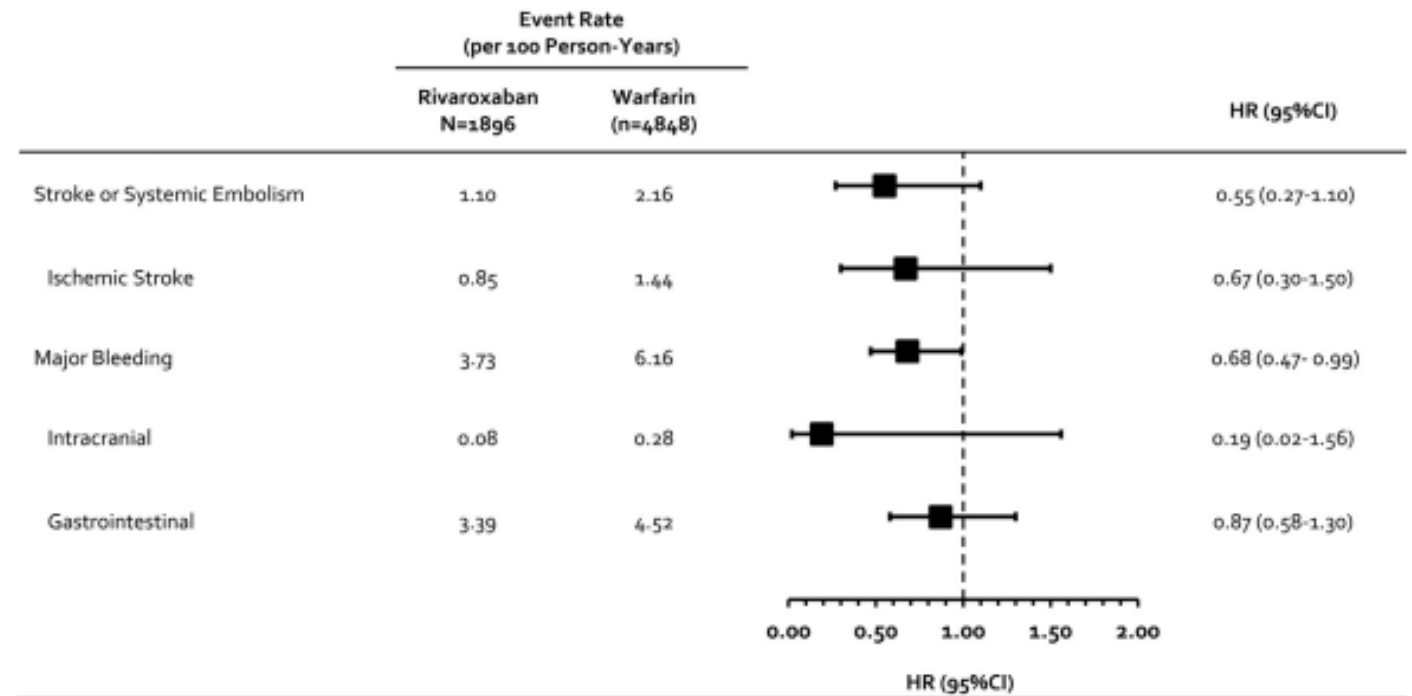
Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment

- Etude randomisée 14 264 patients en double aveugle
- Patients clairance inferieure entre **30-49 mL/min** : AVC : 2.32 pour avec rivaroxaban vs. 2.77 pour 100 patient-années avec warfarin, IC (0.57-1.23)
- Saignements majeurs et mineurs : 17.82 vs. 18.28 pour 100 patient-années; P = 0.76)
- Saignements létaux : 0.28 vs. 0.74% pour 100 patient-années; P = 0.047 : effet PROTECTEUR DU RIVAROXABAN

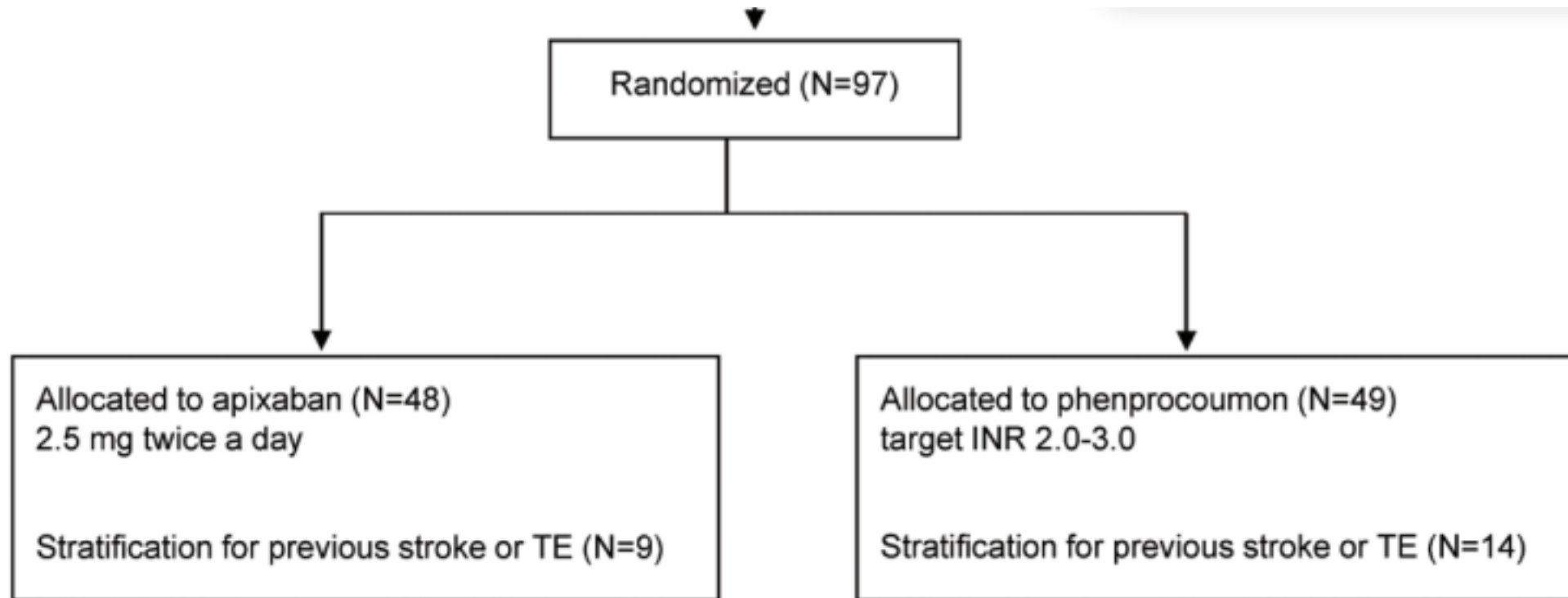


Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis

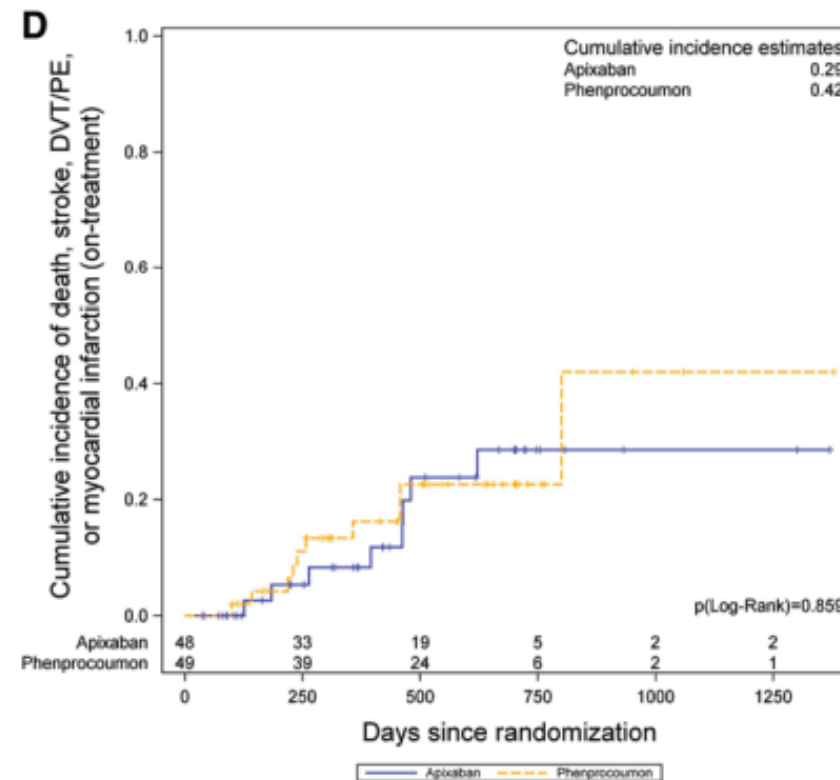
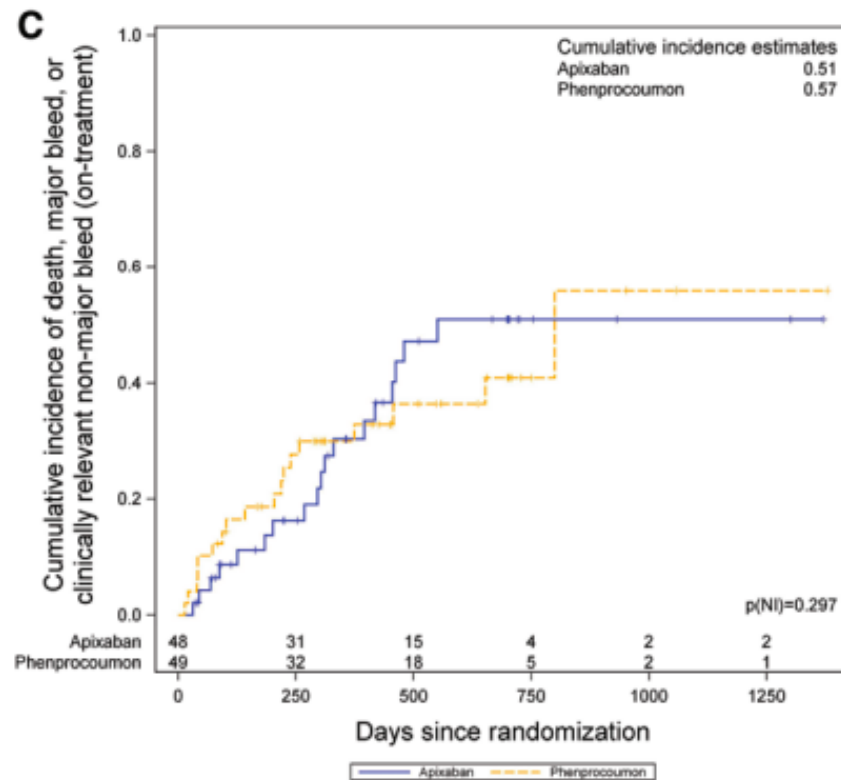
- Etude observationnelle
- Clairance inferieure à 30ml/mn
- 6600 patients



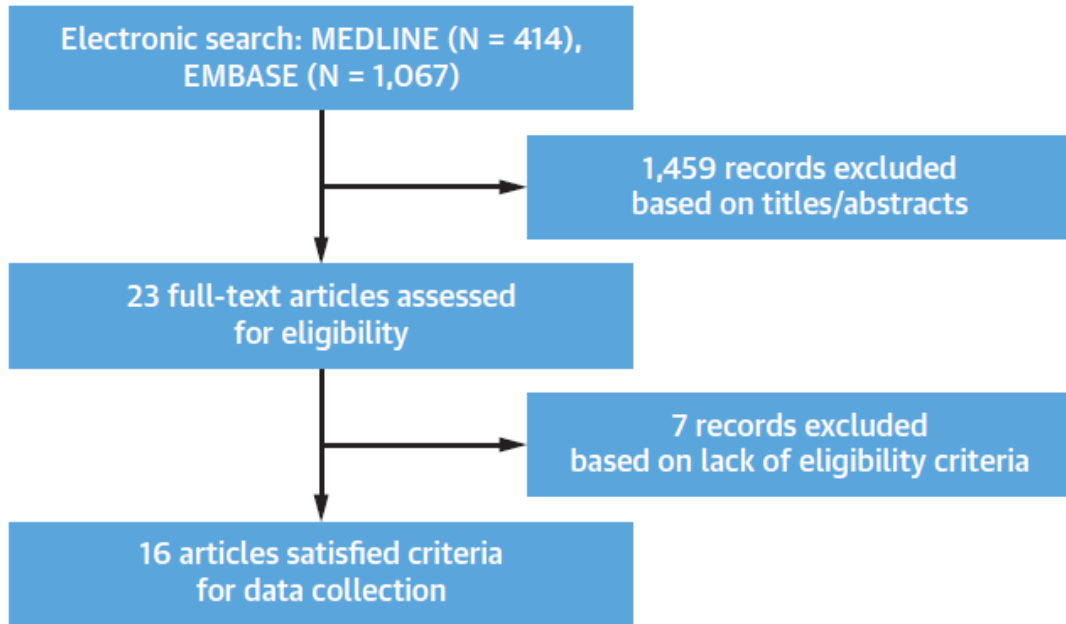
A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study



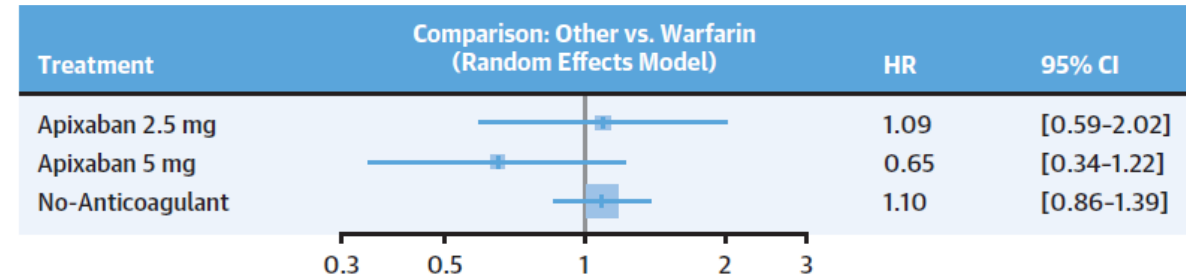
A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study



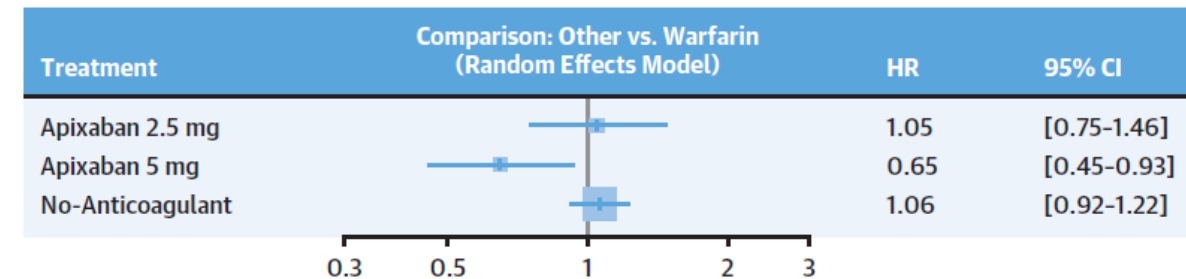
Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Dialysis



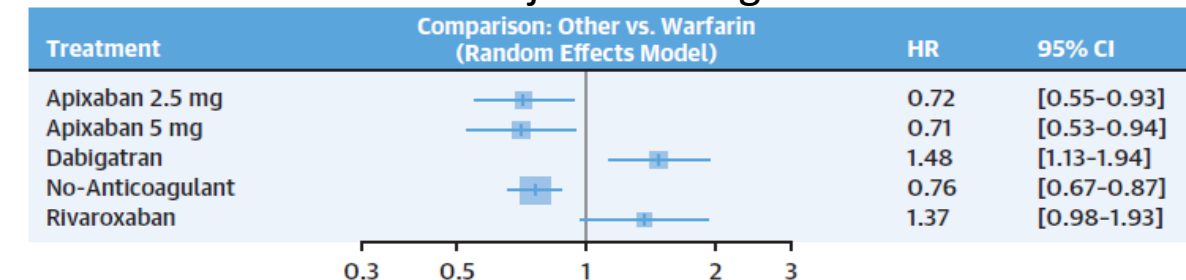
Stroke



Death

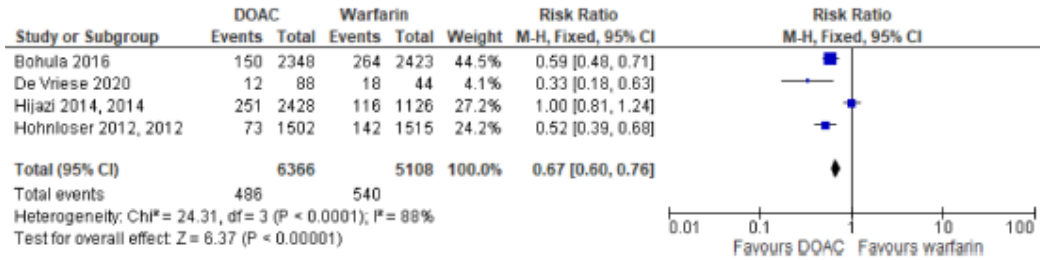


Major Bleeding

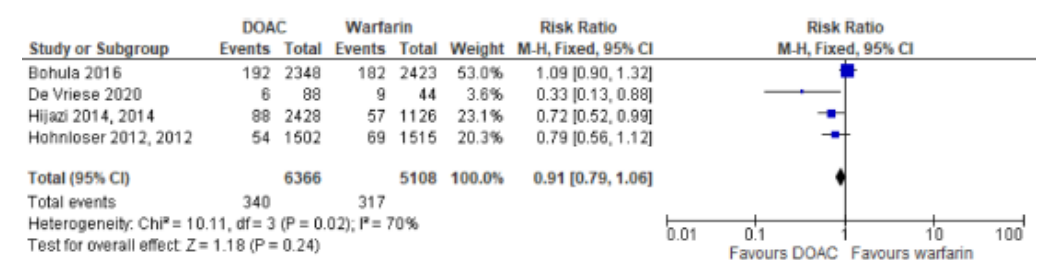


Use of DOAC in patients with renal failure: Recommendations

Major Bleeding (DFG<50l/min)



Stroke (DFG<50ml/min)



TVE

Creatinine Clearance in ml/min →	Creatinine Clearance				
	>90	50-90	30-49	15-29	<15 (including dialysis)
Apixaban	Loading then 5 mg bd	Loading then 5 mg bd	Loading then 5 mg bd	Loading then 5 mg bd	
Rivaroxaban	Loading then 20 mg od	Loading then 20 mg od	Loading then 20 mg od	Loading then 20 mg od	
Edoxaban	LMWH then 60 mg od	LMWH then 60 mg od	LMWH then 30 mg od	LMWH then 30 mg od	
Dabigatran	LMWH then 150 mg bd	LMWH then 150 mg bd	LMWH then 150 mg bd		

bd= twice daily, od= once daily, LMWH = low molecular weight heparin

- Standard dose
- Reduced dose
- Contraindicated
- Consider with caution

AF

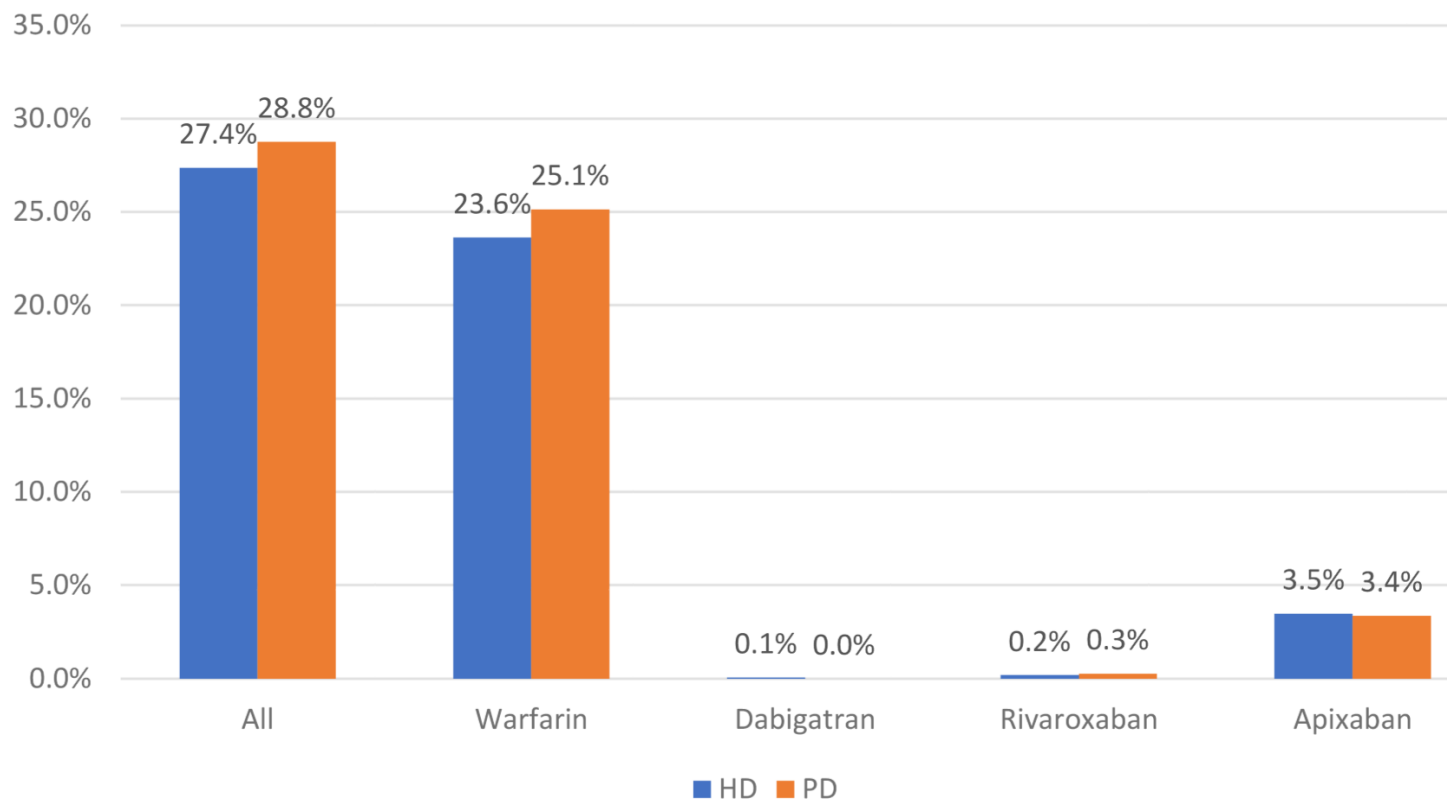
Creatinine Clearance in ml/min →	Creatinine Clearance				
	>90	50-90	30-49	15-29	<15 (including dialysis)
Apixaban	5 mg bd*	5 mg bd*	5 mg bd*	2.5 mg bd	
Rivaroxaban	20 mg once daily	20 mg once daily	15 mg once daily	15 mg once daily	
Edoxaban		60 mg once daily	30 mg once daily	30 mg once daily	
Dabigatran	150 mg bd	150 mg bd	110 mg bd		

* Unless two of age, body weight, or serum creatinine > 1.5 mg/dL, in which case dose is 2.5 mg bd = twice daily

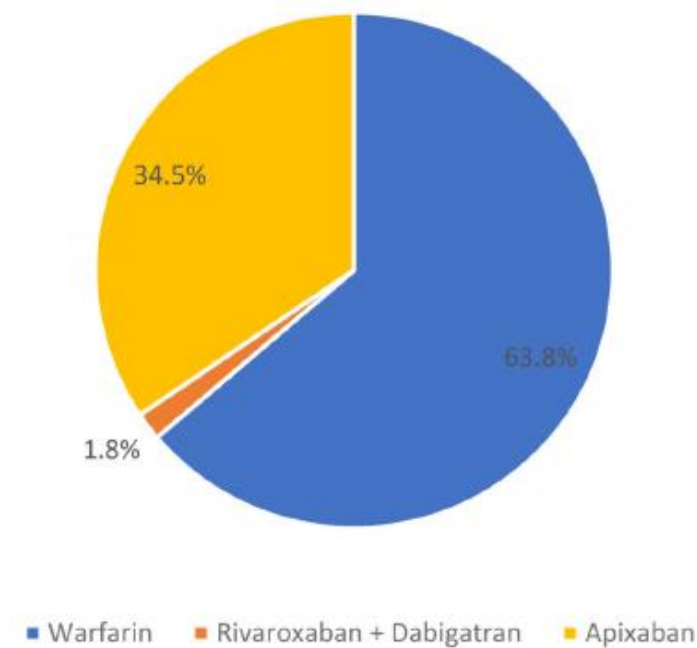
- Standard dose
- Reduced dose
- Contraindicated
- Consider with caution

Use of anticoagulation in the last 6 months 2015 in Dialyzed patients (Houston)

Prevalence



New initiation



Surveillance de la fonction rénale

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

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

intervalle entre 2 contrôles (en mois) = CrCl Cockcroft/ 10

Clairance à 30ml/mn : Tous les 30/10 = 3 mois

Conclusions

- DOAC peuvent être utilisés sans modification de dose jusqu'à 30ml/min de DFG
- Pour un DFG compris entre 15 et 30ml/min
 - Apixaban 2,5mg x2/j
 - Rovaroxaban 15mg/j
 - => efficacité et moins de complications (saignement que Coumadine)
- Pour un DFG <15ml/min: prudence
 - Apixaban 2,5mg x2/j
 - Rovaroxaban 10mg/j
- Rôle des autres facteurs de risque (age, anti agrégant,....)
- Problèmes liés à l'antagonisation (Chirurgie urgente: greffe)?
- Patients transplantés : utiliser leur DFG afin d'adapter les doses

Merci de votre attention



6^{ème} édition

SAMEDI, 2 DECEMBRE 2023
SALONS VARENNE, NOISY-LE-GRAND



Questions / Réponses